

Con il patrocinio di



A.S.F.I.
Associazione Scientifica
Farmacisti Italiani

CORSO ECM
DI FORMAZIONE A DISTANZA

ECM **81-328728**
Crediti formativi: **18,0**



CANNABIS TERAPEUTICA:

LA SCINTILLA DEL CAMBIAMENTO

Responsabile Scientifico
Professor Maurizio Cini

dal 8 SETTEMBRE al 30 DICEMBRE 2021



SOMMARIO

1. INTRODUZIONE

1. Il Sistema Endocannabinoide (SEC) in dermatologia

2. Aree di trattamento

1. Psoriasi
2. Eczema/Dermatite
3. Prurito dermatologico
4. Referenze

3. PRINCIPI ATTIVI

1. CBD e Terpeni
 1. β -Cariofillene
 2. Mircene
 3. Referenze
2. Acido 18 β -glicirretico
 1. Referenze
3. Idrossitirosolo/ Oleuropeina
 1. Referenze
4. Allantoina
 1. Referenze
5. Vitamina E
6. Pantenolo



1 INTRODUZIONE

1.1 Il Sistema Endocannabinoide (SEC) in dermatologia

La presenza del SEC è stata dimostrata nella cute non solo a livello delle terminazioni neuronali: gli endocannabinoidi anandamide e 2-arachidonoilglicerolo (2-AG), i recettori CB1, CB2 e TRPV1 e gli enzimi coinvolti nella biosintesi e nella degradazione degli endocannabinoidi (FAAH, MAGL, ecc...).(1)

I componenti del SEC sono stati ritrovati, in misura diversa, su quasi tutte le cellule che compongono la pelle: cheratinociti epidermiali, melanociti, mastociti, fibroblasti, sebociti, ghiandole sudoripare e persino su alcuni tipi di follicoli piliferi.

Nella cute, il ruolo del SEC è quello di regolatore di svariate funzioni: crescita, proliferazione e apoptosi cellulare, risposte infiammatorie ed immunitarie, trasmissione di stimoli sensoriali al sistema nervoso centrale e sintesi di lipidi e di altri componenti dell'epidermide. (1)



2 Aree di trattamento

2.1 Psoriasi

La psoriasi è una malattia genetica immuno-mediata, che si manifesta nella pelle, nelle articolazioni o in entrambe.

A livello cutaneo, si assiste ad un'iperproliferazione delle cellule dell'epidermide e ad una iperproduzione di citochine infiammatorie, che causano un anomalo ispessimento della pelle, caratterizzata da zone eritematose sovrapposte a zone squamose di colore bianco.

Poiché le cause possono essere molteplici e disparate, spesso un team diversificato di clinici, con una vasta gamma di competenze, è necessario per curare questa patologia. I trattamenti attualmente disponibili vanno dall'utilizzo di preparati topici -contenenti emollienti, analoghi della vitamina D, cortisonici, ecc...- e alla fototerapia per le forme lievi-moderate, fino all'utilizzo di terapie sistemiche con ciclosporina, metotrexato, e farmaci biologici, per le forme più gravi.



2 Aree di trattamento

2.1 Psoriasi

Nonostante l'efficacia di questi trattamenti, i notevoli effetti collaterali che comportano, spingono per la ricerca di nuove terapie.

I cannabinoidi hanno mostrato risultati promettenti nel trattamento della psoriasi.

Diversi sono i meccanismi proposti: effetti antiproliferativi sui cheratinociti, inibizione dell'azione delle cellule immunitarie (macrofagi e linfociti), del rilascio di citochine infiammatorie e dall'angiogenesi. (2)

I recettori CB2, per la loro localizzazione sulle cellule immunitarie, sembrerebbero quelli maggiormente coinvolti in queste azioni.

Anche il CB1 e i recettori PPAR γ , sui quali agisce la PEA, svolgono un ruolo importante nella psoriasi.

Vari studi pre-clinici hanno dimostrato la validità di fitocannabinoidi o analoghi che, agendo su questi recettori, migliorano i sintomi della psoriasi. (2)



2 Aree di trattamento

2.2 Eczema/Dermatite

La dermatite, o più propriamente eczema (termine di origine greca che significa "ribollire"), è un'azione dermica infiammatoria, non infettiva, che provoca un'eruzione cutanea caratterizzata da

prurito,

eritema,

presenza di vescicole e/o formazione di croste

I più comuni tipi di eczema sono:

la dermatite

da contatto,

l'eczema asteatosico

l'eczema atopico.

Insieme, essi colpiscono circa il 3,5% della popolazione mondiale e sono dovuti principalmente a fattori genetici o ambientali.

Anche nelle dermatiti, varie ricerche dimostrano che modulare l'azione del SEC potrebbe dare buoni risultati.

In uno studio condotto su animali da laboratorio, si è visto che i recettori CB2 sono coinvolti nelle dermatiti da contatto, così chiamate perché causate dal contatto con agenti irritanti o allergeni: utilizzando sia agonisti che antagonisti del CB2, si aveva un aumento dell'infiammazione, ma, utilizzando degli agonisti inversi (che si legano e inattivano il recettore), sia per via sistemica che topica, si otteneva una diminuzione dell'infiammazione. (3)



2 Aree di trattamento

2.2 Eczema/Dermatite

L'eczema asteatosico, comune negli anziani, è caratterizzato da prurito, pelle secca, ruvida e desquamante ed è spesso aggravato durante la stagione secca invernale a causa dell'interazione tra vari agenti ambientali -come sapone e altri detergenti- e la pelle. In uno studio clinico, randomizzato e in doppio-cieco, condotto su 60 pazienti con eczema asteatosico, una crema emolliente contenente i similcannabinoidi N-palmitoiletanolamina (PEA) and N-acetiletanolamina (AEA), si è rilevata efficace nel migliorare l'idratazione, la secchezza della pelle ed il prurito. (4)

La dermatite atopica si presenta come un'inflammatione improvvisa della cute, caratterizzata da

secchezza,

prurito

formazione di eritema e vescicole.

