

---

**P R O G E T T O**



**PRODOTTI SCHIARENTI**



## **SOMMARIO**

<i>Premessa</i>	3
<b>INTRODUZIONE</b>	5
<b>STRUTTURA DELLA PELLE</b>	7
<i>Melanogenesi</i>	8
<i>Disordini della pigmentazione</i>	12
<b>COME INTERVENIRE: GLI ATTIVI DI MAGGIOR IMPIEGO</b>	15
<b>ATTIVI AD AZIONE PREVENTIVA</b>	15
<i>Filtri solari</i>	16
<i>Agenti antiossidanti</i>	16
<b>ATTIVI AD AZIONE SCHIARENTE</b>	20
<i>Agenti esfolianti</i>	20
<i>Modulatori della melanogenesi</i>	24
<i>Inibitori del trasferimento dei melanosomi</i>	30
<b>VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA SCHIARENTE</b>	34
<i>Sperimentazione in vitro</i>	34
<i>Sperimentazione in vivo</i>	35
<b>TRATTAMENTI SCHIARENTI</b>	36
<i>Trattamenti dermatologici</i>	36
<i>Trattamenti cosmetici</i>	37
<b>IL CONSIGLIO DEL FARMACISTA</b>	40
<i>Quesiti in ambito cosmetico rivolti con maggiore frequenza al Farmacista</i>	41
<b>CRITERI DI SCELTA E PARAMETRI PER LA CREAZIONE DELLE INDICAZIONI INTESA</b>	44



## **Premessa**

*L'idea di scrivere questa “ Guida ai prodotti schiarenti “ nasce dal convergere di una serie di esigenze che fanno capo, nella stragrande maggioranza dei casi, al Farmacista.*

*In effetti, è proprio a tale figura professionale che si ricorre per avere un consiglio di tipo cosmetico, con l'auspicio di ottenere informazioni di natura tecnico-scientifica sulla sicurezza e sulla funzionalità dei prodotti.*

*Accanto a queste richieste di base, il Farmacista è spesso chiamato a rispondere a domande e curiosità che nascono in tutti noi in risposta alla comunicazione pubblicitaria, offerta dai mass-media, o ai passa parola tra conoscenti ed amici “esperti”.*

*Questi immancabilmente trascinano, anche i più razionali tra noi, nella bellissima illusione di poter fermare il trascorrere del tempo e rallentare la comparsa di inestetismi cutanei ad esso associata.*

*Il Farmacista si trova, pertanto, quotidianamente investito dalla responsabilità di formulare un consiglio “ad personam“, cioè calibrato sulle esigenze individuali della pelle di donne e uomini sempre più attenti alla cura del loro aspetto e desiderosi di frenare il manifestarsi dei segni visibili dell'invecchiamento; tra questi le macchie cutanee sono una delle manifestazioni più diffuse.*

*Per poter far questo, Farmacista ha a disposizione una serie di informazioni contenute nell'etichetta del prodotto cosmetico. Tuttavia, non sempre tale lettura può risultare immediata, semplice o imparziale; dal momento che in essa sono coinvolti sia aspetti di marketing che quelli di tipo formulativo.*

*Si può avvertire, quindi, l'esigenza di ulteriori informazioni, notizie o dati, contenute ad esempio in una guida teorico-pratica che rappresenti una fonte in cui reperire gli “strumenti” necessari per “consigliare” in modo professionale il prodotto cosmetico.*

*E' proprio questo uno degli obiettivi del presente lavoro: proporre una **guida teorico-pratica** che sia uno “strumento” per il “consiglio” del prodotto cosmetico.*



## **INTRODUZIONE**

Il colore della pelle è la principale caratteristica che distingue le diverse etnie della razza umana. Da sempre esso riveste un importante ruolo socio culturale nei rapporti tra le diverse popolazioni della terra e non stupisce, quindi, che abbia una forte rilevanza anche in campo cosmetico, soprattutto oggi che questo mercato risulta sempre più globalizzato.

La comparsa sul mercato cosmetico e dermatologico degli agenti schiarenti della pelle è un fenomeno in costante crescita: per le popolazioni asiatiche, la donna ideale è tradizionalmente rappresentata con un incarnato di porcellana. Secondo un recente studio<sup>1</sup> effettuato dalla Procter & Gamble Company, il 60% delle donne giapponesi ed il 75% delle donne cinesi desidera raggiungere un colore di pelle più chiaro, confermando quindi come tale tradizione sia culturalmente radicata e ancora molto viva.

Più delicata è la questione riguardante le popolazioni dalla pelle scura, di razza afro-americana, per le quali ottenere una pelle più chiara è un desiderio spesso connesso ad una necessità sociale d'integrazione con la razza caucasica. Tali popolazioni ricorrendo sempre più frequentemente a trattamenti farmacologici vanno incontro a conseguenze spesso drammatiche.

Per le popolazioni di origine caucasica, invece, la ricerca di effetti depigmentanti e schiarenti è di fatto la conseguenza di una eccessiva e continua esposizione alla luce naturale o artificiale.

Soprattutto negli ultimi anni, infatti, si è prepotentemente affermata la ricerca, quasi ossessiva, del colorito abbronzato (tutto l'anno e non solo durante la stagione estiva) simbolo di bellezza e salute. Nel mercato europeo, l'azione schiarente/depigmentante rientra, di fatto, nella categoria delle azioni cosmetiche contro l'invecchiamento. Gli attivi specifici possono essere veicolati in un singolo prodotto ad azione mirata o inseriti all'interno di trattamenti antiage.

Esistono, inoltre, trattamenti dermatologici, assai più invasivi, ma anche molto più efficaci, da consigliare nei casi di inestetismi gravi.

E' inutile negare che esiste un certo scetticismo verso questa tipologia di prodotti da parte di molti consumatori. Essa dipende principalmente dalla percezione diffusa che essi rispondano in maniera poco efficace.

Il consumatore tende infatti ad acquistare questa tipologia di prodotto solo dopo aver osservato la comparsa di macchie cutanee e si aspetta che, con l'applicazione del cosmetico, queste andranno a sparire in tempi molto brevi. Questa aspettativa è spesso accentuata dai messaggi pubblicitari dei cosmetici che enfatizzano l'attività dei prodotti a tal punto, da risultare spesso fuorvianti. In realtà, un effetto depigmentante di questo tipo esula dagli obiettivi cosmetici e può essere ottenuto solo con un buon trattamento dermatologico. La reale finalità di un cosmetico ad azione schiarente

---

<sup>1</sup> Hakoziaki T, Minwalla L, Zhuang J et al. The effect of Niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. Br J Dermatol 2002.

è il mantenimento della luminosità dell'incarnato e l'uniformità del colore della pelle, che si perdono con il progredire degli anni, nonché esercitare un'azione essenzialmente di tipo preventivo, sulla formazione di accumuli di melanina.

Per un consiglio professionale è, quindi, fondamentale che il Farmacista sia adeguatamente informato in merito a meccanismi d'azione, potenzialità e limiti applicativi dei diversi attivi e delle diverse formulazioni che si utilizzano nei trattamenti cosmetici schiarenti.

La Guida si articola in due parti:

- Nella prima sono descritti brevemente le modificazioni funzionali e strutturali, causate in particolare dalle radiazioni UV, alla base della comparsa delle macchie cutanee.
- Nella seconda sezione è stato approfondito tutto ciò che attiene il prodotto: principi attivi e relativi meccanismi d'azione, aspetti formulativi e tecnologici delle diverse tipologie di trattamento, aspetti legislativi e di marketing.

Infine, in appendice, si è voluto introdurre una selezione dei quesiti rivolti, con maggiore frequenza, al Farmacista e qualche utile suggerimento per potervi rispondere.



# STRUTTURA DELLA PELLE

Come è noto la cute svolge un'**azione di protezione** degli organi interni dal mondo esterno; oltre alla "**funzione barriera**" esercita altre importanti funzioni fisiologiche come la **termoregolazione**, la **detossificazione** dell'organismo grazie all'eliminazione verso l'esterno di rifiuti e l'**accumulo di grassi**.

La pelle è costituita da tre strati sovrapposti: **EPIDERMIDE, DERMA e IPODERMA**, procedendo dalla superficie in profondità, che formano un *unicum* funzionale.

L'epidermide, lo strato più esterno, è un epitelio pavimentoso stratificato corneificato, formato da 4 strati di cellule sovrapposte (**strato basale o germinativo, strato spinoso, strato granuloso e strato corneo**). In ogni strato le cellule possiedono forme specifiche e svolgono funzioni particolari. Il processo **differenziativo** che porta un cheratinocita (cellula dello strato basale) a diventare un corneocita (cellula dello strato corneo) prende il nome di **cheratinizzazione**.

In condizioni normali il **processo di maturazione/migrazione (turnover cellulare)** avviene in 28 giorni ed è alla base del **continuo ed incessante rinnovarsi dell'epidermide**. Rispetto al derma, che è altamente vascolarizzato e ricco di terminazioni nervose, l'epidermide è priva di circolazione venosa ed arteriosa.

Oltre ai cheratinociti, nell'epidermide sono presenti altri 4 tipi di cellule: le cellule di Langherans e i linfociti, elementi immunocompetenti, le cellule di Merkel, elementi chiave della funzione tattile e neuronale, e i **melanociti**, cellule dendritiche, deputate a proteggere l'organismo dai danni causati dalle radiazioni ultraviolette mediante la produzione di un pigmento scuro, la melanina, principale responsabile del colore della pelle umana. I melanociti costituiscono, infatti, circa il 5% della popolazione cellulare dell'epidermide e dei follicoli.

Il colore della cute normale dipende essenzialmente dal tipo e dalla distribuzione dei pigmenti melanocitici. Nell'uomo è presente una pigmentazione melaninica costituzionale, che rappresenta la quantità geneticamente determinata, e una facoltativa che può essere indotta da vari fattori, come l'esposizione solare o le variazioni ormonali.

E' noto, infatti, da molti anni, come il sole rappresenti uno dei principali fattori che contribuiscono in modo significativo ad alterare una pelle sana, giovane e bella.

La capacità di penetrazione dei suoi raggi, altamente energetici, fino alle strutture più profonde, responsabili dell'organizzazione tridimensionale, del turgore e della elasticità del derma, ne va ad alterare le sue funzioni cellulari. Questo determina formazione precoce di rughe, alterazione della tessitura e disturbi della pigmentazione. Le cosiddette macchie solari sono, infatti, un fenomeno in continuo aumento e la loro insorgenza è sempre più precoce, in particolare nella popolazione femminile.

## **Melanogenesi**

Il colore della pelle è il frutto della presenza di vari pigmenti.

Un pigmento, che conferisce alla pelle la tonalità variabile dal rosa al rosso, è l'emoglobina contenuta nei globuli rossi.

Il carotene, invece, è un pigmento liposolubile di tonalità giallo-arancione contenuto principalmente negli adipociti dell'ipoderma. Oltre a queste molecole, per quanto riguarda la colorazione della pelle, influiscono altri elementi: lo spessore della pelle, la cheratina presente nei cheratinociti dello strato corneo e la circolazione sanguigna a livello del derma.

La cheratina è una proteina che conferisce alla pelle il colore di base giallo-bianco in funzione dello spessore dello strato corneo. I vasi sanguigni presenti nel derma contribuiscono a donare alla pelle tonalità rosso-bluestre, la cui intensità dipende dal numero di vasi, dalla dilatazione, dalla profondità e dal grado d'ossigenazione del sangue.

Ma il pigmento fondamentale è **la melanina** che viene prodotta da cellule specializzate situate nell'epidermide e denominate melanociti. La melanina regola, mediante un complesso meccanismo, il colore della pelle.

I melanociti sono delle cellule epidermiche, situate nello strato più profondo della pelle, lo strato basale, munite di prolungamenti ramificati (dendriti), che si estendono tra i cheratinociti avvolgendoli strettamente. Ogni melanocita può entrare in contatto con più di trenta differenti cheratinociti.

Il colore della pelle è il risultato del trasferimento dei melanosomi, organelli contenenti la melanina, prodotti dai melanociti, all'interno dei cheratinociti nell'epidermide e la loro successiva degradazione.

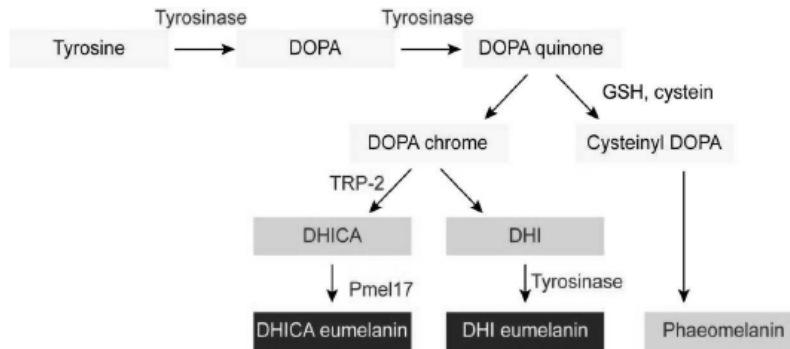
Il numero di melanociti in tutte le razze è circa uguale. La differenza sostanziale è che le persone di pelle più scura presentano una produzione maggiore di melanina e melanosomi più grandi e più ricchi di pigmento che tendono a distribuirsi maggiormente e subiscono una degradazione più lenta, rispetto agli individui di pelle chiara.

I melanosomi subiscono quattro stadi evolutivi all'interno dei melanociti.

