



Ruolo dei galenici nei trattamenti topici della DA: proprietà, formulazioni e compliance dei pazienti

Iria Neri¹
Beatrice Andrenacci²
Annalucia Viridi¹
Giampaolo Ricci²

¹ UO di Dermatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, ² UO di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, S. Orsola Malpighi, Università di Bologna

Parole chiave:
**galenici, dermatite atopica,
compliance**

Abstract

Per una corretta ed efficace gestione della Dermatite Atopica (DA), l'applicazione quotidiana o pluriquotidiana di trattamenti topici è di vitale importanza. L'aderenza terapeutica agli stessi è tuttavia generalmente bassa e tende a decrescere nel tempo. Le proprietà cosmetiche delle preparazioni topiche giocano un ruolo cruciale nell'influenzare la compliance dei pazienti, specialmente nell'età pediatrica. Il presente articolo descrive le principali risorse galeniche attualmente disponibili e suggerisce quali formulazioni privilegiare nei pazienti pediatrici con DA, tenendo conto degli effetti desiderabili, dell'interazione con i principi attivi e delle preferenze individuali.

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria cutanea ad andamento cronico recidivante, caratterizzata da un iniziale difetto della barriera epiteliale. Le tipiche lesioni, intensamente pruriginose, nella fase acuta sono caratterizzate da *eritema*, *papule*, *vescicole* e *croste*, nella fase subacuta da lesioni squamo-crostose su base eritematosa e nella fase cronica da progressivo ispessimento della cute (lichenificazione). In età pediatrica la prevalenza stimata della patologia varia dal 10 al 20%¹: le manifestazioni cliniche possono esordire sin dai 3 mesi di vita, protraendosi talora fino all'età adulta e ponendo quindi la necessità di **efficaci trattamenti a lungo termine**.

La gestione terapeutica della DA spesso richiede il concomitante uso di emollienti ed antinfiammatori topici², con uno schema terapeutico a step da modularsi secondo l'intensità e la severità dei sintomi (Tab. I).

L'uso quotidiano di emollienti è raccomandato sia nelle fasi acute che nelle forme croniche, grazie alla loro capacità di contrastare la xerosi e di mantenere i risultati raggiunti attraverso il trattamento con steroidi topici. Lo scopo degli emollienti è di idratare la pelle e di ripristinare la barriera cutanea.

Nella DA l'aderenza ai trattamenti topici è ancora bassa e decresce nel singolo paziente nel corso degli anni, per vari motivi (severità e visibilità delle manifestazioni, entità degli effetti collaterali, schemi terapeutici complessi o troppo generici).

Un ruolo importante è giocato dalle proprietà cosmetiche dei galenici nelle preparazioni topiche⁴⁻⁷: l'applicabilità di un prodotto, l'odore, l'untuosità e la sua natura occlusiva possono influenzare profondamente l'aderenza alla terapia, nell'età adolescenziale ed ancor più in quella infantile. È quindi fondamentale non solo educare il paziente e sottoporlo a stretto monitoraggio, ma anche

Corrispondenza

Iria Neri
UO di Dermatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, S. Orsola Malpighi, Università di Bologna
E-mail: iria.neri@aosp.bo.it

Tabella 1. Step terapeutici nella gestione della dermatite atopica in età pediatrica (da Wollenberg et al., 2016³, mod). Per ogni step sono possibili opzioni terapeutiche aggiuntive come antisettici e antibiotici in caso di sovrainfezioni. Riconsiderare la compliance e la diagnosi se la terapia non ha effetto.

Terapia di fondo	Emollienti 1 v/die + profilassi ambientale/comportamentale dipendente dall'eziologia (evitamento di allergeni, specie ambientali)
Lieve (SCORAD < 25)	Terapia di fondo + corticosteroidi topici (TCs) di potenza bassa/media
Moderata-severa (SCORAD 25-50)	Terapia di fondo + TCs di potenza media/alta o inibitori topici della calcineurina
Severa (SCORAD > 50)	Terapia di fondo + TCs di potenza media/alta + terapia sistemica (ciclosporina A, azatioprina, PUVA)

privilegiare l'uso delle formulazioni galeniche più adeguate che tengano conto degli effetti sulla pelle, dell'interazione con il principio attivo e, non da ultimo, delle preferenze individuali.

Tipi di veicolo nelle formulazioni topiche

Un **veicolo** è definito dal tipo di preparazione e dagli eccipienti che possono essere introdotti in un trattamento topico allo scopo di incrementarne efficacia, tollerabilità ed applicabilità, adattando la terapia alle caratteristiche della cute o delle lesioni.