Poiché la sua eziologia è sconosciuta - si pensa sia dovuta ad una combinazione tra fattori ereditari, stress e cambiamenti stagionali- si utilizzano rimedi che curano i sintomi ma non la causa.



2 Aree di trattamento

2.2 Eczema/Dermatite

Numerosi studi hanno dimostrato che la PEA può rappresentare un trattamento molto efficace, nella dermatite atopica.

Infatti, la PEA inibisce l'azione dell'enzima FAAH che metabolizza gli endocannabinoidi, così facendo, aumenta la disponibilità dell'anandamide, che, attraverso i recettori TRPV1 presenti sui cheratinociti, esercita un effetto anti-pruriginoso. (5)

A tal proposito, anche l'utilizzo di inibitori sintetici della FAAH, o preparati topici a base di anandamide, si sono rivelati efficaci. (6)(7)

La PEA ha anche un'azione anti-pruriginosa diretta, attraverso l'azione sui CB2: in uno studio osservazionale prospettico, effettuato su una coorte di 2456 pazienti dai 2 ai 70 anni di età, una crema a base di PEA, oltre al sollievo dai sintomi della dermatite atopica, ha ridotto il ricorso a preparati topici a base di cortisonici. (8)

Anche il CB1 potrebbe essere coinvolto nella dermatite atopica.

Infatti, preparati a base di Tetraidrocannabinolo (THC) o analoghi, si sono anch'essi rivelati efficaci nel trattare questo tipo di dermatite. (9)



2 Aree di trattamento

2.3 Prurito dermatologico

Sembrerà strano, ma una chiara definizione del prurito ancora non esiste.

Ci sono dubbi anche sul fatto che sia o meno un'esperienza sensoriale. Il prurito può essere considerato una sensazione che provoca il desiderio o il riflesso di grattarsi.

Il Prurito ha sia analogie che differenze con la sensazione di dolore: il dolore porta al ritirarsi mentre il prurito a grattarsi, entrambe le fibre nervose deputate a rilevare il prurito e il dolore hanno origine nella pelle, tuttavia, le loro informazioni vengono trasferite al sistema nervoso centrale attraverso due distinti sistemi.

Forse, l'applicazione più promettente dei cannabinoidi nel campo della dermatologia è proprio il sollievo dal prurito.

Sia i recettori CB1 e CB2 che il TRPV1 sembrano essere coinvolti in tale sensazione. (10)

Anche le creme emollienti a base di PEA si sono rivelate efficaci anche nel combattere il prurito associato a varie condizioni patologiche. (11)



2 Aree di trattamento

2.4 Referenze

1. Bíró T, Tóth BI, Haskó G, et al. [The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities](#). Trends Pharmacol Sci. 2009 Aug;30(8):411-20.
2. Derakhshan N, Kazemi M. [Cannabis for refractory psoriasis-High hopes for a novel treatment and a literature review](#). CurrClin Pharmacol. 2016;11(2):146-147.
3. Basu S, Dittel BN. [Unraveling the complexities of cannabinoid receptor 2 \(CB2\) immune regulation in health and disease](#). Immunol Res. 2011;51(1):26-38.
4. Yuan C, Wang XM, Guichard A, et al. [N-palmitoylethanolamine and N-acetyethanolamine are effective in asteatotic eczema: results of a randomized, double-blind, controlled study in 60 patients](#). Clin Interv Aging. 2014 Jul 17;9:1163-9.
5. Tey HL, Yosipovitch G. [Targeted treatment of pruritus – a look into the future](#). Br J Dermatol. 2011 Jul; 165(1): 5–17.
6. Tey HL, Yosipovitch G. [Targeted treatment of pruritus – a look into the future](#). Br J Dermatol. 2011 Jul; 165(1): 5–17.
7. Chiurchiù V, Rapino C, Talamonti E, et al. [Anandamide Suppresses Proinflammatory T Cell Responses In Vitro through Type-1 Cannabinoid Receptor-Mediated mTOR Inhibition in Human Keratinocytes](#). J Immunol. 2016 Nov 1;197(9):3545-3553.
8. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, et al. [Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing Npalmitoylethanolamine \(ATOPA study\)](#). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Jan;22(1):73-82.
9. Wollenberg A, Seba A, Antal AS. [Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment](#). Br J Dermatol. 2014 Jul;170 Suppl 1:7-11.
10. Ständer S, Weisshaar E, Luger TA. [Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment](#). Exp Dermatol. 2008;17(3):161-169.
11. Eagleston LRM, Kalani NK, Patel RR, et al. [Cannabinoids in dermatology: a scoping review](#). Dermatol Online J. 2018 Jun 15;24(6).