- ✓ Al primo stadio, i premelanosomi sono caratterizzati da una forma sferica e dalla matrice amorfa.
- ✓ Durante il secondo stadio, assumono una forma più ovale, ma sono ancora privi di melanina.
- ✓ Nel terzo stadio, in seguito all'attività della tirosinasi, comincia la produzione di melanina che procede fino al quarto stadio.
- ✓ Al quarto stadio gli organelli contengono alte concentrazioni di melanina. In seguito i melanosomi sono trasferiti, attraverso i microtubuli, alle strutture dendritiche dei melanociti e di qui passano ai cheratinociti, dove la melanina svolge il suo ruolo protettivo, nei confronti dei raggi UV, disponendosi attorno al nucleo cellulare.

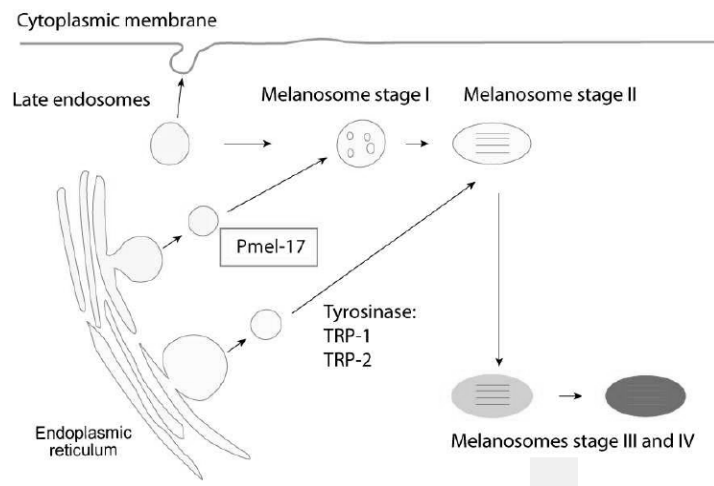
Il processo di produzione della melanina nei melanosomi è dato da una serie di reazioni ossidative che comprendono l'aminoacido tirosina e l'enzima tirosinasi.

La prima fase è la più critica; comincia con l'idrossilazione della tirosina a 3,4- idrossifenilalanina (L-DOPA) grazie all'enzima tirosinasi, il quale poi ossida la L-DOPA ad o-dopachinone.



Questo o-chinone è un composto molto reattivo e può auto-ossidarsi spontaneamente portando così alla formazione di dopacromo e in seguito a di-idrossi-indolo o acido di-idrossi-indolo-2-carbossilico (DHICA) fino a formare eumelanina, un polimero di colore marrone-nero. In presenza di cisteina o glutatione, il dopachinone viene convertito in cistenil-DOPA o glutatione-DOPA. Successivamente si ha la formazione di feomelanina, una molecola più piccola di colore giallo-rosso.

Individui con carnagioni scure possiedono una maggior quantità di eumelanine e meno feomelanine, mentre l'opposto avviene nei soggetti con carnagioni chiare.



La funzione maggiormente riconosciuta dalla melanina è la protezione della pelle dai raggi UV: tale capacità sembra attribuita in particolar modo alle eumelanine.

E' stato suggerito che il melanoma indotto nei soggetti con la pelle chiara e i capelli rossi non sia solo imputabile alla ridotta capacità di difesa delle feomelanine rispetto alle eumelanine, bensì anche ad una possibile proprietà mutagenica delle feomelanine dovuta alle loro capacità pro-ossidanti.

L'enzima chiave, che regola tale processo, è la tirosinasi, una glicoproteina localizzata sulla membrana dei melanosomi. Essa presenta un dominio interno al melanosoma che contiene la regione catalitica (approssimamene il 90% della proteina) seguito da un dominio trans-membrana ed infine da un dominio citoplasmatico composto approssimativamente da una trentina d'aminoacidi.

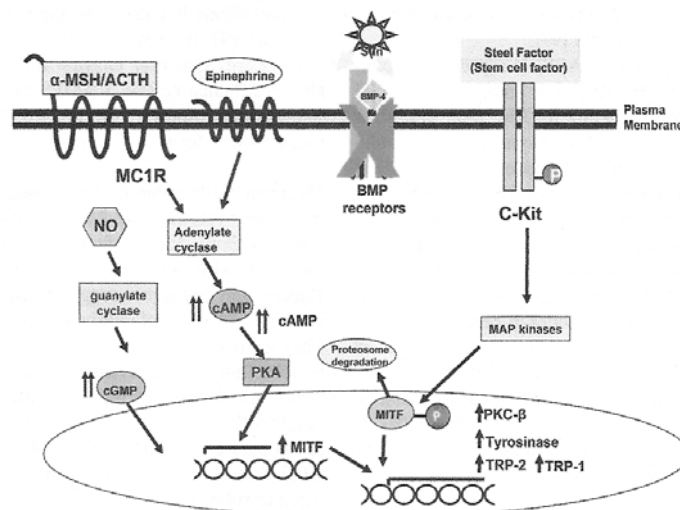
L'attività di tale enzima viene stimolata dalle radiazioni UV. L'esposizione ad esse, infatti, è in grado di formare frammenti di DNA come dinucleotidi di timidina che promuovono l'attività enzimatica.

Un ruolo chiave nel processo della melanogenesi è oggi attribuito al fattore di trascrizione associato alla microftalmia (MITF). Tale fattore di trascrizione è in grado di legarsi agli elementi genetici e regolare così la trascrizione dell'enzima.

Esso sembra essere la chiave anche della trascrizione di Rab27a, una proteina importante per il trasporto dei melanosomi.

I cheratinociti producono, inoltre, peptidi derivati della proopiomelanocortina (POMC) tra cui l'ormone stimolante l'alfa-melanocita (alfa-MSH) e l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), entrambi in grado di promuovere la melanogenesi dopo aver interagito con il recettore MC1R, situato sulla superficie del melanocita. Il recettore, associato ad una proteina G, attiva l'adenilato ciclasi producendo così AMPc. L'adenosin-monofosfato ciclico (AMPc) gioca un ruolo chiave nella melanogenesi in quanto aumenta l'attività della tirosinasi, favorendo così la produzione di eumelanine.

Numerosi altri fattori influenzano l'attività della tirosinasi. In caso d'infiammazione, la prostaglandina E2 (PGE2), prodotta dai cheratinociti, è in grado di stimolare l'attività della tirosinasi, legandosi ad un recettore associato ad una proteina G che determina la sintesi di AMPc. Analogamente, l'istamina può attivare la proteina chinasi, tramite l'interazione con i recettori H2 e stimolare quindi la sintesi di melanina nei normali melanociti umani. Il monossido d'azoto (NO) può aumentare la sintesi di melanina, ma solo in associazione con le radiazioni UV, portando alla produzione di guanosin-monofosfato ciclico (GMPc) che aumenta l'espressione dell'enzima tirosinasi.



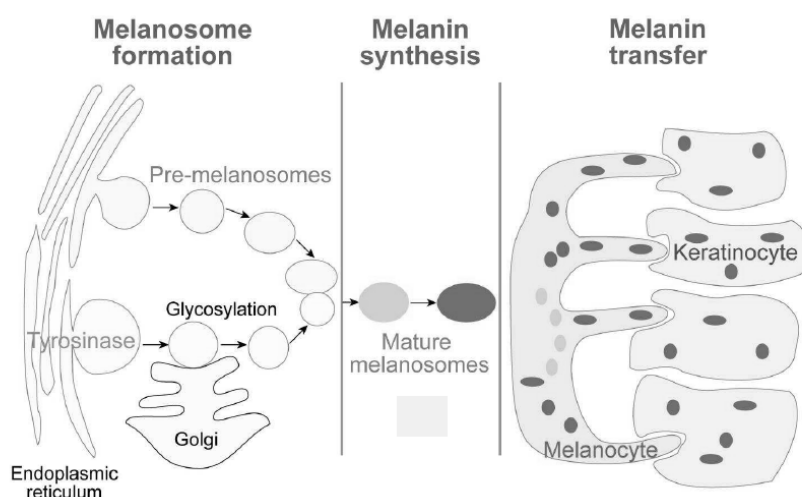
Molti fattori di crescita possono agire sull'attività e sulla proliferazione del melanocita. Uno di questi, l'endotelina-1 (ET-1), prodotta dai cheratinociti, è in grado di stimolare sia la tirosinasi che la crescita dei melanociti limitrofi. Anche alcuni acidi grassi possono interagire con l'attività di tale enzima: l'acido linoleico diminuisce la sintesi della melanina, mentre l'acido palmitico è in grado di aumentarla. Infine, si ritiene che anche la vitamina D possa avere un ruolo nella stimolazione della melanogenesi.

Una volta che la melanina è formata all'interno dei melanosomi questi migrano dai melanociti ai cheratinociti tramite un complesso sistema di trasporto.

Ogni melanocita è collegato con un numero di circa 20-30 cheratinociti, formando così una "Unità Melano-Epidermica". Il meccanismo col quale avviene tale trasporto è ancora incerto ed in fase di studio e quindi scarsamente approfondito.

Sieberg e collaboratori hanno recentemente scoperto il ruolo del recettore di tipo 2 attivato dalla proteasi (PAR-2) nella regolazione del trasferimento dei melanosomi nei cheratinociti. PAR-2 è un recettore accoppiato ad una proteina G azionato da una serina proteasi ed è in grado di aumentare la capacità dei cheratinociti d'ingerire i melanosomi. Tale recettore può essere stimolato dalle radiazioni UV.

Tra gli altri sistemi che possono interferire con tale meccanismo vi è la porzione solubile del N-terminale della proteina precursore beta-amiloide (APP), chiamata sAPP. È un nuovo fattore di crescita epidermica, recentemente scoperto, che è in grado di stimolare il rilascio di melanina aumentando l'attività delle estremità dendritiche dei melanociti. Infine anche il fattore di crescita dei cheratinociti (KGF) promuove il trasferimento dei melanosomi stimolando il processo di fagocitosi.



## **Disordini da iperpigmentazione**

### **Melasma**

Il melasma, anche conosciuto come cloasma o “maschera della donna incinta”, è molto comune nelle donne e visibile anche sin dall’infanzia. È un disordine cronico che può essere molto penalizzante per le persone che ne soffrono, in quanto molto difficile da trattare. Il melasma si presenta come blocchi di pigmenti caratterizzati da una colorazione che va dal marrone chiaro al marrone scuro, di forma irregolare, ma spesso chiaramente definiti. Queste macchie sono spesso visibili sotto le labbra, il naso, le guance, il mento, la fronte e, talvolta, anche sul collo. Vi sono tre aree di distribuzione del melasma:



- ✓ la prima è l’area centro-facciale, che comprende il naso, la fronte, le guance, la parte superiore delle labbra ed il mento;
- ✓ la seconda le guance e il naso;
- ✓ la terza l’area mandibolare, anche se meno comune.

Sebbene si ritenga che le aree più colpite siano quelle esposte al sole, sono stati riportati anche casi di melasma che affliggono le zone dei capezzoli e quelle attorno ai genitali.<sup>2</sup>

Nonostante l’eziologia del melasma sia ancora in fase d’approfondimento, tra le principali cause della sua comparsa troviamo l’esposizione alle radiazioni UV e l’uso di estrogeni. È un dato di fatto che le donne in gravidanza possano notare la comparsa di macchie sulla pelle più facilmente rispetto ad una donna non gravida. La ragione sembra correlabile ai livelli ormonali, in particolar modo al 17-β-estradiolo, il quale ha dimostrato di aumentare significativamente l’attività della tirosinasi se aggiunto a culture di melanociti. L’esposizione solare, ben conosciuta per esacerbare tale condizione, sembra sia concausa scatenante di tale patologia. Infatti il melasma è maggiormente riscontrato nei mesi estivi piuttosto che nei mesi invernali dove l’esposizione solare è minore.

Tra le altre cause responsabili della comparsa di tale patologia vi sono:

- ✓ la predisposizione genetica;
- ✓ l’influenza di altri ormoni come i progestinici;
- ✓ l’utilizzo di farmaci antiepilettici come Idantoina e Dilantina;
- ✓ l’eccessivo calore nell’atmosfera;
- ✓ disordini dell’ovulazione;
- ✓ possibili reazioni allergiche dovute all’impiego di cosmetici;
- ✓ lo stress.

---

2 Mandry Pagan R, Sanchez JL Mandibular Melasma. *P R Health Sci. J.* 2000; 19: 231.

### **Lentigo senili**

Oltre il 90% della popolazione anziana presenta delle lentiggini. Si ritiene che la causa principale sia l'esposizione solare. Le lentiggini solari si manifestano come delle lesioni maculari marroni generalmente del diametro di 1 cm. Sono più comuni nell'uomo piuttosto che nella donna.

Le zone più tipicamente affette sono la faccia ed il dorso della mano e raramente si notano in pazienti con età inferiore ai 50 anni; per questo motivo vengono anche chiamate "lentiggini senili". Queste piccole lesioni non vanno sottovalutate in quanto possono sfociare in patologie di maggior pericolosità quali il melanoma e il carcinoma delle cellule basali. Per diminuire tale rischio è bene ricordare che una buona azione preventiva con l'impiego di filtri solari è già sufficiente ad evitare problemi futuri.<sup>3</sup>



### **Lentiggini da "lettino-abbronzante"**

Sono stati spesso riportati casi d'inusuali lesioni melanocitiche dopo l'esposizione ai raggi UV dei lettini solari. Apparentemente sembrano assomigliare alle lentiggini solari ma l'analisi istologica ha rivelato un'iperplasia melanocitica e pertanto il paziente con tali manifestazioni rischia seriamente la comparsa di un cancro della pelle. Qualora si decidesse di insistere con l'impiego di tali strumenti abbronzanti sarebbe opportuno richiedere una visita annuale che esamini lo stato della pelle.<sup>4</sup>

### **Iperpigmentazione post-infiammatoria**

È anche conosciuta come alterazione della pigmentazione post-infiammatoria (PIPA) e può essere il risultato di numerosi disordini della pelle. Occasionalmente le stesse terapie per alcuni disordini della pelle possono causare od esacerbare la discromia. Ciò è maggiormente comune in soggetti con fototipi più scuri, nonostante sia riscontrabile in qualsiasi persona d'ogni carnagione. Alcune situazioni come la presenza di acne, eczema e reazioni allergiche possono sfociare in un PIPA. Anche alcuni eventi cutanei più rilevanti (scottature, cicatrici e trauma) o trattamenti (peeling chimici o trattamenti laser) possono provocarla. Sfortunatamente è un fenomeno che tende a riproporsi in individui con tale predisposizione.