I veicoli possono essere distinti sulla base della loro polarità, delle proprietà reologiche e delle caratteristiche fisico-chimiche.

Le **basi idrofiliche** sono impiegabili come co-solventi nei sistemi acquosi o nei sistemi anidri come gli unguenti idrofilici. Comprendono acqua purificata, alcoli idrosolubili (*etanolo, isopropanolo*) ed alcoli polivalenti con funzione di umettanti (*glicerolo, propilen glicole propilenico, sorbitolo*). Le concentrazioni di etanolo, isopropanolo e glicole propilenico nella fase acquosa di una preparazione non dovrebbero eccedere il 20%, per evitare di interferire con l'assorbimento del principio attivo.

Le **basi idrofobiche** constano di composti organici insolubili in acqua, sono tendenzialmente occlusive, comprendono: idrocarburi (*vesellina, paraffina*); lipidi moderatamente polari come la cera e gli esteri della cera fluida (*isopropil miristato, etilexil palmitato*); trigliceridi a media catena e oli di silicone (*dimetilsiloxano, metilsiloxano ciclico, fenil metil polisiloxano*), che avendo

per gruppo funzionale il poliorganosiloxano diffondono molto bene.

Gli **emulsionanti** vengono utilizzati per stabilizzare le emulsioni, miscele termodinamicamente instabili formate da due liquidi immiscibili.

Le **sostanze gelificanti** sono macromolecole organiche capaci di aumentare la viscosità di una soluzione, incrementando così la deposizione di prodotto. I principali gelificanti sono gli acidi poliacrilici sintetici ed i derivati della cellulosa semisintetica (*sodio carmellosio, idrossietil cellulosa*).

I **conservanti** sono sostanze ad azione antibatterica, includono parabeni, acido sorbico, benzilalcoli e fenilettilalcoli e sono potenzialmente allergizzanti.

Gli **antiossidanti** evitano che i lipidi insaturi contenuti nelle preparazioni risentano dell'esposizione a luce, aria e calore. I principali sono rappresentati dal butildrossianisolo, l'idrossitoluene butilato, l'alfatocoferolo e gli esteri dell'acido ascorbico (*ascorbile palmitato*).

Tipi di formulazioni topiche

Per orientarsi meglio nella scelta tra diverse preparazioni, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha identificato otto formulazioni topiche, distinte sulla base della viscosità, della polarità e della natura liquida o semisolida⁸; possiamo così distinguere soluzioni, sospensioni, emulsioni, paste, gel, unguenti, creme ed "altro". Ciascuna formulazione può essere addizionata di veicoli conservanti, antiossidanti, stabilizzanti o emulsionanti.

Le **soluzioni** sono preparazioni liquide a fase singola. Le più utilizzate hanno natura idrofilica, sono facili da

distribuire e non lasciano residui, ma possono evocare una sensazione di dolore pungente o incrementare la secchezza cutanea a causa della base alcolica. Contengono come solventi acqua, etanolo o isopropanolo, e possono essere addizionate di umettanti come il glicerolo. Le soluzioni ad alta concentrazione alcolica possono però provocare secchezza o bruciore.

Le **sospensioni** sono lozioni caratterizzate da bassa viscosità, ragion per cui tendono a sedimentare rapidamente e devono essere agitate prima dell'applicazione. Addizionate di sostanze che ne incrementano la viscosità (*bentonite, eteri di cellulosa*) si trasformano in paste idrofiliche.

Le forme lipofiliche contengono in olio una dispersione di pigmenti inorganici come l'ossido di zinco, il talco o il diossido di titanio, ed eventualmente farmaco disciolto o sospeso.

Nelle sospensioni idrofiliche gli stessi pigmenti sono insolubili e rimangono depositati come sottile strato dopo che il solvente è evaporato, ragion per cui vengono dette "polveri liquide". L'adesione dei pigmenti incrementa aggiungendo polioli che non evaporano (*glicerolo, glicole propilenico*).

Le **emulsioni** sono date dall'insieme di due liquidi immiscibili, che definiscono rispettivamente una fase idrofilica ("fase acquosa" o "fase W") ed una fase lipofilica ("fase oleosa" o "fase O"). L'aspetto di questi preparati è bianco-latteo. Entrambi i liquidi costituenti possono rappresentare la fase dispersa/interna e la fase continua/esterna, permettendo così di definire emulsioni lipofiliche acqua-in-olio (emulsioni W/O) ed emulsioni idrofiliche olio-in-acqua (O/W).