3 PRINCIPI ATTIVI

3.1 CBD e Terpeni

Tra tutti i cannabinoidi il CBD rappresenta il più promettente da un punto di vista farmacologico, grazie alla mancanza di psico-attività, insieme alla dimostrata efficacia antinfiammatoria, antiossidante, ansiolitica e neuro-protettiva. (1)

Nel novembre 2017 la WHO (The World Health Organization) classifica il CBD come sostanza non in grado di determinare abuso o dipendenza nell'uomo, non emergendo evidenze circa problemi di sanità pubblica correlati al suo consumo.

Nel gennaio 2018 anche la World Anti-Doping Agency elimina il CBD dalle sostanze proibite all'uso degli atleti. (2)

Non interagisce però con il solo sistema endocannabinoide.

Sembra infatti che altri sistemi recettoriali ed enzimatici siano intaccati dalla sua attività: agisce da agonista nei confronti del TPRV1, e da modulatore allosterico dei recettori per la glicina $\alpha 1$ e $\alpha 1\beta$. Questo suggerisce un suo ruolo nel dolore cronico infiammatorio (3) (4) (5) considerando l'azione di neurotrasmettitore inibitorio che la glicina esercita a livello delle corna dorsali del midollo spinale.

L'azione antinfiammatoria del CBD è mediata sia dall'interazione con i recettori vanilloidi, sia dall'inibizione della lipoossigenasi e ciclossigenasi (6) (7) in studi animali si è visto infatti come raggiunga un'efficacia analgesica centinaia di volte superiore all'acido acetisalilico (8) (9)



3 PRINCIPI ATTIVI

3.1 CBD e Terpeni

In uno studio del 2016 (10) Hammell e coll. sottolineano l'efficacia antinfiammatoria del CBD se somministrato per via transdermica in un modello murino di dolore origine artritica.

Dopo aver evocato lo stimolo doloroso tramite iniezione di CFA (Complete Freud's adjuvant, sol.salina : olio di arachidi 1:1) vengono somministrate preparazioni di gel a base di CBD a diversa concentrazione (0.6, 3.1, 6.2 or 62.3 mg/die) ed analizzata la circonferenza dell'articolazione ed il grado di invasione di cellule infiammatorie nel tessuto.

I risultati hanno mostrato come i gel a più alte dosi di CBD (6.2 e 62.3mg) riducevano di quasi il 50% lo spessore dei tessuti, rispetto alle preparazioni a più bassa concentrazione che non alteravano significativamente l'edema tissutale.



3 PRINCIPI ATTIVI

3.1 CBD e Terpeni

Per anni le attività biologiche della cannabis sono state attribuite al THC, ed in minore parte al CBD.

Solo negli ultimi anni è stato approfondito il ruolo di quest'ultimo e più recentemente anche quello potenziale di numerosi composti del fitocomplesso, come la famiglia dei terpeni e dei flavonoidi, dotati loro stessi di intrinseche proprietà biologiche, non esclusa la possibilità di interazioni tra loro (11)(12).

In relazione agli altri composti presenti nella pianta, i terpeni rappresentano il gruppo di sostanze volatili più numeroso, parte integrante dell'olio essenziale, meglio estraibile con distillazione in corrente di vapore.

A differenza dei cannabinoidi sono questi che determinano il caratteristico aroma della pianta.

I terpeni sono composti farmacologicamente molto versatili: sono lipofili, interagiscono con canali ionici di membrana a livello di cellule muscolari e neuronali, sistemi neuro-recettoriali, recettori accoppiati a proteine (11)(12)(13)(14) ed, al pari di ogni altra sostanza attiva, hanno ciascuno propria attività biologica, ma sempre più interessante si rivela il loro possibile ruolo sinergico con i cannabinoidi, nell'amplificare alcune loro proprietà, come l'attività antiinfiammatoria, analgesica, ansiolitica, antidepressiva, antibatterica.

La maggior parte dei dati raccolti provengono da studi preclinici in modelli animali e in vitro (!2) (15)

I terpeni più significativi dal punto di vista quantitativo e fisiologico per quanto concerne il possibile ruolo farmacologico, sono il β -Caryophyllene ed il β -Mircene.



3 PRINCIPI ATTIVI

3.1.1 β -Cariofillene

Il Beta-cariofillene (β -Caryophyllene) è il più comune delle due forme di cariofillene e rappresenta circa il 18-20 % dell'olio essenziale di cannabis; si ritrova anche in cannella, chiodi di garofano, pepe nero, origano, basilico, rosmarino e nel luppolo.

Ha mostrato efficacia come analgesico (16), antiossidante e la sua attività antinfiammatoria via PGE-1 (simile a quella esercitata dall'indometacina) è paragonabile in potenza alla sostanza tossicafenilbutazone, ma differenza di questi agenti il cariofillene ha mostrato un effetto citoprotettivo nei confronti della mucosa gastrica (17).

La più grande rivelazione riguardo il cariofillene è stata forse la dimostrazione dell'attività di agonismo selettivo nei confronti del recettore CB2, suggerendo ulteriori prove a supporto della possibile sinergia tra cannabinoidi e terpenoidi. (10) (11) (12) (15)



3 PRINCIPI ATTIVI

3.1.2 Mircene

Il mircene è presente nell'olio essenziale di cannabis in una percentuale del 22-23 % ed è il più comune tra i monoterpenoidi presenti nella pianta.

Come il cariofillene possiede un'importante efficacia antinfiammatoria, analgesica ed ansiolitica (18) (19) ed è largamente sfruttato nell'industria dei cosmetici.

Il mircene riduce l'infiammazione tramite la via delle prostaglandine (PGE-2) (18) e l'inibizione della carcinogenesi epatica delle aflatossine (20) mentre l'attività analgesica mostrata in modelli murini può venire bloccata dal naloxone, forse attraverso l'interazione con il recettore α -2 adrenergico (21).