PIPA si presenta come un insieme di punti di forma irregolare e di pigmentazione scura che circondano una zona in precedenza infiammata. L'iperpigmentazione post-infiammatoria può

---

3 Hodgson C. Senile lentigo. *Arch. Derm.* 1963; 87: 197.

4 Salisbury JR, Williams H, du Viver AW. Tannino-bed lentigines: ultrastructural and histopathologic features. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21: 689.

apparire in qualsiasi parte del corpo ma risulta particolarmente penalizzante nei pazienti in cui la zona colpita è il viso. Infatti, PIPA è una delle cause più frequenti di richiesta di visite dermatologiche.<sup>5</sup>

### ***Cerchi scuri attorno agli occhi***



La causa dei cerchi scuri che contornano gli occhi è ancora scarsamente conosciuta anche se sono molto comuni, sia negli uomini che nelle donne. Molti ritengono che l'assottigliamento della pelle in tale zona renda più visibili i vasi sanguigni sottostanti, che conferirebbero l'indesiderata colorazione. Ogni infiammazione o vasodilatazione in tale area potrebbe manifestarsi come un imbrunimento. Sebbene molte aziende cosmetiche

promettano un miglioramento di tale condizione, l'impiego di agenti schiarenti a tale scopo risulta ancora di dubbia efficacia.

Al momento il miglior approccio terapeutico sembra dato da una buona prevenzione, ossia l'impiego di filtri solari e un buon riposo, in quanto non vi sono ancora trattamenti ritenuti efficaci.<sup>6</sup>

---

5 Ruiz-Maldonado R, Orozco-Cuvarrubias ML. Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg.* 1997; 16: 36.

6 Matsumoto M, Kobayashi N, Hoshina O, *et al.* Study of causal factors of dark circles around eyes. *IFCC Magazine.* 2001; 4: 281.



# COME INTERVENIRE: GLI ATTIVI DI MAGGIOR IMPIEGO

## **ATTIVI AD AZIONE PREVENTIVA**

Le radiazioni UV sono suddivise in differenti tipi in funzione della loro lunghezza d'onda: le radiazioni UVA (320-400 nm), le radiazioni UVB (280-320 nm) e le radiazioni UVC (100-280 nm). La porzione di radiazioni UVC, la più pericolosa per la nostra salute, non è presente nella luce solare a cui siamo esposti, in quanto assorbita dallo strato d'ozono, presente nell'atmosfera terrestre.

Come è noto, sono proprio le radiazioni UV a determinare il fenomeno dell'abbronzatura. Quando la pelle è esposta al sole, i raggi, infatti, penetrando, stimolano la melanogenesi che rappresenta la principale e più efficace difesa naturale alla loro azione.<sup>7</sup> In seguito all'esposizione ai raggi UVA si sviluppa la cosiddetta "abbronzatura immediata" che è data dall'ossidazione della melanina già esistente. Questo fenomeno è visibile pochi minuti dopo l'esposizione e permane dalle 6 alle 8 ore. Entrambi i raggi UVA e UVB sono responsabili del fenomeno della "abbronzatura ritardata". Essa è visibile dopo 2 o 3 giorni dall'esposizione al sole e dura approssimativamente dai 10 ai 14 giorni.

Durante tale processo i raggi UVA ed UVB aumentano l'attività dell'enzima tirosinasi, il numero dei melanociti attivi nel produrre la melanina ed inoltre accelerano il meccanismo di trasferimento dei melanosomi ai cheratinociti. Tali meccanismi sono volti a creare un'azione protettiva contro le conseguenze dannose dei raggi UV; la melanina si va a posizionare attorno al nucleo cellulare assorbendo così i fotoni UV e i radicali liberi UV-generati.

Alcuni ricercatori hanno dimostrato che l'abbronzatura può provocare dipendenza, per la presenza di una molecola detta p35, un fattore di trascrizione e di soppressione dei tumori che media la risposta al danno del DNA. Quando si danneggia il DNA (es. in seguito ad esposizione ai raggi UV), il p35 induce un arresto dei meccanismi cellulari favorendone la riparazione ma, se il danno è irreparabile, provoca l'apoptosi cellulare.

Il collegamento tra l'abbronzatura e il fattore p35 sembra il responsabile delle sensazioni positive, dovute alle endorfine, che generalmente riferiscono coloro che si abbronzano.<sup>8</sup>

Quando i raggi UV stimolano il fattore p35, viene attivata la trascrizione di POMC. La risultante produzione di MSH (che provoca la pigmentazione) e di  $\beta$ -endorfine, appartenenti alla famiglia degli oppiacei, spiegherebbe la teoria secondo cui alcuni sviluppano una dipendenza da abbronzatura.<sup>9</sup>

Questa scoperta conferma quanto la protezione dai raggi UV sia un argomento molto importante e purtroppo sempre troppo sottovalutato da parte dei consumatori.

---

7 Nordlung JJ. The value of melanin as a sunscreen. In mechanism of suntanning (Ortonne JP, Ballotti R ed. eds), pp 341- 361. Martin Dunitz, Ltd., London.

8 Cui R, Widlung HR, Feige E, *et al.* Central role of p35 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell.* 2007; 128: 853.

9 Barsh G, Attardi LD, A healthy tan? *N Engl J Med.* 2007; 356: 2208.

## **Filtri solari**

I filtri solari sono sistemi fotoprotettivi che si possono distinguere, per semplicità, in filtri chimici (organici) o schermi fisici (inorganici).

### Filtri chimici

Sono composti aromatici caratterizzati dalla presenza di un cromoforo e assorbono la radiazione UV in un certo intervallo di lunghezza d'onda attraverso il passaggio ad uno stato eccitato. Dissipano l'energia sotto forma di calore e possono essere fotoinstabili e quindi degradarsi con la radiazione solare.

I filtri chimici sono suddivisi in filtri UVB, UVA e a largo spettro, capaci di assorbire efficacemente sia radiazioni UVB che UVA. Per una protezione solare efficace è assolutamente necessario coprire l'intero intervallo di lunghezze d'onda: per questo in molti prodotti commerciali sono presenti associazioni di più filtri solari.

### Filtri fisici

Sono sostanze impiegate in forma di particelle micronizzate opache, in grado di interagire con la radiazione tramite un triplice meccanismo d'azione: assorbimento, riflessione e diffusione (scattering) dei raggi UV. Coprono l'intero intervallo di lunghezza d'onda delle radiazioni UV, non sono in grado di penetrare attraverso la pelle ma sono meno efficienti dei filtri chimici. Per ottenere livelli di protezione adeguati è quindi necessario usare i filtri fisici in concentrazione molto elevata, compromettendo spesso, però, la gradevolezza del prodotto. Per questo motivo, nella maggior parte dei prodotti, essi vengono associati ai filtri chimici. Il filtro fisico maggiormente impiegato è il Titanium Dioxide.

Per garantire una maggior protezione è assolutamente raccomandata l'associazione di filtri solari di natura diversa. Vi sono, però, anche altri fattori che entrano in gioco al momento di scegliere un opportuno filtro solare: in primo luogo il fototipo del soggetto, che esprime la variabilità individuale ad abbronzarsi.

## **Agenti antiossidanti**

Gli agenti antiossidanti sono molto impiegati in cosmesi per la loro capacità di prevenire i danni da stress ossidativo, considerato tra le principali cause di invecchiamento cutaneo.

A queste molecole sono, infatti, attribuite proprietà anti-aging, anti-carcinogeniche ed anti-infiammatorie. Essi sembrano inoltre diminuire la pigmentazione, dopo l'esposizione ai raggi UV.<sup>10</sup>

È risaputo che l'infiammazione può provocare una pigmentazione cutanea, specialmente nei

---

<sup>10</sup> Yamakoshii J, Otsuka F, Sano A, *et al.* Lightening effect of ultraviolet-induced pigmentation on guinea pig skin by oral administration of a proanthocyanidinrich extract from grape seed. *Pigment Cell Res.* 2003; 16; 629.

soggetti di carnagione scura. Tale fenomeno sembrerebbe imputato all'azione di prostaglandine, che sono dei mediatori del processo di infiammazione. In particolare è stato dimostrato che la PGF<sub>2</sub> è in grado di aumentare l'attività dell'enzima tirosinasi.

Il meccanismo d'azione col quale gli antiossidanti inibiscono la formazione di melanina sembra dovuto principalmente al fatto che prevengono la formazione delle prostaglandine.<sup>11</sup> Anche l'istamina sembra sia in grado di provocare la pigmentazione cutanea<sup>12</sup> e gli agenti antiossidanti, in particolar modo quelli d'origine flavonoide, hanno dimostrato una capacità di inibire il rilascio d'istamina.<sup>13</sup>

Tra i meccanismi col quale gli antiossidanti sembrano prevenire l'infiammazione e la conseguente pigmentazione sono anche da annoverare: la capacità di agire sul fattore di trascrizione del fattore nucleare-kB (NFkB), l'inibizione della produzione endogena di monossido di azoto e l'inibizione della ciclossigenasi.<sup>14</sup>

Sebbene siano numerose le motivazioni che giustificano l'impiego di tali composti, è opportuno stabilire con cautela un limite ad un impiego indiscriminato. Ogni composto antiossidante dovrebbe essere giudicato singolarmente e non è automatico che tutti gli agenti antiossidanti possano inibire la melanogenesi. La Glicirrizina, ad esempio, un popolare antiossidante frequentemente impiegato per l'inibizione della tirosinasi, si è dimostrato in grado di stimolare la melanogenesi in cellule B16 del melanoma.<sup>15</sup>

Le molecole antiossidanti per cui è stata accertata una attività schiarente/depigmentante sono: la Vitamina C, la Vitamina E, i derivati del Tè verde, il Piceatannolo e l'Acido alfa Lipoico.

### Vitamina C

La Vitamina C o Acido Ascorbico, molecola pressoché ubiquitaria in natura, presente soprattutto negli agrumi e nei vegetali a foglia verde, riduce la produzione di melanina poiché è in grado di ridurre o-DOPACHinone al composto precedente, DOPA, interrompendo il processo di ossidazione che porta alla formazione di melanina.<sup>16</sup>

Come è noto l'acido ascorbico è molto instabile in soluzione acquosa ed il suo impiego in cosmetica richiede l'uso di accorgimenti tecnologico-formulativi specifici (emulsioni multiple, formulazioni ricche di polimeri e glicoli, impiego di packaging con dosatore per l'attivo, che viene disperso al momento dell'uso nel cosmetico). In alternativa, si utilizzano gli esteri fosforici della

---

11 Staniforth V, Chiu LT, Yang NS. Caffeic acid suppresses UVB radiation-induced expression of interleukin-10 and activation of mitogen-activated protein kinases in mouse. *Carcinogenesis*. 2006; 27: 1803.

12 Lassalle MW, Igarashi S, Sasaki M, et al. Effects of melanogenesis-inducing nitric oxide and histamine on the production of eumelanin and pheomelanin in cultured human melanocyte. *Pigment Cell Res*. 2003; 16: 81.

13 Hawai M, Hirano T, Higa S, et al. Flavonoids and related compounds a santi-allergic substances. *Allergol Int*. 2007; 56: 113.

14 Biesaliski HK. Polyphenols and inflammation: basic interactions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10: 724.

15 Yung GD, Yang JY, Song ES, et al. Stimulation of melanogenesis by glycyrrhizin in B16 melanoma cells. *Exp Mol Med*. 2001; 33: 131.

16 Ros JR, Rodriguez- Lopez JN, Garcia-Canovas F. Effect of L-ascorbic acid of tyrosinase. *Biochem J*. 1993; 295: 309.

vitamina C, chimicamente più stabili ma meno attivi in quanto fungono da substrati “pro-attivi” per gli enzimi cutanei. Tra questi, il Magnesium-L-Ascorbil-2-Fosfato (VC-PMG), ha dimostrato un rilevante effetto schiarente del melasma o delle lentiggini di senilità in studi condotti in vivo.<sup>17</sup>

*Le forme di vitamina C in prodotti schiarenti sono (nomenclatura INCI):*

- ✓ *Ascorbic Acid*
- ✓ *Magnesium Ascorbyl Phosphate*
- ✓ *Sodium Ascorbyl Phosphate*
- ✓ *Ascobyl Glucoside*

### Vitamina E

La Vitamina E,  $\alpha$ - tocoferolo ( $\alpha$ -T), è una sostanza presente soprattutto nei vegetali ricchi di lipidi e quindi negli oli che da essi vengono estratti (olio di germe di grano, olio di palma, olio di cocco ed olio di oliva). In natura è possibile trovarne varie isoforme (tocoferoli e tocotrienoli) che sono assorbite dal nostro organismo, anche se ne viene utilizzata solo la forma alfa. È liposolubile ed è incorporata nelle membrane cellulari dove inibisce l'ossidazione lipidica, bloccando la propagazione a catena del radicale perossilico.