Le emulsioni lipofiliche W/O sono formate da una fase acquosa dispersa entro la fase lipidica: hanno un alto contenuto in olio (fino al 70%) e sono stabilizzate da emulsionanti lipofilici. Poiché lasciano un film oleoso sulla cute sono meno gradite ai pazienti.

Le emulsioni O/W constano di una fase interna di liquido organico dispersa entro una fase continua d'acqua: sono perciò facilmente spalmabili e vengono rapidamente assorbite senza lasciare residui indesiderati sulla cute. Più la fase interna ha bassa concentrazione, più la consistenza è acquosa. Esistono emulsioni che contengono il 70% di acqua, sono molto gradite al paziente perché hanno anche un effetto rinfrescante.

Le emulsioni con un più alto contenuto d'acqua vengono dette **lozioni**: possono avere una base alcolica o idrica e si caratterizzano per la grande versatilità, po-

tendo essere utilizzate per tutti i tipi di pelle. Trovano particolare applicazione a livello del cuoio capelluto e nelle aree pilifere come ascelle ed inguine. Le lozioni vengono assorbite molto rapidamente, ma hanno scarso potere idratante.

Le **paste** contengono componenti solide ad alta concentrazione, finemente disperse nelle basi. Le più frequentemente utilizzate sono le paste idrofobiche, che contengono ossido di zinco e pigmenti inorganici in un lipogel.

I **gel**, grazie al loro alto contenuto in acqua, hanno un effetto rinfrescante e risultano perciò molto graditi ai pazienti, che ne continuano l'impiego anche per tempi prolungati. L'effetto è inoltre raggiunto rapidamente.

Gli **unguenti** sono preparazioni semisolide (balsami o pomate) caratterizzate da un alto contenuto di grassi rispetto all'acqua, alta potenza e grande penetrazione. Incrementano fortemente l'idratazione cutanea, senza richiedere l'aggiunta di conservanti. Nonostante siano particolarmente efficaci nel trattamento di pelli molto secche, trovano scarsa aderenza nei pazienti per la loro untuosità.

Gli unguenti più idrofobici assorbono solo piccole quantità d'acqua; contengono vasellina, paraffina, oli vegetali, grassi animali, cere, gliceridi sintetici o polialchilsiloxani.

Addizionati di opportuni emulsionanti (*alcoli della lana, esteri del sorbitano, monogliceridi, acidi grassi sollfati, polisorbati o macrogol cetostearil etere*), altri unguenti possono creare emulsioni W/O o O/W, assorbendo così più acqua.

Infine, gli unguenti più idrofilici, detti unguenti "fat-free", contengono basi ben miscibili con l'acqua (polietilen glicole) e quindi appropriate quantità d'acqua.

Le **creme** sono preparazioni multifase caratterizzate da una fase lipofilica ed una acquosa: poiché contengono più acqua degli unguenti sono meno irritanti e più facilmente spalmabili. Hanno proprietà emolliente e possono essere applicate su vaste aree corporee, anche in pazienti con pelli secche o sensibili, trovando particolare indicazione nel trattamento delle aree intertriginose nelle fasi acute e subacute. A seconda delle componenti possono essere idrofobiche, idrofiliche o anfifiliche.

Le creme idrofobiche ("creme ricche") sono sostanze oleose molto diffusibili che creano una barriera protettiva sulla cute, riducono la perdita idrica, sono buone formulazioni per la somministrazione di farmaci lipo-

solubili nei pazienti con pelli normali o non particolarmente grasse.

Le creme idrofiliche sono creme acquose con una fase esterna idrofila che favorisce la penetrazione del farmaco entro la cute e sono particolarmente indicate nel trattamento di lesioni secche. Determinano un lieve incremento nell'idratazione.

Le creme anfifiliche hanno infine struttura bicoerente: la fase lipofilica e quella idrofilica sono entrambe continue e non possono essere distinte. Questo tipo di creme può essere diluito sia con acqua che con lipidi. L'ultima categoria prevista dalla FDA include tutte le restanti formulazioni: aerosol, polveri, cerotti, schiume, shampoo e spray.

Le **schiume** sono di facile applicazione e si asciugano rapidamente con minimi residui dopo l'uso. Poiché diffondono facilmente sono indicate nel trattamento di aree estese, ma possono dare bruciore, rossore e prurito.

Gli **shampoo** evocano limitati effetti locali grazie al ridotto contatto con la cute, potendo quindi essere utilizzati anche per estesi periodi. Anche in questo caso, la soddisfazione e l'aderenza dei pazienti è alta.