Inoltre, sempre in studi di laboratorio eseguiti su roditori, si è visto che il mircene agisce da muscolo-rilassante riuscendo ad alte dosi a potenziare l'effetto dei barbiturici in termine di lunghezza del sonno (22).

In una review del 2006 (Russo et al.) (23) vengono analizzati diversi studi in cui si evidenzia come la combinazione di THC, CBD e Terpeni produca, in vivo, maggiori benefici rispetto ad ognuno dei singoli componenti, sia in studi condotti su roditori, che condotti su umani.

Oltre alla maggiore efficacia farmacologica, è importante menzionare la sensibile riduzione di possibili effetti avversi imputabili alle singole sostanze.

Le informazioni fin qui esposte supportano la teoria che lo sviluppo di preparazioni ricche in fitocannabinoidi e terpenoidi possa rafforzare ed ampliare le applicazioni cliniche e terapeutiche degli estratti di cannabis contenenti THC o altri cannabinoidi.

Le maggiori evidenze emergono nel trattamento di sindromi di dolore cronico, infiammatorio e

neuropatico (10), (15) e in disturbi di tipo neuropsichiatrico, in particolar modo sindromi ansioso-depressive. (12), (15), (24), (25)



3 PRINCIPI ATTIVI

3.1.3 Referenze

1. Appendino, G.; Chianese, G.; Tagliatalata-Scafati, O. [Cannabinoids: Occurrence and medicinal chemistry](#) . Curr. Med. Chem., 2011, 18, 1085-1099.
2. Hartsel, J.A .;Eades ,J ;Makriyannis. A.[Cannabis sativa and hemp](#). In *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*, 2016, 735-754.
3. Pertwee RG. [The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin](#). Br J Pharmacol, 2008, 153: 199-215.
4. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF. [The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic non malignant neuropathic pain: a systematic review](#). J Oral Facial Pain Headache, 2015, 29: 7-14.
5. Gui H, Liu X, Wang ZW, He DY, Su DF, Dai SM. [Expression of cannabinoid receptor 2 and its inhibitory effects on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis](#). Rheumatology (Oxford), 2014, 53: 802-809.
6. Brown AJ. [Novel cannabinoid receptors](#). Br J Pharmacol, 2007, 152: 567-575.
7. Rahn EJ, Hohmann AG. [Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside](#). *Neurotherapeutics*, 2009, 6: 713-737
8. Williamson EM, Evans FJ. [Cannabinoids in clinical practice](#). Drugs, 2000, 60: 1303-1314
9. Evans FJ. [Cannabinoids: the separation of central from peripheral effects on a structural basis](#). Planta Med, 1991;57: S60-S67.
10. D.C. Hammell, L.P. Zhang, F. Ma, S.M. Abshire, S.L. McIlwrath, A.L. Stinchcomb, K.N. Westlund. [Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis](#), 2016.
11. Russo, E.B. [Taming THC: Potential Cannabis Synergy and Phytocannabinoid-terpenoid Entourage Effects](#). Br JPharmacol, 2011.
12. Eric P. Baron DO. [Medicinal Properties of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids in Cannabis, and Benefits in Migraine, Headache, and Pain: An Update on Current Evidence and Cannabis Science](#). Headache Currents, 2018.
13. E. Joy Bowles [The Chemistry of Aromatherapeutic Oils](#), 3rd edn. Allen & Unwin: Crow's Nest, NSW 2003.
14. Buchbauer G. [Biological activities of essential oils](#). *Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications*, 2010, pp. 235-280.
15. Federica Pellati, Virginia Brighenti , Johanna Sperlea , Lucia Marchetti , Davide Bertelli and Stefania Benvenuti. [New Methods for the Comprehensive Analysis of Bioactive Compounds in Cannabis sativa L. \(hemp\)](#). *Molecules*,2018.
16. A.-L. Klauke et al. [The cannabinoid CB2 receptor-selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain](#). Eur Neuropsychopharmacol. 2014, 24: 608-620.
17. Singh B, Sharma RA. [Plant terpenes: defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications](#).3 Biotech. 2015, 5: 129-151.
18. Van Cleemput M, Cattoor K, De Bosscher K, Haegeman G, De Keukeleire D, Heyerick A. [Hop \(Humulus lupulus\)- derived bitter acids as multipotent bioactive compounds](#). J Nat Prod. 2009, 72: 1220-1230.
19. Lorenzetti BB, Souza GE, Sarti SJ, Santos Filho D, Ferreira SH. [Myrcene mimics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea](#). J Ethnopharmacol. J Ethnopharmacol. 1991, 34: 43-48.
20. De Oliveira AC, Ribeiro-Pinto LF, Paumgarten JR. [In vitro inhibition of CYP2B1 monooxygenase by beta-myrcene and other monoterpenoid compounds](#). Toxicol Lett. 1997, 92 : 39-46.
21. Rao VS, Menezes AM, Viana GS (1990). [Effect of myrcene on nociception in mice](#). J Pharm Pharmacol. 1990, 42: 877-878.
22. do Vale TG, Furtado EC, Santos JG Jr, Viana GS (2002). [Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from Lippia alba \(Mill.\) Brown](#). Phytomedicine 2002, 9: 709-714.
23. Russo E. [A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol](#). Med Hypotheses, 2006, 66 (2), 234-46,
24. Comelli et al. [Antihyperalgesic Effect of a Cannabis sativa Extract in a Rat Model of Neuropathic Pain: Mechanisms Involved](#). Phytother Res, 2018.
25. Ferber et al. [The "Entourage Effect": Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders](#). Curr Neuropharmacol., 2020.