La letteratura giapponese suggerisce che l'ingestione orale di Vitamina E possa essere efficace nel trattamento dell'iperpigmentazione facciale, specialmente in associazione con la Vitamina C.<sup>18</sup> Studi in laboratorio hanno dimostrato che l' $\alpha$ - Tocopheryl Ferulate (un composto dato dall'associazione di  $\alpha$ -T e Acido Ferulico) sia in grado di inibire indirettamente la tirosina-idrossilasi in colture di cellule umane di melanoma. I ricercatori hanno riscontrato che questa sostanza ha una capacità di diminuire la formazione di melanina maggiore rispetto all'Arbutina e all'Acido Cogico.<sup>19</sup>

L'azione antiossidante è ascrivibile al tocoferolo libero. Nei prodotti cosmetici, però, è assai più frequente trovare derivati di tipo estereo, più stabili e facili da formulare, da cui in vivo si libera la Vitamina E per azione delle esterasi cutanee.

*Le forme di vitamina E in prodotti schiarenti sono (nomenclatura INCI):*

- ✓ *Tocopherol*
- ✓ *Tocopheryl Acetate*
- ✓ *Tocopheryl Linoleate* (estere di vitamina E con Acido Linoleico)
- ✓ *Tocopheryl Nicotinate* (estere di vitamina E con Acido Nicotinico)

---

17 Kameyama K, Sakai C, Kondoh S, *et al.* Inhibitory effect of magnesium L- ascorbyl-2- phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 29

18 Hayakawa R. Clinical reserch group on a combination of preparation of vitamin C and E. Effects on combination of vitamin E and C in coomparison with single preparation to patients of facial hyperpigmentation: a double-blind controlled clinical trial. *Nishinohon J Dermatol.* 1980; 42: 1024.

19 Funasaka Y, Chakraborty AK, Komoto M, *et al.* The depigmented effect of alpha-tocopheryl ferulate on human melanoma cells. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 20

### Derivati del Tè Verde

Il Tè verde è una delle bevande più consumate al mondo. I composti polifenolici del Tè verde (GTPs) da lungo tempo sono studiati come agenti antiossidanti e ciò giustifica il loro grande impiego nel campo dermo-cosmetico. Per estrarli dalla pianta, la procedura prevede di sottoporre le foglie al vapore per un periodo breve, prevenendone la fermentazione e assicurando così la stabilità dai composti antiossidanti.

I quattro i principali composti, catechine polifenoliche, che si estraggono dalle foglie della *Camelia sinensis* sono: ECG [(-)-Epicatechin-3-O-Gallate], GCG [(-)-Gallocatechin-3-O-Gallate], EGCG [(-)-Epigallocatechin-3-O-Gallate] e EGC [(-)-Epigallocatechin].<sup>20</sup>

EGCG è il composto più ampiamente studiato ed il più abbondante (30%-40% nelle foglie secche del Tè verde).

I GTPs hanno dimostrato molteplici proprietà benefiche sia se assunti oralmente che applicati topicamente. A questi composti sono stati attribuiti capacità antiossidanti, anti-infiammatorie ed anti-carcinogeniche.<sup>21</sup>

Sono numerosi gli studi sia in vitro che in vivo per provare l'attività di tali composti. A livello cutaneo sono particolarmente efficaci nel sopprimere l'attività carcinogenica dei raggi UV, dimostrando inoltre una spiccata azione fotoprotettiva sulla pelle. Tali considerazioni li rendono i candidati ideali per l'associazione con i comuni filtri solari.<sup>22</sup> In uno studio recente è stato dimostrato che l'EGCG presenti un'azione antiproliferativa e proapoptotica nelle cellule umane del melanoma.<sup>23</sup>

Per quanto riguarda la capacità di inibire l'enzima tirosinasi, il GCG è risultato il composto più efficace agendo con un meccanismo diretto sul sito attivo. L'EGCG ha dimostrato, invece, di ridurre l'espressione della tirosinasi mediante un meccanismo indiretto, ossia riducendo il MITF.

### Acido Alfa Lipoico

L'acido Alfa Lipoico (LA) è stato anche definito "l'antiossidante universale" poiché essendo solubile sia in acqua che in olio, può agire sia sulle membrane lipidiche cellulari che nei compartimenti acquosi delle cellule.<sup>24</sup>

Il composto, chelando il rame, ione essenziale per l'attività dell'enzima, è in grado di inibire la tirosinasi e di sopprimere così la formazione dei derivati del DOPA-chinone.<sup>25</sup>

---

20 Yang C, Wang Z. Tea and cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 1038.

21 Khan N, Mukhtar H. Tea polyphenols for health promotion. *Life Sci.* 2007; 81: 519.

22 Hsu S. Green tea and the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 1049.

23 Nihal M, Ahmad N, Mukhtar H, *et al.* Anti-proliferative and proapoptotic effects of (-)- Epigallocatechin-3-gallate on human melanoma: possible implication for the chemoprevention of melanoma. *Int J Cancer.* 2005; 114: 513.

24 Kagan VE, Shvedova A, Serbinova E, *et al.* Dihydrolipoic acid a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase: reduction of peroxy, ascorbyl and chromanoxyl radicals. *Biochem Pharmacol.* 1992; 44: 1637.

25 Saliou C, Kitazawa M, McLaughlin L, *et al.* Antioxidant modulate acute solar ultraviolet radiation-induced NF-Kappa B activation in human keratinocyte cell line. *Free Radic Biol Med.* 1999; 26: 174.

L'Acido Diidrolipoico (DHLA) ha dimostrato una maggiore attività antiossidante poiché reagisce sia con i radicali superossidi che con i radicali idrossili. Inoltre, esso è in grado incrementare, aumentandone la sintesi *ex novo*, i livelli intracellulari di GSH che riducono ulteriormente la sensibilità ai raggi UV. Entrambi gli acidi, Lipoico e Diidrolipoico, hanno dimostrato di bloccare l'espressione del MITF (fattore che regola lo sviluppo e la vita dei melanociti), con conseguente inibizione dell'enzima tirosinasi e relativo effetto schiarente.<sup>26</sup>

L'Acido Lipoico viene da tempo incluso in molte preparazioni cosmetiche; sono stati segnalati, però, alcuni casi di dermatite da contatto.

## **ATTIVI AD AZIONE SCHIARENTE**

### ***Agenti esfolianti***

La metodica della chemoesfoliazione o peeling chimico consiste nell'applicare sulla cute uno o più agenti ad azione esfoliante; gli effetti che ne conseguono sono dovuti alla parziale o totale distruzione di porzioni d'epidermide o di derma e la successiva stimolazione di una loro corretta rigenerazione.

Nel trattamento degli inestetismi della pigmentazione, l'impiego di tali agenti esfolianti è giustificato per molteplici motivi:

- accelerano il ricambio di cellule a livello epidermico e quindi diminuiscono il trasferimento di melanosomi ai cheratinociti;
- riducono la dispersione dei granuli pigmentatori dei cheratinociti;
- aumentano la desquamazione e quindi la perdita di melanina nello strato corneo;
- facilitano l'assorbimento d'altri agenti depigmentanti cutanei.

Pertanto, quando si parla di peeling chimico, il termine non deve spaventare il paziente anche se tale metodica si può definire come un'ustione chimica programmata. Essa è finalizzata alla rimozione dei difetti cutanei contenuti entro lo spessore di cute danneggiata e alla conseguente rigenerazione dell'epidermide (in certi casi vengono coinvolte anche porzioni di derma).

I diversi peeling chimici sono classificati secondo la profondità di penetrazione in cui vanno ad agire e, in sede di visita preliminare, vengono scelti in base all'effetto che si vuole ottenere. Inoltre, secondo la profondità, i peeling si distinguono tra quelli di uso cosmetico o dermatologico.

---

26 Packer L, Witt Eh. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Bio Med.* 1995; 19: 227.

### Alfa- e Beta- idrossiacidi

Gli alfa-idrossiacidi vengono anche definiti “acidi della frutta”. Questi includono l’Acido Glicolico, Malico, Lattico, Citrico, Tartarico ed altri e vengono definiti così perché sono presenti in alte concentrazioni nell’uva, nelle mele, nella canna da zucchero e in numerosi altri vegetali.

Chimicamente sono caratterizzati dalla presenza di un gruppo ossidrilico vicinale al gruppo carbossilico terminale che determina una elevata acidità (con valori di pKa intorno a 2.5-3 decisamente più bassi rispetto ai comuni acidi organici).

I meccanismi con i quali agiscono tali composti non sono ancora stati definiti chiaramente ma è certo che, a livello dell’epidermide, il principale effetto è la diminuzione della coesione dei corneociti. Ciò rende la desquamazione dei cheratinociti pigmentati più rapida e, come conseguenza di un accelerato turnover, i cheratinociti neo-sintetizzati risultano meno ricchi di pigmenti.

E’ necessario ricordare che tutti i trattamenti peeling, dal momento che assottigliano la barriera cornea, rendono la pelle più sensibile alle radiazioni solari. Si deve perciò evitare, dopo il trattamento, l’esposizione al sole e alle lampade abbronzanti ed è necessario proteggere la pelle con creme che, oltre ad esplicare un effetto idratante, includano un filtro solare di potenza medio-alta anche per le esposizioni occasionali.

### Acido Salicilico

Esercita un’azione peeling di tipo superficiale poiché agisce come cheratinolitico spezzando selettivamente la catena proteica della cheratina presente nei corneociti. E’ privo di effetti sulle altre proteine ed è quindi ben tollerato dalle cellule sottostanti, prive di cheratina.

In campo cosmetico sono stati dimostrati effetti già a concentrazioni tra l’1% al 2%, in misura tanto maggiore quanto più basso è il pH del prodotto utilizzato. In ambito ambulatoriale lo si utilizza anche in soluzione alcoliche nelle concentrazioni dal 20% al 30%, in tal caso si presta all’esecuzione di trattamenti superficiali e di profondità moderata.

Gli autori statunitensi e italiani riportano, su un numero ormai significativo di pazienti, ottimi risultati nelle macchie iperpigmentarie di varia origine, in particolare iperpigmentazioni post-infiammatorie e melasma.<sup>27</sup>

### Acido Glicolico e Acido Lattico

Sono classificati come peeling di tipo superficiale/medio. Sono i due alfa-idrossiacidi con la catena alchilica più breve e tale caratteristica permette loro una buona penetrazione negli strati cutanei.<sup>28</sup>

Agli inizi degli anni Novanta, in seguito agli studi di Van Scott C. *et al.* di Philadelphia, si è diffuso

---

27 Clark CP III. Alpha hydroxy acids in skin care. *Clin Plast Surg.* 1996; 23: 49.

28 Brody HJ. Chemical peeling and resurfacing. St. Louis. MO: *Mosby-Year Book.* 1997; 90: 100.

in tutto il mondo l'uso di queste sostanze per applicazioni locali nel trattamento della senescenza cutanea, delle macchie iperpigmentarie e dell'acne.

L'**Acido Glicolico** è il più usato perché, fra tutti gli analoghi della stessa classe chimica, è quello che esplica l'azione più rapida e più in profondità sulla pelle. L'effetto è concentrazione dipendente: a basse concentrazioni favorisce la desquamazione dei cheratinociti pigmentati, ad alte concentrazioni l'effetto ottenuto è epidermolitico.<sup>29</sup> In genere viene usato in dermatologia in concentrazioni comprese tra il 30% e il 70%, con diverso grado di acidità o pH a seconda dell'intensità dell'azione desiderata, mentre la concentrazione di uso cosmetico è inferiore al 10% (di norma 3-5%). Nel 1997, Burns *et al.* dimostrarono che una serie di peeling effettuati con l'Acido Glicolico conferivano un ottimo beneficio, con effetti indesiderati pressoché inesistenti, nel trattamento dell'iperpigmentazione post-infiammatoria nei soggetti di carnagione scura.<sup>30</sup> Inoltre i pazienti che avevano subito un peeling chimico in associazione ad un trattamento topico osservarono un rapido e rilevante miglioramento riguardo ai disordini di pigmentazione, rispetto a coloro che erano stati sottoposti al solo trattamento topico.<sup>31</sup>

L'**Acido Lattico** è risultato efficace nei casi di iperpigmentazione correlata al crono e photoaging, alla gravidanza, all'uso di pillole anticoncezionali a basso dosaggio e alle macchie ipermelaniche post-infiammatorie.

L'azione depigmentante è spiegabile con l'esfoliazione delle macchie più superficiali e con l'aumento del turnover cellulare epidermico che porta ad una più regolare redistribuzione dei melanociti e ad un più omogeneo rilascio di melanina da parte di queste cellule.

Tra gli effetti indesiderati che possono insorgere a seguito del loro impiego vi sono: rossore, dermatiti e sensibilizzazione. Tali effetti scompaiono naturalmente nel momento in cui si sospendono le applicazioni.

### Retinoidi

Sono ritenuti dei composti con azione esfoliante di tipo medio/profonda e quindi il loro utilizzo è legato soprattutto all'ambito ambulatoriale.