Gli **spray** permettono di trattare ampie aree, ma mancano di fluidità e possono dare secchezza e bruciore.

Le **polveri**, particelle solide secche di finezza variabile, contengono una o più sostanze attive, eventualmente addizionate di eccipienti e coloranti. A livello dello strato corneo ostacolano il passaggio d'acqua, riducendo l'eccessiva idratazione.

Genericamente, perché una preparazione topica sia accettata deve non ungere, avere rapido assorbimento ed un buon contenuto idrico; lo scarso contenuto in acqua dà infatti alla formulazione un odore più intenso, un aspetto lucido e granuloso ed un effetto maggiormente occlusivo, con persistenza di un film bianco dopo l'applicazione. Per questa ragione vanno preferite formulazioni "olio in acqua", caratterizzate da una fase idrofilica esterna. È anche importante che la preparazione contenga quanto necessario al minimo dosaggio possibile, perché il prodotto sia contemporaneamente efficace e sicuro.

La scelta del veicolo nelle formulazioni topiche: regole generali

Nell'allestimento finale di un topico bisogna rammentare che **il veicolo esercita un effetto sulla cute anche in**

assenza di farmaco: le sostanze con contenuto prevalentemente idrico esercitano ad esempio un'azione rinfrescante e contrastano l'essudazione, mentre le basi idrofobiche hanno un effetto occlusivo ed influenzano la funzione di barriera.

Il tipo di base va accuratamente selezionato **a seconda della severità della patologia, ad esempio nella dermatite atopica** (Figg. 1-3):

1. nelle fasi acute della patologia è indicata l'applicazione di bendaggi umidi o l'uso di lozioni, emulsioni O/W o creme ad elevato contenuto di acqua;
2. nelle forme subacute andrebbero invece privilegiate le emulsioni W/O;
3. nelle forme croniche con ipercheratosi è ideale l'uso di creme idrofobe o unguenti a base di idrocarburi (vaselina, paraffina,...).

La scelta della formulazione più opportuna dipende dalla sede da trattare, ricordandosi di applicare "l'umido sull'umido": per ogni sede andrà considerata la facilità d'applicazione del preparato e la sua rimovibilità, preferendo, ad esempio, idrogel, unguenti o soluzioni idrofiliche e lozioni per il trattamento di zone pelose e del cuoio capelluto.

Molta attenzione dovrà essere posta poi alla **natura del galenico**, evitando ad esempio di mescolare basi W/O e basi O/W.

Effetti biofarmaceutici nelle formulazioni topiche per la DA

Quando applicate ad un preparato topico, le misure galeniche devono essere finalizzate ad ottenere una **sovrasaturazione del farmaco**, in modo da aumentare il gradiente di concentrazione per la diffusione e di conseguenza la penetrazione senza interrompere lo strato corneo.

Nel trattamento della DA, il sistema farmaco-veicolo deve essere formulato in modo da ottenere un ripristino della **funzione di barriera**, un'azione **antinfiammatoria** ed un aumento dell'**idratazione cutanea** con modulazione dell'**assorbimento percutaneo**, il tutto adeguando il veicolo a seconda del sito di applicazione e del principio attivo.

I composti capaci di ripristinare l'integrità di barriera prevengono o ritardano lo sviluppo di riacutizzazioni, diminuendo la severità della DA: in linea teorica, avviarne un uso quotidiano sin dalla nascita in soggetti



Figura 1. Eczema in fase essudativa: in questa fase sono indicate le creme e le emulsioni fino a scomparsa dell'essudato.



Figura 2. Lesioni in fase subacuta caratterizzate da squamo-croste su base eritematosa. In questa fase sono indicate le creme.

ad alto rischio potrebbe addirittura ostacolare l'esordio dei sintomi.

I composti con effetto coprente ed **occlusivo**, creando una barriera artificiale, vicariano la perdita di una buona funzione naturale di barriera.

Anche preparati contenenti **lipidi fisiologici**, come ad esempio le ceramidi e i trigliceridi, acidi grassi poliinsaturi esercitano un effetto positivo, con il vantaggio di non presentare l'occlusività tipica degli idrocarburi: incrementano l'effetto antinfiammatorio delle formulazioni e preservano l'integrità della barriera naturale.

L'assorbimento cutaneo di una sostanza è influenzato dallo spessore dello strato corneo, dall'integrità della cute e dallo stato di idratazione, dalle proprietà del veicolo, da quelle del farmaco e dall'interazione tra veicolo e farmaco. Il veicolo deve facilitare il rilascio di ingredienti attivi tra i cheratinociti, in modo da aumentare la biodisponibilità del farmaco topico.