3 PRINCIPI ATTIVI

3.2 Acido 18 β -glicirretico

L'acido 18 β -glicirretico è un triterpenoide, metabolita principale dell'acido glicirrizico e maggior componente della radice della liquirizia. (1)

Tra le proprietà più importanti che gli sono state attribuite c'è senza dubbio quella anti infiammatoria garantita dalla forte somiglianza del composto al cortisone endogeno.

La struttura dell'acido 18 β -glicirretico lo rende infatti attivo sia verso i recettori glucocorticoidi, coinvolti nell'infiammazione, chemineralcorticoidi responsabili dell'effetto ipertensivo tipico delle preparazioni a base di liquirizia.

È stato dimostrato che le dosi terapeutiche dell'acido 18 β -glicirretico puro non sono sufficienti ad attivare tale effetto, garantendo quindi una separazione tra i benefici e i potenziali effetti indesiderati.

Inoltre l'acido 18 β -glicirretico inibisce alcuni importanti enzimi metabolizzanti il cortisolo prolungando così la sua azione senza aumentarne la concentrazione plasmatica. (2)(3)

Secondo un rapporto della Food and Drug Administration (FDA) del 2002, l'acido 18 β -glicirretico è presente in varie formulazioni cosmetiche come agente funzionale (skin-conditioning agent) in prodotti ad azione lenitiva destinati ai bambini, in dopobarba, doposole, prodotti per l'igiene personale e il makeup in concentrazioni che vanno dallo 0,001% al 2% ,massima percentuale utilizzata a uso cosmetico, anche se è stato dimostrato che fino al 6% non è irritante, fototossico e non provoca sensibilizzazione



3 PRINCIPI ATTIVI

3.2 Acido 18 β -glicirretico

L'agenzia ha inserito i derivati della liquirizia nell'elenco delle sostanze GRAS (Generally Recognized as Safe) a uso cosmetico e la sua sicurezza è stata valutata dalla commissione del CIR (Cosmetic Ingredient Review). (2)(3)

Benché, quindi, sia considerato un valido candidato per la terapia sistemica, il più consistente impiego dell'acido 18 β -glicirretico è in preparazioni dermatologiche e cosmetiche come ingrediente attivo contro rossore, prurito ed eritema e in formulazioni farmaceutiche a uso topico, con finalità anti infiammatoria, utilizzate in molti disordini della pelle quali eruzioni cutanee allergiche, psoriasi ed eczemi.

Questi skindisease non sono che diverse manifestazioni delle dermatiti atopiche, disordini cutanei multifattoriali cronici, di natura infiammatoria, molto diffusi nei paesi industrializzati. (4)

Sono caratterizzate da forte prurito, xerosi, chiazze rosse e lesioni eczematose e, sebbene siano croniche, presentano episodi acuti specialmente nella prima infanzia che possono ripetersi e persistere, in forma più lieve o diversificata, anche nell'età adolescenziale e adulta.

Sono spesso associate ad asma, rinitis allergiche o intolleranze alimentari e hanno, nel 70% dei casi, radici genetiche ed ereditarie. (4)



3 PRINCIPI ATTIVI

3.2 Acido 18 β -glicirretico

Come è ben noto la cute svolge la primaria funzione di barriera tra l'organismo e l'esterno, la sua integrità è fondamentale sia per ostacolare l'ingresso di agenti patogeni o sostanze tossiche sia per preservare i componenti cellulari da agenti atmosferici, temperatura e radiazioni. In particolare è l'integrità dello strato corneo ad assicurare difesa e protezione proprio per la sua tipica conformazione a «muro di mattoni» (brick wall) in cui i corneociti sono immersi in una matrice intercellulare lipidica. (5)

Nei soggetti atopici la cute non svolge più a pieno la sua funzione di barriera in quanto l'estrema secchezza cutanea provoca scompaginazione dei lipidi epidermici, perdita di acqua trans epidermica con notevole riduzione dell'elasticità cutanea ma soprattutto facilita la penetrazione di allergeni e microrganismi patogeni come *Staphylococcus aureus* e *Herpes virus* con elevato rischio di superinfezioni

La pelle è quindi facilmente irritabile e l'anomala risposta immunitaria verso fattori ambientali, sostanze chimiche, cibi, allergeni o detergenti porta all'attivazione dei linfociti TH2 che stimolano la produzione di citochine infiammatorie e attivano i linfociti B a produrre anticorpi. (4)

L'azione anti infiammatoria dei corticosteroidi riduce l'attivazione della risposta immunitaria, il prurito e le lesioni superficiali ma il loro utilizzo prolungato è sconsigliato, in particolare nei bambini, e soprattutto non risolutivo.

La secchezza della pelle, invece viene limitata con l'impiego di prodotti dermatologici e cosmetici idratanti ed emollienti come creme e unguenti ad alta componente lipidica (greasy cream) che limitano l'evaporazione di acqua trans epidermica ricomponendo il film idrolipidico.



3 PRINCIPI ATTIVI

3.2 Acido 18 β -glicirretico

Tuttavia anche l'uso pro-tratto e indiscriminato di questi prodotti può causare rash e prurito nel sito di applicazione e può essere determinante nella comparsa di ulteriori episodi acuti.