L'Acido Retinoico agisce anche come debole depigmentante e può produrre un effetto schiarente se applicato topicamente per molti mesi. Il meccanismo d'azione, pur non essendo del tutto chiarito, è connesso da un lato all'aumentato turnover cellulare dei cheratinociti, facilitando così la perdita di pigmento dall'epidermide<sup>32</sup>, dall'altro ad un potenziamento di tipo indiretto dell'effetto citotossico sui melanociti di alcuni depigmentanti cutanei, tramite l'inibizione delle vie di

---

29 Murad H, Shaban AT, Premo PS. The use of glycolic acid as a peeling agent. *Dermal Clin.* 1995; 13: 285.

30 Burns RL, Prevost-Blank PL, Lawry MA, et al. Glycolic acid peels for postinflammatory hyperpigmentation in black patients. A comparative study. *Dermatol Surg.* 1997; 23: 171.

31 Lim JT, Tham SN. Glycolic acid peels in treatment of melasma among Asian Women. *Dermatol Surg.* 1997; 23: 177.

32 Orlow SJ, Chackraborty AK, Boissy RE, et al. Inhibition of induced melanogenesis in Cloudman melanoma cells by four phenotypic modifiers. *Exp Cell Res.* 1990; 191: 209.



detossificazione (con relativo aumento di specie tossiche come ad esempio i chinoni).<sup>33</sup> L'Acido Retinoico è per questo di norma utilizzato, in ambito ambulatoriale, non da solo ma come agente sinergico di attivi depigmentanti.

La **Tretinoina**, uno dei retinoidi impiegati in campo dermatologico alle concentrazioni che vanno dallo 0,05% allo 0.1%, ha dato risultati indicativi nel trattamento dell'iperpigmentazione post-infiammatoria. Tale composto viene spesso associato ad altri agenti nelle terapie dei disordini della pigmentazione, nonostante il meccanismo d'azione non sia ancora stato del tutto chiarito. Si ritiene che la Tretinoina, stimolando il turn over dei cheratinociti superficiali, diminuisca il trasferimento dei melanosomi ai cheratinociti ed acceleri la perdita di melanina via epidermopoiesi.<sup>34</sup> L'impiego di Tretinoina richiede, però, tempi molto lunghi: infatti gli effetti cominciano a notarsi dopo le 24 settimane circa.

L'**Adapalene** è un altro retinoide d'origine sintetica. Sebbene si sia dimostrato efficace nel trattare gli stadi di iperpigmentazione irregolare alle concentrazioni dello 0,1%, sono stati riscontrati effetti indesiderati legati al suo utilizzo. Sembra che tale composto sia in grado di regolare la proliferazione e la differenziazione cellulare e abbia anche una rilevante azione anti-infiammatoria.<sup>35</sup>

Tra gli effetti avversi più comunemente riportati in seguito all'uso di tali composti vi sono: secchezza, irritazione, desquamazione e segni di danneggiamento della barriera cutanea. In campo cosmetico queste molecole, avendo una ben dimostrata azione terapeutica, non possono essere utilizzate. E' possibile impiegare solo la Vitamina A e i suoi derivati che possono essere biotrasformati in vivo ad Acido Retinico.

*Le forme di vitamina A in prodotti schiarenti sono (nomenclatura INCI):*

- ✓ *Retinol*
- ✓ *Retinaldehyde*
- ✓ *Retinyl Palmitate, Retinyl Propionate, Retinyl Acetate*

### Acido Tricloroacetico (TCA)

È ritenuto un peeling di tipo medio/profondo e per questo il suo utilizzo è legato al solo uso dermatologico. Non è tossico e, a seconda della concentrazione utilizzata, può realizzare peeling superficiali, di media profondità e peeling profondi. Generalmente non è costoso, è una sostanza stabile che non richiede di essere neutralizzata e il suo utilizzo può essere ripetuto più volte sullo stesso paziente.

---

33 Ortonne JP. Retinoids therapy of pigmentare disorders. *Dermatol Ther.* 2006; 19: 280.

34 Griffiths CE, Finkel LJ, *et al.* Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 1993; 129: 415.

35 Dogra S, Kanwar AJ, Parasad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. *J Dermatol.* 2002; 29: 539.

Un fattore molto importante, per ottenere un risultato soddisfacente, è la corretta valutazione dei differenti spessori cutanei. Un Medico esperto valuterà le differenti aree cutanee ed applicherà le concentrazioni adatte a seconda delle differenti aree della pelle, valutando il numero dei passaggi ed il tempo di posa.

Il TCA ha effetto su tutta l'epidermide raggiungendo pure i primi strati del derma. Se applicato in forma liquida o gel, produce un'inflammatione molto evidente (la pelle si arrossa, il viso si gonfia, dai pori trasuda siero che seccandosi produce delle croste). La pelle si rigenera di solito in 10-15 giorni. Nei giorni successivi al peeling si produrrà una crosta marrone scuro che, cadendo, lascerà posto ad una pelle luminosa e rinnovata.

Possono essere utilizzate concentrazioni che variano dal 10% al 40%. In generale, concentrazioni dal 10% al 25 % sono usate per la realizzazione di peeling superficiali, intraepidermici. Concentrazioni dal 30% al 40 % sono utilizzate invece per realizzare peeling che arrivano a livello del derma papillare e del derma reticolare profondo. La concentrazione più indicata per il trattamento di melasma, cheratosi e lentigo senili è il 18%.

La persona che desidera sottoporsi a tale trattamento, deve essere correttamente informata delle procedure e dell'eventuale disagio che si potrà verificare nei giorni successivi alla terapia. Va inoltre ricordato che si sottopone la pelle ad un'esfoliazione marcata in grado di abbassare notevolmente le difese agli agenti esterni. E' quindi opportuno raccomandare di evitare totalmente l'esposizione solare, mantenere una stretta disciplina sulle procedure post-trattamento e utilizzare solo cosmetici adatti.

## ***Modulatori della melanogenesi***

La tirosinasi è l'enzima che controlla la sintesi della melanina ed è prodotto unicamente dai melanociti. È considerato l'elemento chiave della regolazione della biosintesi di melanina nei melanociti epidermici.

Agire sull'attività di tale enzima è ritenuta la strategia vincente per la depigmentazione cutanea. I principali agenti in grado di intervenire sulla tirosinasi sono: Idrochinone, Arbutina e Acido Cogico.

### *Idrochinone*

L'Idrochinone è da tempo conosciuto come un efficace inibitore dell'enzima tirosinasi. Le sue proprietà sbiancanti si scoprirono 50 anni fa quando si osservò che coloro che conciavano le pelli colorate e indossavano guanti di gomma presentavano aree scolorite sulle mani. Lo studio sulla causa di questi effetti fece scoprire l'Idrochinone, un agente impiegato nella sintesi della gomma.<sup>36</sup>

---

36 Briganti S, Camera E, Picaro M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res.* 2003; 16: 101-110.

L'Idrochinone è un composto naturale che si può ritrovare in molte piante e anche in prodotti come caffè, tè, birra e vino.<sup>37</sup>

Gli effetti schiarenti attribuiti all'Idrochinone possono essere ricondotti a numerosi meccanismi d'azione: l'interazione con il rame nel sito attivo dell'enzima, l'alterazione del funzionamento del melanosoma, la deplezione del glutatione, la generazione di specie attive dell'ossigeno e successivo danno ossidativo alla membrana lipidica e alle proteine.

L'Idrochinone diminuisce l'attività della tirosinasi del 90%<sup>38</sup> e causa l'inibizione reversibile del metabolismo cellulare intaccando la sintesi sia del DNA che del RNA.<sup>39</sup>

Gli effetti citotossici non si limitano solo ai melanociti, anche se la dose necessaria per inibire il metabolismo degli altri tipi di cellule è notevolmente maggiore. Si attribuisce pertanto una specificità a tale composto di tipo dose-dipendente.<sup>40</sup>

Proprio per la sua efficacia, l'impiego d'Idrochinone si è diffuso molto rapidamente. Ennes *et al.* effettuarono uno studio per valutare l'efficacia e gli effetti collaterali dell'Idrochinone al 4%. Il test si effettuò in doppio cieco, con un placebo come standard, su 48 pazienti che presentavano iperpigmentazione irregolare sul viso. I risultati rivelarono un indicativo miglioramento del melasma nel 38% dei pazienti ed una parziale riduzione dell'iperpigmentazione nel 58% dei pazienti.<sup>41</sup>

Tuttavia l'impiego a tale concentrazione può facilmente accompagnarsi a spiacevoli effetti collaterali come: irritazione della pelle, dermatiti da contatto, citotossicità, ipomelanosi permanente o amelanosi. Inoltre, l'uso dell'Idrochinone può comportare anche ocronosi esogena, uno spiacevole effetto collaterale caratterizzato da un imbrunimento dell'area trattata. Istologicamente l'Idrochinone provoca degenerazione del collagene e delle fibre, seguito dalla comparsa di caratteristici depositi ocronotici, macchie di colore ocra a forma di mezzaluna nel derma. La dose d'impiego suggerita è stata quindi ridotta al 2%. La scarsa sicurezza di impiego del composto ha indotto la Commissione Europea a vietare l'uso dell'Idrochinone in prodotti cosmetici, limitandone l'impiego come schiarente cutaneo alle prescrizioni di Medici e Dermatologi.<sup>42</sup>

### Arbutina

L'Arbutina è un glucoside naturale dell'Idrochinone, chimicamente conosciuto come Idrochinone- $\beta$ -D-Glucopiranoside, che in Giappone è stato correntemente impiegato per trattare i

---

37 DeCaprio AP. The toxicology of hydroquinone-relevance to occupational and environmental exposure. *Crit Rev Toxicol.* 1999; 29: 283.

38 Verallo-Rowel VM, Verallo V, Graupe K, *et al.* Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh) 1989; 143: 58-61.

39 Penney KB, Smith CJ, Allen JC. Depigmenting actio of hydrochinone depends on disruption of fundamental cell processes. *J Invest Dermatol.* 1984; 82: 308-310.

40 Breathnach AS. Melanin hyperpigmentation of skin: melasma, topical treatment with azelaic acid, and other therapies. *Cutis* 1996; 57 (suppl. 1): 36-45.

41 Ennes SBP, Paschoalick RC, Mota de Avelar AM. A double-blind, comparative, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a depigmenting agent in melasma. *J Dermatol Treat.* 2000; 11: 173-179.

42 Guevara IL, Panda AG. Melasma treated with idroquinone, tretinoin and a fluorinated steroid. *Int J Dermatol.* 2001; 40: 212-215.

disordini della pigmentazione.<sup>43</sup> È un composto reperibile nelle foglie delle piante d'uva ursina, mirtilli, lamponi e in molti tipi di pere.

Come l'Idrochinone anche l'Arbutina è un buon inibitore della tirosinasi. Il meccanismo d'azione tuttavia sembra differente, in quanto studi su culture di melanociti umani hanno suggerito che non agisce né sulla sintesi né sull'espressione dell'enzima.

I dati che riguardano l'efficacia di tale composto sono piuttosto discordanti. Alcuni studi attribuiscono all'Arbutina notevoli attività schiarenti mentre altri suggeriscono che possa verificarsi l'effetto opposto, ossia un aumento della pigmentazione.<sup>44</sup>

Sono dunque stati sviluppati nuovi derivati semisintetici quali l' $\alpha$ -Arbutina, la  $\beta$ -Arbutina e la **Desossiarbutina**. Test clinici, eseguiti sulla tirosinasi d'origine fungina, hanno confermato una capacità della Desossiarbutina di inibire l'enzima in concentrazioni fino a 10 volte minori rispetto a quelle necessarie nel caso dell'Idrochinone e 350 volte inferiori rispetto a quelle dell'Arbutina. Uno studio clinico, in cui si testava l'efficacia del trattamento topico per 12 settimane, ha dimostrato sensibili miglioramenti nel trattamento delle lentiggini solari in pazienti di carnagione chiara e scura.<sup>45</sup> Studi clinici hanno verificato che le sue applicazioni non danno la comparsa di effetti collaterali, al contrario degli Idrochinoni. Un accurato esame degli effetti cutanei dei raggi UV, in seguito ad applicazione di tali agenti, rivelò che la Desossiarbutina non solo è un ottimo agente schiarente, ma presenta anche una certa attività antiossidante diminuendo i ROS. Queste considerazioni rendono la Desossiarbutina preferibile al trattamento con Idrochinone o Arbutina. Questi ultimi, infatti, in seguito ad esposizione ai raggi UV, aumentano la loro citotossicità incrementando i livelli di ROS.<sup>46</sup>

### Acido Cogico

L'Acido Cogico è un metabolita d'origine fungina prodotto da numerose specie di *Aspergillus*, *Acetobacter* e *Penicillium*.<sup>47</sup> È un composto molto utilizzato nell'industria alimentare come additivo per prevenire l'imbrunimento dei cibi. L'Acido Cogico inibisce l'enzima tirosinasi, chelando il rame nel sito attivo, ma è una molecola particolarmente instabile. A contatto con l'aria e la luce del sole si verifica la perdita della sua attività e la comparsa di una colorazione scura. Sono stati, inoltre, segnalati casi di dermatiti, allergie da contatto e sensibilizzazione collegati al trattamento con tale agente.<sup>48</sup>

---

43 Hiri I, Nihei K, Kubo I. Structural criteria for depigmenting mechanism of arbutin. *Phytothera Res.* 2004; 18: 475-9.

44 Nakajima M, Shinoda I. *et al.* Arbutin increases the pigmentation of cultured human melanocytes through mechanisms other than the induction of tyrosinase activity. *Pigment Cell Res.* 1998; 11: 12.

45 Boissy RE, Visscher M, DeLong MA. Deoxyrbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *Exp Dermatol.* 2005; 14: 601-8.

46 Zhi-Ming H, Qiong Z, Lei TC, *et al.* Effects of Hydroquinone and its glucoside derivatives on melanogenesis and antioxidation: Biosafety as skin whiening agents. *J Dermatol Sci.* 2009; 55: 179-184.