Il principale ostacolo alla penetrazione è rappresentato dalla barriera cornea, tendenzialmente povera d'acqua e ricca di materiale lipidico e proteico: per incrementare l'assorbimento percutaneo è quindi necessario ricorrere a veicoli che **modificano la lipofilia o l'idratazione dello strato corneo**.



Figura 3. Lesione lichenificata della piega antecubitale destra, da trattare con pomate o unguenti.

Tabella II. Classificazione funzionale degli eccipienti nelle preparazioni galeniche.

Sostanze/formulazioni che facilitano la penetrazione	Sostanze/formulazioni antinfiammatorie e riparatrici	Sostanze/formulazioni coprenti/occlusive	Sostanze/formulazioni conservanti e stabilizzanti
Emulsionanti O/W (<i>saponi di sodio o di trietanolamina, solfati di alcoli grassi, polisorbati</i>) Umettanti (<i>glicerolo, glicole propilenico, sorbitolo</i>) Surfattanti (<i>sodio lauril solfato</i>) Isopropil miristato	Idrogel Paste Lipidi naturali	Vasellina Idrocarburi (<i>paraffina, vasellina</i>) Cere ed esteri della cera fluida (<i>isopropil miristato, etilexil palmitato</i>) Oli ed acidi grassi Siliconi Emulsionanti W/O (<i>lanolina, esteri del sorbitano, monogliceridi</i>) Unguenti Polveri con oli Paste senza emulsionanti Bende occlusive	Fenossietanolo Acqua purificata Clorocresolo Diidrogeno di sodio fosfato Idrossido di sodio Acido fosforico Carbomero Fenossietanolo Parabeni Acido sorbico Acido benzoico Benzil alcol Macrogol

I veicoli che incrementano l'idratazione e la permeabilità dello strato corneo agiscono rilasciando acqua o creando una parziale occlusione che blocca la perdita idrica trans-epiteliale. La penetrazione del principio attivo attraverso la cute può essere poi incrementata anche attraverso l'uso di additivi, solventi, acceleranti e surfattanti. Tutti i composti che incrementano in maniera potente la penetrazione sono però irritanti e possono danneggiare la barriera. Le diverse preparazioni galeniche possono influenzare la terapia di fondo della DA permettendo di modulare secondo necessità la natura degli emollienti^{9 10}. Per il trattamento di aree molto estese sono particolarmente indicate formulazioni con **alto contenuto in**

acqua, come le emulsioni o le lozioni; al contrario, per la cura di pelli più secche sono preferibili formulazioni a **contenuto idrico minore** come creme ed unguenti.

Bisogna sempre considerare però **l'effetto funzionale netto del sistema farmaco-veicolo**. Ad esempio, creme acquose contenenti surfattanti anionici come il sodio lauril solfato sono irritanti e possono danneggiare la barriera incrementandone la degradazione enzimatica. Al contrario, emollienti che includono acidi o soluzioni tampone hanno un effetto positivo sulla cute, attenuando l'attività delle serino-proteasi locali attraverso una riduzione del pH di superficie (Tab. II).

Bibliografia

- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;7:116-32.
- Galli E, Neri I, Ricci G, et al. Consensus conference on clinical management of pediatric atopic dermatitis. *Ital J Pediatr* 2016;42:26.
- Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M. et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:729-47.
- Daniels R, Knie U. Galenics of dermal products – vehicles, properties and drug release. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:367-83.
- Trookman NS, Rizer RL, Ho ET, et al. The importance of vehicle properties to patients with atopic dermatitis. *Cutis* 2011;88(1 Suppl):13-7.
- Eastman WJ, Malahias S, Delconte J. Assessing attributes of topical vehicles for the treatment of acne, atopic dermatitis, and plaque psoriasis. *Cutis* 2014;94:46-53.
- Tan X, Feldman SR, Chang J, et al. Topical drug delivery systems in dermatology: a review of patient adherence issues. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9:10.
- Buhse I, Kolinski R, Westenberger B, et al. Topical drug classification. *Int J Pharm* 2005;295: 101-12.
- Gual A, Pau-Charles I, Abeck D. Topical corticosteroids in dermatology: from chemical development to galenic innovation and therapeutic trends. *J Clin Exp Dermatol Res* 2015;6:2.
- Danby SG, Chalmers J, Brown K, et al. A functional mechanistic study of the effect of emollients on the structure and function of the skin barrier. *Br J Dermatol* 2016;175:1011-9.