La pelle atopica è infatti estremamente sensibile a una vasta gamma di allergeni che possono anche essere saponi, eccipienti o ingredienti attivi presenti nelle formulazioni stesse. In questo campo l'acido 18 β -glicirretico si inserisce in modo completo e innovativo poiché risulta valido sia come ingrediente dermatologico idratante e lenitivo sia come principio attivo antiinfiammatorio. (3)

È dimostrato infatti che il suo impiego migliora l'aspetto di pelli irritate, acneiche e atopiche riducendo notevolmente prurito, lesioni ed eczemi. (6) (7)

Inoltre la sua ottima tollerabilità lo rende un attivo dermatologico sicuro e affidabile anche nei casi di pelli più sensibili e suscettibili a reazione allergica.

Come attivo con azione anti infiammatoria è altrettanto promettente in quanto potenzia l'attività del cortisolo endogeno. È dimostrato infatti che inibisce alcuni dei suoi enzimi metabolizzanti in particolare il 18 β HSD (o 18 β -idrossisteroidedeidrogenasi) e reduttasi (5 β e 5 β) prolungandola permanenza del composto endogeno e quindi aumentando la sua azione topica e promuovendo il suo assorbimento percutaneo, agendo da enhancer. È stata, dimostrata anche un'azione preventiva verso la formazione di radicali liberi responsabili del danno follicolare, tipico di acne o rosacea. (3)



3 PRINCIPI ATTIVI

3.2 Acido 18 β -glicirretico

Sempre a livello topico, l'acido 18 β -glicirretico ha poi dimostrato azione anti-microbica e soprattutto antimicotica nei confronti di ceppi di *Candida albicans*, un fungo patogeno opportunista localizzato a livello delle mucose del cavo orale e soprattutto della vagina, responsabile dell'85-90% delle candidiasi vulvovaginali.

In condizioni fisiologiche è un saprofito ma in particolari situazioni quali stress, terapia antibiotica o con corticosteroidi e dieta non equilibrata, sviluppa tratti di virulenza che provocano infezione.

Queste producono prurito vulvare, bruciore vaginale, presenza di perdite bianche e caseose, le pareti vaginali appaiono ricoperte di un essudato biancastro, la mucosa è desquamata, iperemica. (8)(9)(10)

Il trattamento classico prevede l'impiego di antifungini per via topica o per via sistemica ma c'è grande preoccupazione circa i fenomeni di resistenza messi in atto dal fungo che rendono questo approccio non risolutivo poiché il 40-50% di donne colpite da candida si presenta un secondo episodio e almeno il 5% presenta fenomeni recidivanti che arrivano fino a 4 manifestazioni l'anno.

A questo proposito l'acido 18 β -glicirretico si è dimostrato estremamente promettente sia per le sue proprietà germicide sia per quelle lenitive e perché potrebbe rappresentare una valida alternativa per il trattamento della mucosa vaginale da utilizzare in modo esclusivo o complementare alla terapia farmacologica o in casi particolari come ipersensibilità ai farmaci o gravidanza. (8)(9)(10)(11)



3 PRINCIPI ATTIVI

3.2 Acido 18 β -glicirretico

L'acido 18 β -glicirretico risulta essere quindi molto promettente per l'impiego in formulazioni topiche nel campo dei cosmetici, cosmeceutici, dermatologici e dispositivi medici borderline, ma il suo utilizzo è purtroppo ancora limitato a causa della sua elevata lipofilia responsabile della bassissima solubilità in acqua (0,01138 mg/l), e quindi nei fluidi biologici, che riduce l'assorbimento e condiziona l'attività e l'efficacia.

Sempre a causa della limitata solubilità, l'acido 18 β -glicirretico viene utilizzato in bassi dosaggi.

Il suo inserimento in formulazioni topiche è piuttosto difficoltoso sia in preparazioni idrofile monofasiche, come gli idrogeli, che multifasiche, come le creme e gli emulgel.

La lipofilia dell'acido 18 β -glicirretico infatti è così elevata che, anche quando nella formulazione è presente una fase grassa, esso svolge un'azione destabilizzante dell'equilibrio chimico-fisico minando la realizzazione di un buon prodotto e soprattutto la sua conservazione nel tempo.

Al fine di poter sfruttare pienamente le proprietà di questo poliedrico attivo, è quindi necessario sviluppare delle formulazioni tecnologicamente avanzate che permettano di utilizzare idonee quantità di acido 18 β -glicirretico e al tempo stesso ottenere formulazioni stabili.