47 Bhat R, Hadi SM. Photoinactivation of bacteriophage lambda by kojic acid and Fe(III): role of oxygen radical intermediates in the reaction. *Biochem Mol Biol Int.* 1994; 32: 731.

48 Nakgawa M, Kawai K. Contact allergy to kojic acid in skin care products. *Contact Dermatitis.* 1995; 32: 9.

## Polifenoli

L'Arbutina e l'Acido Cogico, anche se molto efficaci, sono poco indicati per l'uso cosmetico a causa delle problematiche legate al loro utilizzo. La ricerca scientifica ha studiato attentamente la struttura chimica dei suddetti composti e poi ha cercato in natura altre molecole ugualmente efficaci e con effetti collaterali minori.

I composti che corrispondono a queste caratteristiche appartengono alla famiglia dei Polifenoli. Questi ultimi sono ampiamente distribuiti in natura ed è possibile ritrovarli in foglie, fusti, radici e persino nei fiori dove sono responsabili della colorazione. Alcune delle molecole di seguito descritte sono ancora in fase di studio e pertanto l'efficacia riportata è basata semplicemente su studi effettuati in vitro o su cavie da laboratorio.

I principali gruppi con azione depigmentante sono: *Flavonoli*, *Isoflavonoidi*, *Calconi*, *Stilbeni* e *Cumarine*. Molto frequente in cosmetica è quindi l'impiego di estratti vegetali ricchi di questi componenti.

*Flavonoli*. Sono molti i flavonoli isolati dalle piante e alcuni di essi sono stati identificati come inibitori della tirosinasi. Tali composti agiscono sull'enzima con un meccanismo d'inibizione competitiva, grazie al residuo 3-Idrossi-4-Chetonico che gioca un ruolo essenziale nella chelazione del rame.<sup>49</sup> Sebbene siano numerosi quelli con provata attività inibitoria, la maggior parte risultano piuttosto deboli e quindi di scarsa efficacia.

Uno dei più attivi tra i flavonoli è la **Quercitina** che si può ritrovare come derivato glicosilato nelle cipolle, nei fiori di *Heteroteca inuloides*, *Trixis michuacana* e *Arnica montana*. Purtroppo la capacità di inibire la tirosinasi è pari solo al 20% rispetto all'Acido Cogico e quindi il potenziale d'applicazione in campo cosmetico è veramente ridotto.<sup>50</sup>

Il **Mulberroside F** è un composto polifenolico estratto dalle foglie di *Morus alba*, una pianta molto impiegata nella terapia naturale. Dallo studio della molecola è risultato che essa ha un'alta capacità di diminuire la sintesi di melanina nei melanociti e l'inibizione dell'enzima tirosinasi è pari a 4 volte e mezzo rispetto a quella esercitata dall'Acido Cogico.<sup>51</sup>

Un composto con rilevante attività inibitoria sulla tirosinasi è l'**Acido Ellagico** estratto dalla pianta dal melograno, fragola, tè verde ed eucalipto. Il succo di melograno ne contiene fino al 90% e assunto oralmente ha dimostrato di diminuire la pigmentazione UV-indotta sulla schiena dei maiali della Guinea. L'intensità dell'effetto schiarente è risultata pari a quella ottenuta con l'Acido L-Ascorbico e quindi furono messi a confronto i meccanismi d'azione d'entrambi. Si scoprì che l'Acido Ellagico agiva con un meccanismo differente rispetto all'Acido Ascorbico. L'Acido Ellagico

---

49 Kubo I, Kinst-Hori I. Flavonols from saffron flower: tyrosinase inhibitory activity and inhibition mechanism. *J Agric Food Chem.* 1999; 47: 4121-4125.

50 Te-Sheng Chang. An update review of tyrosinase inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2009; 10: 2440-2475.

51 Lee SH, Choi SY, et al. Mulberroside F isolated from the leaves of *Morus alba* inhibits melanin biosynthesis. *Biol Pharm Bull.* 2002; 25: 1045-1048.

inibisce la proliferazione dei melanociti e la sintesi di melanina interagendo direttamente con l'enzima tirosinasi.<sup>52</sup> Test in vitro riportano che l'azione dell'Acido Ellagico sull'enzima sia paragonabile o addirittura superiore a quella dell'Arbutina e dell'Acido Cogico, ma senza effetti indesiderati.<sup>53</sup>

*Isoflavonoidi.* Nei paesi dell'Asia occidentale sono utilizzati già da molto tempo gli estratti della liquirizia come agenti schiarenti. I semi e le radici delle specie di *Glycyrrhiza (Leguminose)* sono state profondamente studiate proprio per le molteplici proprietà che le distinguono, tra cui anche la capacità di schiarire la cute. Sebbene i composti contenuti siano di diversa natura, la capacità di inibire l'enzima è data principalmente dagli isoflavonoidi.

La **Glabridina** è stato il primo ad essere isolato. L'azione che essa esercita sulla tirosinasi è pari a 15 volte rispetto a quella dell'Acido Cogico e la depigmentazione ottenuta è superiore a quella dell'Arbutina.<sup>54</sup>

La **Gliasperina C**, recentemente isolata dalla pianta, è un isoflavonoide che possiede attività doppia sulla tirosinasi<sup>55</sup> rispetto alla Glabridina, anche se quest'ultima propone una migliore inibizione della melanogenesi ed è pertanto preferibile per l'impiego topico.

Gli isoflavonoidi presentano, inoltre, proprietà antiossidanti e antinfiammatorie e sono in grado di inibire la produzione di ROS. Poiché non modificano la proliferazione cellulare e quindi la soppressione della melanogenesi hanno una azione poco invasiva e sicura.

*Calconi.* I calconi sono dei composti costituiti da due anelli aromatici in una posizione *trans*, separati da tre atomi di carbonio di cui due presentano un doppio legame, mentre il terzo è un gruppo carbonilico. Anche in questo caso, i composti più efficaci nell'inibire l'enzima tirosinasi appartengono alla famiglia della *Glycyrrhiza*. I calconi ottenuti dalla liquirizia sono il **Licuraside**, l'**Isolirquitina** ed il **Licocalcone A** che agiscono sulla tirosinasi con un meccanismo d'inibizione competitiva. Tra tutti, il Licocalcone A ha dimostrato di possedere un'attività pari a 5,4 volte quella dell'Acido Cogico.<sup>56</sup>

Un altro composto in grado di interferire con la tirosinasi è la **Kuraridina**. Si tratta di un calcone isolato dalla pianta della *Sophora flavescens* che ha dimostrato di inibire l'enzima tirosinasi d'origine fungina, fino a 34 volte in più rispetto l'Acido Cogico.<sup>57</sup>

---

52 Yoshimura M, Watanabe Y, Kasai K, *et al.* Inhibitory effect of an ellagic acid-rich pomegranate extract on tyrosinase activity and ultraviolet-induced pigmentation. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2005; 69: 2368-73.

53 Shimogaki H, Tanaka Y, Tamai H, *et al.* In vitro and in vivo evaluation of ellagic acid on melanogenesis inhibition. *Int J Cosmet Sci.* 2000; 22: 291.

54 Yokota T, Nishio H, Kubota Y, Mizoguchi M. The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. *Pigment Cell Res.* 1998; 11: 355-361.

55 Kim HJ, Seo SH, Lee BG, Lee YS. Identification of tyrosinase inhibitors from *Glycyrrhiza uralensis*. *Planta Med.* 2005; 71: 785-787.

56 Fu B, Li H, Wang X, Lee FS, Cui S. Isolation and identification of flavonoids in licorice and a study of their inhibitory effects on tyrosinase. *J Agric Food Chem.* 2005; 53: 7408-7414.

57 Kim SJ, Son KH, Chang HW, Kang SS, Kim HP. Tyrosinase inhibitory prenylated flavonoids from *Sophora flavescens*. *Biol Pharm Bull.* 2003; 26: 1348-1350.

Dal punto di vista molecolare si ritiene che la chiave per l'inibizione dell'enzima sia data del residuo di 4-resorcinolo (un anello aromatico con due gruppi idrossili in posizione 2 e 4) presente nella struttura dei calconi. Queste considerazioni hanno portato allo sviluppo di nuovi composti e si spera che, mediante l'impiego della sintesi chimica, si ottengano presto nuove molecole con maggiore potenza schiarente.<sup>58</sup>

Sebbene siano stati accertati gli effetti in vitro di tali composti, sono ancora limitati gli studi in vivo volti ad accertarne la reale efficacia schiarente.

*Stilbeni e derivati.* Questo gruppo è il più efficiente nell'inibire la tirosinasi, proprio per la sua affinità con l'enzima. Sono molecole costituite da un etere in cui entrambi i carboni sono legati a due benzili variamente sostituiti. Per agire come inibitori della tirosinasi, i composti devono presentare una configurazione *trans* dal momento che sono risultati più attivi rispetto gli isomeri *cis*.<sup>59</sup>

L'**Oxyresveratrolo** è un idrossistilbene isolato inizialmente dalla pianta di *Morus alba*. La molecola ha dimostrato di essere un efficace inibitore della tirosinasi, fino a 32 volte in più rispetto l'Acido Cogico.<sup>60</sup> La sua intensa attività ha permesso di asserire che riduce la pigmentazione nelle cellule del melanoma. L'inibizione avviene in maniera diretta e non influenza l'espressione genica della cellula.<sup>61</sup> Nell'Oxyresveratrolo è ricorrente la struttura chiave del 4-Resorcinolo descritta in precedenza nei calconi. Il Resveratrolo, infatti, presenta un'attività inibitoria notevolmente inferiore proprio perché privo di tale struttura.

Anche il **Piceatannolo** è in grado di inibire la tirosinasi grazie alla sua struttura chimica, riconducibile a quella dell'Oxyresveratrolo. Test clinici hanno confermato l'efficacia dell'Oxyresveratrolo attestando l'assenza d'effetti indesiderati e la mancata irritazione persino nelle zone più sensibili della cute, come il contorno occhi.<sup>62</sup>

Un composto più complesso è il **2,2'-Diidrossi-5,5'-Dipropilbifenile** appartenente sempre alla famiglia degli stilbeni. Non si comporta come inibitore diretto della tirosinasi, ma in vivo ha dimostrato di ridurre la melanogenesi bloccando la maturazione dell'enzima e accelerandone la degradazione.<sup>63</sup> Gli studiosi ritengono che le proprietà di tale composto siano da attribuire alla sua struttura chimica: La struttura flessibile del bifenile favorirebbe, infatti, l'interazione dei gruppi ossidrilici con l'enzima, aumentandone l'affinità.<sup>64</sup>

---

58 Shimizu K, Kondo R, Sakai K. Inhibition of tyrosinase flavonoids, stilbenes and related 4-substituted resorcinols: structure-activity investigations. *Planta Med.* 2000; 66: 11-15.

59 Ohguchi K, Tanaka T, Kido T, Baba K, *et al.* Effects of hydroxystilbene derivatives on tyrosinase activity. *Biochem Biophys Commun.* 2003; 307: 861-863.

60 Shin NH, Ryu SY, *et al.* Oxyresveratrol as the potent inhibitor on dopa oxidase activity of mushroom tyrosinase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 243: 801-803.

61 Kim YM, Yun J, Lee CK, Min KR. Oxyresveratrol and hydroxystilbene compounds. Inhibitory effect on tyrosinase mechanism of action. *J Biol Chem.* 2002; 277: 16340-16344.

62 Lee KT, Lee KS, Jo BK, *et al.* Inhibitory effects of *Ramulus mori* extracts on melanogenesis. *J Cosmet Sci.* 2002; 54: 133-142.

63 Nakamura K, Yoshida M, Uchiwa H, *et al.* Down-regulation of melanin synthesis by a diphenyl derivative and its mechanism. *Pigment Cell Res.* 2003; 16: 494-500.

64 Oozeki H, Tajima R, Nihei K. Molecular design of potent tyrosinase inhibitors having the bibenzyl skeleton. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008; 18: 5252-5254.

*Cumarine*. Le cumarine sono dei lattoni dell'Acido Fenilpropanoico coniugato con un nucleo di benzopirone. Alcuni dei derivati idrossilati hanno dimostrato di essere degli efficienti inibitori della tirosinasi. Si ritiene interagiscano in maniera diretta con l'enzima e che questo non sia l'unico meccanismo nel quale esplicano la loro azione.

L'**Aloesina** è un composto glicosilato estratto dalla pianta dell'*Aloe vera*.<sup>65</sup> La sua struttura è molto simile a quella dei flavonoli, differisce solo per il terzo anello fuso al benzopirano che cambia l'affinità della molecola per l'enzima. Studi sulla tirosinasi umana riportano che l'Aloesina sia un inibitore di tipo competitivo in grado di bloccare la produzione di melanina in culture di melanociti.<sup>66</sup> Studi sulla pianta dell'Aloe asseriscono che il suo estratto contenga numerose sostanze con potente azione antiossidante a livello della cellula, in grado di inibire la produzione di prostaglandine e di trombossani. La combinazione dell'azione schiarente e di quella antiossidante indicherebbero l'Aloe come una pianta molto utile per il trattamento degli inestetismi cutanei legati all'iperpigmentazione.

### ***Inibitori del trasferimento dei melanosomi***

Il processo di produzione della melanina è stato molto studiato e con esso sono stati identificati i numerosi enzimi che sono coinvolti. Sono ancora poche però le informazioni riguardanti il trasporto intracellulare dei melanosomi dai melanociti ai cheratinociti.

Negli ultimi anni sono state avanzate numerose teorie per spiegare tale processo.

Le più accreditate sono:

- rilascio dei melanosomi nello spazio intracellulare e conseguente endocitosi da parte dei cheratinociti;
- citofagocitosi, ossia la fagocitosi delle estremità dendritiche dei melanociti da parte dei cheratinociti;
- inoculazione diretta dei melanosomi all'interno dei cheratinociti;
- trasferimento dei melanosomi tramite un canale di comunicazione tra il melanocita ed il cheratinocita.<sup>67,68,69,70</sup>

---

65 Piao LZ, Park HR, Park YK, Lee SK. Mushroom tyrosinase inhibition activity of some chromones. *Chem Pharm. Bull.* 2002; 50: 309-311.

66 Jones K, Hughes J, Hong M, *et al.* Modulation of melanogenesis by aloesin: a competitive inhibitor of tyrosinase. *Pigment Cell Res.* 2002; 15: 335-340.

67 Topol B M, Haimes B M, Dubetret L, Bell E. Transfer of melanosomes in a skin equivalent model in vitro. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 642-647.

68 Yamamoto O, Bhawan J. Three modes of melanosome transfers in caucasian facial skin: hypothesis based on a ultrastructural study. *Pigment cell Res* 1994; 7: 158-169.

69 Jimbow K, Sugiyama S. Melanosomal traslocation and transfer. In: Norlung J J, BOissy, R E, Hearing, V J, King R, Ortonne, J-P, eds. *The pigmentare system physiology and phatophysiology*. New York: Oxford University Press, 1998: 107-114.

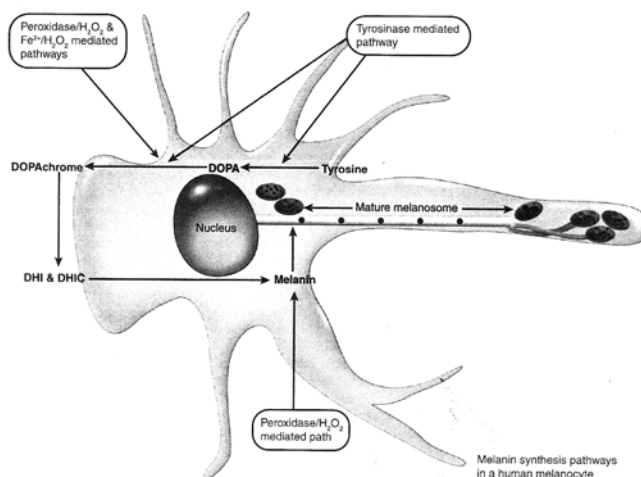
70 Lei T C, Virador V M, Vleira W D, Hearing V J. A melanocyte-keratinocyte coculture model to asses regulators of pigmentation in vitro. *Anal Biochem* 2002; 305: 260-268.



Si ritiene che tali processi non siano mutuamente esclusivi e che il trasferimento possa avvenire mediante una combinazione dei meccanismi sopraelencati.

La quantità e la regolazione del trasferimento dei melanosomi contribuiscono alla pigmentazione finale della pelle umana.

Le alterazioni di tale processo possono dare seri problemi a livello della pigmentazione.



E' stato ipotizzato che l'inibizione del recettore PAR-2, che regola l'attività fagocitica, sia situato sulla membrana dei cheratinociti e potrebbe dare un effetto schiarente a livello cutaneo<sup>71</sup>. L'inibizione del trasferimento dei melanosomi sembrerebbe rappresentare l'opzione, sia terapeuticamente sia cosmeticamente, più valida per regolarizzare la pigmentazione cutanea.

### Niacinamide

La **Niacinamide**, anche conosciuta come Nicotinamide o 3-Piridin-Carbossammide, è un'ammide biologicamente attiva della vitamina B<sub>3</sub>.

La Niacinamide è una molecola che da tempo è oggetto di studio. Infatti, sono numerosi i benefici che si possono ottenere dalla sua somministrazione orale: la prevenzione dello sviluppo del diabete mellito insulino-dipendente e la cura della deficienza di Niacina, meglio conosciuta come pellagra.

Solo ultimamente le sono stati attribuiti numerosi effetti a livello della pelle, includendo l'attività anti-infiammatoria<sup>72</sup>, antiossidante<sup>73</sup>, la prevenzione dalla foto-immunosoppressione e dalla

71 Seiberg M, Paine C, Sharlow E et al. Inhibition of melanosome transfer results in skin lightening. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 162-167.

72 Salita AR, Smith JG, Parish LC et al. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1995; 34: 434-7.

73 Bowes J, Piper J, Thiernemann C. Inhibitors of activity of poly (ADP-ribose) synthetase reduce the cell death caused by hydrogen peroxide in human cardiac myoblast. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 1760-6.

foto-carcinogenesi<sup>74</sup> e l'aumento della sintesi intracellulare dei lipidi.<sup>75</sup> In aggiunta, la Niacinamide ha evidenziato di poter inibire il trasferimento dei melanosomi ai cheratinociti. Test in vitro hanno dimostrato che la sua capacità di inibire tale sistema di trasporto è del 68%.<sup>76</sup>

Inizialmente, per testare tale teoria, sono stati fatti numerosi accertamenti.

In primo luogo è stata analizzata la capacità della molecola di inibire la tirosinasi<sup>77</sup>, l'enzima chiave del processo di melanogenesi. In questo caso la Niacinamide non ha dimostrato alcun effetto sull'attività catalitica della tirosinasi d'origine fungina e pertanto si ritiene non influenzi il processo di sintesi della melanina.<sup>78</sup>

Successivamente, si è testata la capacità di agire sull'attività del melanocita ma, l'aggiunta a monoculture selezionate di melanociti, non ha dato nessun effetto. Infine si è dimostrata l'efficacia di tale composto in culture selezionate di melanociti e cheratinociti. I dati ottenuti hanno fortemente permesso di ipotizzare che l'attività fosse data da un'interferenza dell'interazione tra i melanociti ed i cheratinociti.

Uno studio clinico effettuato nell'Ottobre del 2002 (Kobe, Giappone) sottopose settantanove donne giapponesi, d'età compresa tra i 28 e i 54 anni, con vari disordini d'iperpigmentazione cutanea (lentigo senili, lentiggini solari, melasma...) ad un trattamento topico con Niacinamide. Il test è stato effettuato in doppio cieco e le preparazioni utilizzate sono state: Niacinamide al 2%, Niacinamide al 5% e un composto idratante come standard. Lo studio prevedeva l'applicazione due volte al giorno del preparato, in quantitativi prestabiliti, per un periodo non superiore alle 8 settimane, con monitoraggio che si estendeva sino alla 34<sup>a</sup> settimana.

Il trattamento con Niacinamide al 2% ha dato segni visibili di miglioramento dell'iperpigmentazione nel periodo compreso dalle 2 alle 4 settimane. Solo il trattamento con Niacinamide al 5% però ha dato dei risultati statisticamente significativi. I dati hanno confermato che l'effetto della Niacinamide è del tipo dose-dipendente e al momento non è stata segnalata la comparsa d'effetti indesiderati.

In seguito alle valutazioni riguardanti l'efficacia di tale composto, un importante parametro da valutare è la reversibilità dell'effetto. Dopo la sospensione del trattamento con Niacinamide, si è visto che sono necessari 3 giorni per ristabilire il funzionamento del trasporto dei melanosomi.<sup>79</sup>

Lo studio della reversibilità è molto importante, ci permette, infatti, di stabilire quanto sia definitivo il trattamento utilizzato. Qualora l'effetto risulti irreversibile sussiste il rischio della compromissione di un meccanismo fisiologico importante.

---

74 Gensler HL. Prevention of photoimmunosuppression and photocarcinogenesis by topical nicotinamide. *Nutr Cancer* 1997; 29: 157-62.

75 Tanno O, Oya Y, Kitamura N *et al.* Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. *Br J Dermatol* 2000; 143: 524-31.

76 Hakozaki T, Minvalla L, Zhuang J, *et al.* The effect of Niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol* 2002; 147: 20.

77 Prota G. *Melanins and Melanogenesis*. New York: Academic Press, 1992: 4-7.

78 Virador VM, Kobayashi N, Matsunaga J, Hearing VJ. A standardized protocol for assessing regulators of pigmentation. *Anal Biochem* 1999; 270: 207-19.

79 Greatens A, Hakozaki T, Koshoffer A *et al.* Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocyte by lectins and Niacinamide is reversible. *Exp Dermatol* 2005; 14: 498-508.

Il trattamento pertanto con Niacinamide ha portato a significativi miglioramenti aumentando la luminosità della pelle e diminuendo sia il rossore che i toni del giallo, spesso indesiderati. Test clinici hanno dimostrato che l'associazione di Niacinamide con un opportuno filtro solare è in grado di dare una maggiore luminosità rispetto al solo impiego del filtro solare.

### Derivati della Soia

La pianta della **Soia** appartiene alla famiglia delle *Leguminosae*. La Soia è un elemento che si può trovare in numerosi alimenti, come il latte di Soia ed il tofu. Nel folclore cinese si dice che le donne che lavorano nell'industria di tofu possiedano la pelle più bella.<sup>80</sup> Paine *et al.* hanno dimostrato che il latte di Soia e i derivati delle proteine del latte di Soia, denominate inibitori della tripsina dei semi di Soia (STI) e i Bowman-Birk inibitori (BBI), sono in grado di inibire l'attivazione del PAR-2 e così indurre la depigmentazione della pelle.<sup>81</sup> L'effetto schiarente risulta reversibile, perciò gli effetti avversi attribuibili a tali composti sono pressoché inesistenti. L'attività depigmentante di tali agenti e la loro capacità di prevenire la pigmentazione UV-indotta sono stati dimostrati sia in vitro che in vivo. Gli studi effettuati hanno dimostrato che gli effetti erano visibili solo con l'utilizzo di latte fresco di Soia e non con il latte pastorizzato. Ciò ha suggerito che l'agente attivo depigmentante, STI, sia termolabile.

Un recente studio ha esaminato l'efficacia di una crema contenente principi attivi della Soia, STI e BBI, sulla pigmentazione cutanea. Lo studio in doppio cieco venne effettuato su sessantacinque donne, di età compresa tra i 30 e i 61 anni, che presentavano notevoli chiazze iperpigmentate, macchie, ruvidità tattile ed insensibilità nelle zone interessate. La crema analizzata venne applicata due volte al giorno per un periodo di 12 settimane. I ricercatori riscontrarono un effettivo miglioramento dello stato cutaneo mediante l'osservazione clinica, l'autovalutazione dei pazienti, la colorimetria e la fotografia digitale.<sup>82</sup>

Oltre alle proprietà depigmentanti, la Soia contiene anche isoflavoni che possiedono attività antiossidante. Tra questi, recentemente, è stato studiato un composto, il 6,7,4'-Triidrossi-Isoflavone, che presenta una capacità di inibire l'enzima tirosinasi fino a sei volte maggiore rispetto l'Acido Cogico<sup>83</sup>. Al momento si ritiene comunque che il meccanismo d'azione prevalente dei derivati della Soia sia l'inibizione del trasferimento dei melanosomi.

---

80 Liu J-C, Seiberg M. Application of total soy in skin care. In: Baran R, Maibach H, eds. *Textbook of Cosmetic Dermatology*. 3rd ed., New York, NY: Taylor & Francis Informa Healthcare; 2004: 115.

81 Paine C, Sharlow E, Liebel F, *et al.* An alternative approach to depigmentation by soybean extracts via inhibition of the PAR-2 pathway. *J Invest Dermatol*. 2001; 116: 587

82 Wallo W, Nebus J, Leyden JJ. Efficacy of a soy moisturizer in photoaging: a double-blind, vehicle-controlled, 12-week study. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6: 917.

83 Chang TS, Ding HY, Lin HC. 2005. Identifying 6,7,4'-trihydroxyisoflavone as a potent tyrosinase inhibitor. *Biosci Biotechnol Biochem* 69: 1999-2001.

# VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA SCHIARENTE

## ***Sperimentazione in vitro***

Sono molti i metodi per determinare l'efficacia di un potenziale agente schiarente, ma il passaggio obbligatorio si basa sulla valutazione dell'inibizione in vitro della tirosinasi d'origine fungina<sup>84</sup> che, nei funghi e nei vertebrati, catalizza la reazione iniziale nella formazione di melanina partendo dalla tirosina.

L'enzima, estratto dalla varietà di champignon *Agaricus bisporus*, si è dimostrato molto simile alla tirosinasi umana e meno costoso di quello ricavato dai mammiferi, da cui si ottengono però dati assai più attendibili<sup>85</sup>.

Qualsiasi agente schiarente che inibisca la tirosinasi o agisca sugli enzimi ad essa correlati, deve penetrare il melanocita per esprimere la sua attività. Per questo un altro modello di sperimentazione di largo impiego, per la valutazione dei nuovi composti, è il test sui melanociti in coltura, ottenuti dai topi o derivati dalle cellule di melanoma. I parametri che si osservano in queste analisi sono: la crescita e la vitalità della cellula, il contenuto e la sintesi di melanina. Il composto in analisi può essere aggiunto alla coltura sia prima che venga stimolata la melanogenesi (per valutare l'abilità di inibire la sintesi) sia dopo che le cellule hanno prodotto una certa quantità di melanina (per valutare la capacità di accelerare la degradazione del pigmento o l'eliminazione).<sup>86</sup>

Dal momento che la melanogenesi avviene anche sotto il controllo dei cheratinociti, cellule adiacenti ai melanociti, è molto interessante l'uso delle co-culture di melanociti e cheratinociti, anche se ancora relativamente poco diffuso. Il modello più accurato per testare l'efficacia dei modificatori di pigmentazione è l'impiego d'epidermide ricostruita in laboratorio.<sup>87</sup> Questa viene preparata partendo da melanociti e cheratinociti di origine umana, i quali possono provenire anche da donatori di diverse etnie.<sup>88</sup> Per ovvie ragioni tale metodica è più costosa rispetto alle altre, ma sicuramente può contribuire ad avvalorare ulteriormente l'efficacia di alcuni composti precedentemente analizzati in vitro e promuovere così una sperimentazione in vivo più oculata.