3 PRINCIPI ATTIVI

3.2.1 Referenze

1. Fiore C, Eisenhut M, Ragazzi E, Zanchin G, Armanini D. [A history of the therapeutic use of liquorice in Europe.](#) *J Ethnopharmacol.* 2005 Jul 14;99(3):317-24. doi: 10.1016/j.jep.2005.04.015. PMID: 15978760; PMCID: PMC7125727.
2. *IJPFR*, April-June 2011; 1(1):170- 185 [Review article](#) Jatav et al.
3. [Final report of the safety as-sessment of Glycyrrhetic Acid.](#) *Int. J. Toxicol.* 26 (2007) 79-112.
4. Leung DY, Bieber T. [Atopic dermatitis.](#) *Lancet.* 2003 Jan 11;361(9352):151-60. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12193-9. PMID: 12531593.
5. Sugarman JL. [The epidermal barrier in atopic dermatitis.](#) *Semin Cutan Med Surg.* 2008 Jun;27(2):108-14. doi: 10.1016/j.sder.2008.04.005. PMID: 18620132.
6. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. [The treatment of atopic dermatitis with licorice gel.](#) *J Dermatolog Treat.* 2003 Sep;14(3):153-7. doi: 10.1080/09546630310014369. PMID: 14522625.
7. Veraldi S, De Micheli P, Schianchi R, Lunardon L. [Treatment of pruritus in mild-to-moderate atopic dermatitis with a topical non-steroidal agent.](#) *J Drugs Dermatol.* 2009 Jun;8(6):537-9. PMID: 19537379.
8. G. Mainini et al. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 38 (2011) 243-246.
9. Messier C, Grenier D. [Effect of licorice compounds licochalcone A, glabridin and glycyrrhizic acid on growth and virulence properties of Candida albicans.](#) *Mycoses.* 2011 Nov;54(6): e801-6. doi: 10.1111/j.1439-0507.2011.02028.x . Epub 2011 May 25. PMID: 21615543.13. L. Morabito. [La colposcopia in Italia.](#) 2 (2000) 22-25.
10. D. Pellati et al. *Phytother. Res.* 32 (2009) 572-574.
11. Kim, H.K., Park, Y., Kim, H.N. et al. [Antimicrobial mechanism of \$\beta\$ -glycyrrhetic acid isolated from licorice, Glycyrrhiza glabra .](#) *Biotechnology Letters* 24, 1899-1902(2002).<https://doi.org/10.1023/A:1020900124997>



3 PRINCIPI ATTIVI

3.3 Idrossitirosolo/ Oleuropeina

L'idrossitirosolo è un composto chimico vegetale presente nell'olio di oliva sotto forma del suo estere con l'acido elenolico (oleuropeina).

Fin dall'antichità l'olio di oliva è conosciuto oltre che per il suo elevato potere nutrizionale anche per le sue proprietà cosmetiche e terapeutiche.

Una delle prime documentazioni riguardanti l'applicazione terapeutica dell'olio di oliva e della sua frazione insaponificabile risale al 1956, quando Thiers ottenne risultati soddisfacenti nel trattamento della Sclerodermia.

Nel 1971 fu ancora Thiers ad indicare un suo possibile impiego nel settore della cosmesi. (1)

Ad oggi l'olio di oliva è sicuramente il più apprezzato, accanto a quello di jojoba e di avocado.

L'applicazione topica dell'olio di oliva può essere richiesta per la sua azione lenitiva e per i suoi effetti benefici su eczemi, ferite superficiali e bruciature. (2) (3)

Da un punto di vista dermatologico l'olio di oliva ha dimostrato di possedere anche un'attività antimicrobica, in vitro, nei confronti di alcuni Gram positivi e negativi e di vari tipi di funghi, tra cui *Candida* spp. (4)

Alcuni componenti dell'olio di oliva inibiscono l'elastasi, enzima fondamentale per la loro virulenza e tossicità in colture di epidermide umana. (5)

Per questo motivo ad oggi l'olio d'oliva rappresenta un'importante componente di alcune formulazioni topiche da impiegare nel trattamento di malattie infiammatorie e micosi cutanee. (6)



3 PRINCIPI ATTIVI

3.3 Idrossitirosolo/ Oleuropeina

La frazione insaponificabile è ricca di numerosi principi attivi aventi proprietà sebo regolatorie e idranti, oltre che emollienti e può essere usata per prodotti cosmetici destinati al trattamento anche delle pelli delicate, secche e screpolate.

Sono stati condotti alcuni studi clinici proprio per evidenziare gli effettibenefici del trattamento topico emolliente nel periodo neonatale e soprattutto nei neonati prematuri. (7) (8)

Studi scientifici dimostrano che il potere antiossidante dell'idrossitirosolo è maggiore rispetto a quella della vitamina C ed E ed è addirittura circa 10 volte maggiore rispetto al tè verde e due volte rispetto al coenzima Q10, molecola naturalmente presente all'interno delle nostre cellule che agisce comeantiossidante. (9)

L'idrossitirosolo, come anche altre molecole presenti all'interno delle foglie dell'olivo, quali la tirosina e l'oleuropeina, agisce infatti come potente "scavenger" nei confronti dell'anione superossido ed è in grado di prevenire la formazione di specie reattive dell'ossigeno.

In ambito cosmetico, queste molecole sono in grado di prevenire lo stress ossidativo a livello delle membrane cellulari del derma mediante azione antinvecchiamento e protettiva nei confronti della nostra pelle. (10)

Nonostante l'idrossitirosolo sia particolarmente noto per il suo spiccato potere antiossidante, a questa proprietà vanno inoltre aggiunte altre comprovate attività utili in campo cosmetico. Studi scientifici dimostrano infatti che l'idrossitirosolo è caratterizzato anche da proprietà depigmentante antimacchia inquanto in grado di contrastare il processo di melanogenesi, da proprietà antinfiammatoria utile nell'attenuazione dei sintomi delle malattie infiammatorie cutanee e da proprietà antibatterica. (11)



3 PRINCIPI ATTIVI

3.3.1 Referenze

1. Proserpio et al., 1975
2. Poggi P., "I derivati dell'olio di oliva in cosmesi", Erboristeria Domani, Luglio-Agosto (2000)
3. AL Waili N.S., Lootah S. A., Shaheen W., "Mixture of crude honey and olive oil in natural wax to treat chronic skin disorders", Faseb J., 13: A849 (1999)
4. Al-Waili N. S., Saloom K. S., Al-Waili T. N., Al-Waili A. N., "The safety and efficacy of a mixture of honey, olive oil and beeswax for the management of hemorrhoids and anal fissure: a pilot study", Scientific World Journal, 6: 1998-2005 (2006)
5. Battinelli L., Daniele C., Cristiani M., Bisignano G., Saija A., Mazzanti G., "In vitro antifungal and antielastase activity of some aliphatic aldehydes from *Olea europaea* L. fruit", Phytomedicine, 13: 558-563 (2006)
6. Baumann L. S., "Less-known botanical cosmeceuticals", Dermatol. Ther., 20: 330-342 (2007)
7. Darmstadt G. L., Saha S. K., Ahmed A. S., Choi Y., Chowdhury M. A., Islam M., Law P. A., Ahmed S., "Effect of topical emollient treatment of preterm neonates in Bangladesh on invasion of pathogens in to the bloodstream", Pediatr. Res., 61: 588-593 (2007) 100
8. Darmstadt G. L., Saha S. K., Ahmed A. S., Chowdhury M. A., Law P. A., Ahmed S., Alam M. A., Black R. E., Santosham M., "Effect of topical treatment with skin barrier- enhancing emollients on nosocomial infections in preterm infants in Bangladesh: a randomized controlled trial", Lancet, 365: 1039-1045 (2005)
9. Stupans et al., J. Agric. Food Chem., 2002, 50, 2464-2469
10. Perugini et al., Sessione poster presentato al: 32° Congresso Nazionale SICCC, 2006
11. Yoshiro et al., 1996, Pat. No. JP8119825



3 PRINCIPI ATTIVI

3.4 Allantoina

L'allantoina ha trovato numerose applicazioni in medicina e in cosmetica.

L'allantoina è Riconosciuta dalla farmacopea Usa (USP)[1] europea (European Pharmacopoeia) [2] e britannica (British Pharmacopoeial Codex) come agente dermatologico e vulnerario.

La FDA la classifica come protettivo della pelle nei prodotti OTC con concentrazioni comprese tra lo 0,5% ed il 2%.

Nella cosmesi è considerata cheratolitica e riepitelizzante, al pari dell'urea, anche se a causa della scarsa solubilità in acqua viene utilizzata a concentrazioni relativamente basse.[3][4][5]

Vari studi suggeriscono che agisca promuovendo la proliferazione dei fibroblasti e la conseguente sintesi della matrice extracellulare.[6]

Si ipotizza anche una blanda azione anti-infiammatoria o anti-irritante.[7]



3 PRINCIPI ATTIVI

3.4.1 Referenze

1. USP monograph:allantoin, su pharmacopeia.cn.
2. ISS:Materie prime per uso farmaceutico:monografie di riferimento per il farmacista nell'esercizio dell'attività preparatoria di formule magistrali e officinali
3. Harding CR, Watkinson A, Rawlings AV, Scott IR, [Dry skin, moisturization and corneodesmolysis](#), in International Journal of Cosmetic Science, 2000.
4. Alicja KAPUŚCIŃSKA, Izabela NOWAK, [The use of urea and its derivatives in the cosmetics industry \(PDF\)](#) in Chemik, vol. 68, n. 2, 2004.
5. [ALLANTOIN -- ITS PROPERTIES AND USES, A.M. POSNER](#)
6. Araújo LU, Grabe-Guimarães A, Mosqueira VC, Carneiro CM, Silva-Barcellos NM., [Profile of wound healing process induced by allantoin](#), in Acta Cir Bras, vol. 25, n. 5, 2012, pp. 460-6, DOI:10.1590/S0102-86502010000500014, PMID 20877959.
7. Veraldi S.,De Micheli P.,Schianchi R.,Lunardon L., [Treatment of pruritus in mild-to-moderate atopic dermatitis with a topical non-steroidal agent](#), in Journal of drugs in dermatology : JDD, vol. 8, n. 6, 2009, pp. 537- 9, PMID 19537379.



3 PRINCIPI ATTIVI

3.5 Vitamina E

Alla vitamina E vengono attribuite l'attività antiossidante (antiradicali liberi) a carico degli acidi grassi polinsaturi dei fosfolipidi di membrana e l'attività "stabilizzatrice" delle membrane biologiche.

È resistente all'ossidazione da parte dell'aria, della luce, dei raggi UV ed è quindi stabile nel tempo; è inoltre stabile al calore, può svolgere un effetto lenitivo del prurito, per la sua azione lipidizzante e contro la secchezza cutanea.

3.6 Pantenolo

Il pantenolo, è un precursore della vitamina B (pro vitamina B5) e viene impiegato sostanzialmente in processi e cure per la rigenerazione cellulare della pelle .

Il D-pantenolo non ha addirittura nessun effetto cosmetico, ma diventa attivo, una volta che esso viene assorbito dalla pelle risultando molto efficace.

Grazie alla sua elevata compatibilità è inoltre molto utilizzato in prodotti di cura del bambino, come coadiuvante nella guarigione di arrossamenti da pannolino o delle mani.

Esso migliora inoltre la funzione di barriera della pelle e ne migliorandone anche l'elasticità, mantenendo la pelle delle ferite morbida e aiutando nella formazione di nuove cellule sane.

Gli arrossamenti dovuti a pruriti o irritazioni si calmano per questo si può utilizzare anche come crema post scottature.

Nei prodotti per capelli come shampoo, balsamo o maschere aiuta a mantenere il cuoio capelluto morbido e lenisce in caso di irritazioni.