---

84 Madhosingh C. and Sundberg L. Purification and properties of tyrosinase inhibitors from mushrooms. *FEBS Lett.* 1974; 49: 156-158.

85 Virador VM, Kobayashi N, Matsunaga J, *et al.* A standardized protocol for assessing regulators of pigmentation. *Anal Biochem.* 1999; 270: 207-219.

86 Montastier C, Nguyen QL, and Giacomoni P. Méthodes d'objectivation des effets des agents dépigmentants chez l'homme. *J Med Esthet Chir Dermatol.* 1995; 22: 93-103.

87 Bessou S, Pain C, Taieb A. Use of pigment skin reconstructs in the study of pigment modifiers. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 331-336.

88 Régnier M, Duval C, Galey JB, *et al.* Keratinocyte-melanocyte co-cultures and pigmented reconstructed human epidermis, model to study modulation of melanogenesis. *Cell Mol Biol.* 1999; 45: 969-980.

## **Sperimentazione in vivo**

Gli studi in vivo sono effettuati su volontari sottoposti alle radiazioni UV, una volta applicato loro un agente schiarente. In questo modo si può determinare la capacità d'inibire la pigmentazione foto-indotta di queste formulazioni e misurare il grado di depigmentazione ottenuto. Generalmente i prodotti si applicano due volte al giorno, per due mesi. L'area in cui viene spalmato l'agente schiarente è sempre messa a confronto con un'area non trattata (*efficacia oggettivamente misurata*). Il soggetto esaminato esprime di norma anche la propria opinione riguardante il prodotto (*efficacia soggettivamente percepita*).

La valutazione oggettiva avviene mediante specifiche strumentazioni, come ad esempio il colorimetro. Questo si basa sull'analisi di tre parametri fotometrici: la **luminosità L** (la scala di valori è compresa tra 0 per la pelle nera e 100 per la pelle bianca, quindi più **L** è alto più la pelle è chiara) e i **fattori a** (per le gradazioni dal rosso al verde) e **b** (per le gradazioni dal giallo al blu), che definiscono la cromaticità. Si ottiene così una visione tridimensionale della pelle.<sup>89,90</sup>

E' possibile anche misurare l'**indice della melanina M**, direttamente correlato con il grado di melanizzazione della pelle, che si ottiene mediante un'analisi spettrofotometrica della pelle.<sup>91</sup> L'utilizzo combinato dei due metodi permette di valutare in maniera oggettiva l'efficacia di un agente schiarente.

Altre tecniche molto comuni per determinare gli effetti degli agenti schiarenti sono la dermatoscopia e la fotografia. Queste tecniche sono di grande impatto merceologico ma richiedono però grande attenzione nelle procedure che debbono essere standardizzate per ridurre al minimo le variabili che potrebbero compromettere il risultato finale.

E' possibile acquisire immagini sfruttando la luce UV che permette di focalizzare gli accumuli di melanina presenti nell'epidermide.<sup>92</sup> L'analisi delle immagini richiede dei metodi che quantifichino perfettamente l'effetto schiarente di un composto. A tal proposito si può ricorrere a due procedimenti: il primo si basa sulla conta dei pixel identificati in base alle variazioni di luminosità, il secondo prevede l'isolamento dei punti pigmentati e la successiva misurazione della loro superficie.

---

89 Fullerton A, Fisher T, Lahti A. *et al.* Guidelines for measurement of skin color and erythema. *Contact Dermatitis*. 1999; 45: 969-980.

90 Takiwaki H, Overgaard L and Serup J. Comparison of narrow-band reflectance spectrophotometric and tristimulus colorimetric measurements of skin color. *Skin Pharmacol*. 1994; 7: 217-225.

91 Piérard GE. Narrow-band spectrophotometry and tristimulus colorimetro for the assessment of skin color. *Gior Int Dermatol Ped*. 1996; 8: 193-196.

92 Petit L. and Piérard GE. Analytic quantification of solar lentigines lightening by a 2% hydroquinone-cyclodextrin formulation. *J Eur Acad Dermatol Vener*. 2004; 22: 132-137.

# TRATTAMENTI SCHIARENTI

## *Trattamenti dermatologici*

E' stata ribadita più volte l'importanza della combinazione di diverse molecole per ottenere un effetto schiarente, in maniera tale da interferire su momenti diversi del meccanismo della melanogenesi. Ciò non solo determina un effetto sinergico, ma contribuisce alla riduzione della durata della terapia e quindi anche della possibilità di manifestare effetti indesiderati. La prima formulazione per il trattamento delle macchie cutanee venne brevettata da Klingman nel 1975. La *formula di Klingman* prevede l'associazione d'Idrochinone al 5%, Tretinoina allo 0,1% e Dexametasone allo 0,1%.<sup>93</sup> I principi sui quali si basa questa formulazione sono piuttosto semplici:

- ✓ il cortisonico ha la funzione di attenuare gli effetti irritanti dell'Idrochinone e produce, inoltre, un lieve effetto depigmentante attraverso le sue proprietà antimetaboliche;<sup>94</sup>
- ✓ la Tretinoina è un retinoide di tipo acido che con il suo potere esfoliante favorisce anche la penetrazione dei principi attivi nell'epidermide.

La preparazione è stata studiata e modificata nell'arco degli anni.

Un esempio ne è la formulazione stabilizzata che prevede l'Idrochinone al 4%, la Tretinoina allo 0,05% e il Fluocinolone Acetonide allo 0,01%. Il preparato è stato valutato in due studi multicentrici, randomizzati in doppio cieco. I pazienti esaminati presentavano dal melasma più lieve a quello più marcato e appartenevano a fototipi molto diversi.<sup>95</sup> Dopo otto settimane di trattamento sono stati evidenziati miglioramenti nel 77% dei pazienti trattati; la crema, inoltre, non ha dato rilevanti segni d'effetti collaterali nemmeno nei dodici mesi successivi alla sospensione del trattamento.<sup>96</sup>

Un'altra formula di frequente impiego prevede un gel contenente Acido Cогico al 2%, Acido Glicolico al 10% e Idrochinone al 2%, un'associazione di agenti schiarenti che determina un netto miglioramento nel trattamento dei pazienti affetti da melasma.<sup>97</sup>

Questo tipo di preparazioni si presta esclusivamente ad un impiego sotto stretto controllo del Dermatologo.

---

93 Klingman AM and Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol.* 1975; 111: 40-48.

94 Menter A. Rationale for the use of topical corticosteroids in melasma. *J Drugs Dermatol.* 2004; 3: 169-174.

95 Taylor SC, Torok H, Jones T, *et al.* Efficacy and safety of new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis.* 2003; 72: 67-72.

96 Torok H, Taylor S, Baumann L, *et al.* A large 12-month extension study of an 8-week trial to evaluate the safety and efficacy of a triple combination (TC) cream in melasma patients previously treated with TC cream or one of its dyads. *J Drugs Dermatol.* 2005; 4: 592-597.

97 Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg.* 1999; 25: 282-284.

## ***Trattamenti cosmetici***

Il prodotto cosmetico in Europa è regolamentato da una legislazione che lo differenzia nettamente dal medicinale e che sancisce come suo requisito principale la sicurezza di impiego. E' quindi evidente che esista una differenza incolmabile in termini di efficacia tra trattamenti dermatologici e trattamenti cosmetici, dovuta anche al fatto che principi attivi, molto efficaci, di normale impiego in campo medico, sono invece vietati (Idrochinone) e/o attentamente monitorati per la loro sicurezza d'uso (Arbutina, Acido Kogico) in ambito cosmetico. Il prodotto cosmetico non deve, quindi, essere considerato alternativo al trattamento dermatologico. Il suo ruolo è invece di tipo complementare. Se utilizzato, infatti, prima di un trattamento dermatologico aiuta a "preparare la pelle", se impiegato a trattamento avvenuto aiuta la cute a ritrovare il normale equilibrio fisiologico e a mantenere, nel tempo, il risultato ottenuto.

Il trattamento cosmetico schiarente si inserisce nel segmento *skin-care* anti invecchiamento ed ha come obiettivo funzionale primario il miglioramento della luminosità della cute e la prevenzione delle alterazioni del processo fisiologico della melanogenesi.

Nel caso dei cosiddetti disordini minori della pigmentazione, per esempio quando compaiono le prime macchie senili, il trattamento cosmetico può essere impiegato anche con **finalità "curative"**. E' bene essere consapevoli, però, che i **risultati attesi** sono relativi alla **diminuzione dell'intensità della colorazione della macchia** e al raggiungimento di una **maggiore uniformità della colorazione**, piuttosto che alla scomparsa vera e propria della macchia stessa.

La gamma di prodotti cosmetici per il trattamento delle macchie cutanee è molto ampia e diversificata ed il Farmacista è chiamato ad aiutare il cliente a trovare il prodotto più adatto a soddisfarne le esigenze.

Per il Farmacista è importante prima di tutto capire le caratteristiche della pelle del cliente, identificare a quale fototipo appartiene e conoscere la frequenza con cui questo si espone alle radiazioni UV. Questi elementi si acquisiscono con facilità, dedicando un po' di tempo al colloquio con il cliente oppure utilizzando strumentazioni specifiche come il dermatoscopio, con cui si possono effettuare anche valutazioni di tipo funzionale.

Più complessa e articolata può apparire, invece, la classificazione dei prodotti, data la grande varietà di trattamenti cosmetici presenti nel canale Farmacia e la quasi uniformità dei messaggi di marketing. Tutti i prodotti, infatti, evidenziano la presenza di attivi molto efficaci, sostenuti da studi scientifici che promettono risultati in tempi contenuti.

E' possibile, però, utilizzando criteri di tipo oggettivo (quantità e qualità degli attivi impiegati/tipologia della formulazione) classificare i prodotti in commercio in tre grandi categorie che possiamo convenzionalmente denominare:

- A) Trattamenti intensivi (spesso definiti anche cosmeceutici)
- B) Trattamenti di medio-lungo periodo
- C) Trattamenti di tipo preventivo

Un **trattamento intensivo** deve presentare quali caratteristiche generali:

- ✓ l'elevata concentrazione di principi attivi, esplicitamente dichiarata e fortemente sottolineata nel marketing del prodotto, come punto di forza;
- ✓ l'attivo caratterizzante deve essere un inibitore della melanogenesi;
- ✓ la forma tecnica deve essere semplice, con pochi ingredienti, in genere di tipo liquido o blandamente gelificato, che promuove la penetrazione degli attivi, per una azione più rapida ed efficace;
- ✓ la funzionalità del prodotto deve essere rafforzata dall'immagine farmaceutica del prodotto stesso (scelta del packaging nei colori tipici del farmaco);
- ✓ il prezzo deve essere elevato perché questo attribuisce valore e funzionalità al prodotto, facendo leva sull'assunto, tanto diffuso quanto errato, che lega qualità e prezzo.

**I trattamenti di medio-lungo periodo**, come anche i precedenti, sono prodotti indicati per soggetti che presentano già segni evidenti di disordini della pigmentazione. Sono caratterizzati, però, da un'azione meno invasiva che si presta maggiormente ad un trattamento prolungato e continuativo:

- ✓ la concentrazione di principi attivi è dichiarata;
- ✓ l'attivo caratterizzante è di norma un inibitore della melanogenesi, ma sono presenti anche altri attivi complementari come gli esfolianti e gli antiossidanti;
- ✓ la forma tecnica, relativamente semplice, di tipo liquida o gelificata, e/o emulsionata, favorisce la penetrazione degli attivi ma presenta un maggior numero di ingredienti con funzionalità cosmetica;
- ✓ l'immagine del prodotto richiama in alcuni elementi quella farmaceutica (per es. flacone dosatore), ma in generale è di tipo cosmetico;
- ✓ il prezzo è medio-alto, di norma coerente con la linea di appartenenza.

**I trattamenti preventivi** sono indicati per trattamenti di lungo periodo, per ritardare la comparsa di disordini della pigmentazione o ridurre gli effetti estetici:

- ✓ la concentrazione di principi attivi non è esplicitamente dichiarata;
- ✓ I principi attivi presenti sono in genere antiossidanti, estratti vegetali e filtri solari, con indicazione dell'SPF;
- ✓ la forma tecnica è in crema e garantisce un'azione cosmetica completa sull'epidermide;
- ✓ l'immagine del prodotto è tipicamente cosmetica;
- ✓ il prezzo è medio-basso, coerente con la linea a cui il prodotto appartiene.



Ricordiamo inoltre che, qualora la macchia risulti particolarmente evidente ed il trattamento con le apposite creme agisca in maniera troppo lenta, la cosmetica offre un altro importante accorgimento che, pur esulando dagli obiettivi di questa monografia, merita di essere menzionato. Molte linee propongono, infatti, il cosiddetto prodotto *camouflage*, uno specifico make-up che permette, con opportuni accorgimenti, di mascherare l'inetetismo cutaneo, contribuendo notevolmente ad attenuare il disagio che prova la persona che ne è soggetta.

Il principio su cui si basa il *camouflage* è la correzione del colore della macchia mediante l'applicazione di una colorazione complementare che la neutralizza e la copre.

Le macchie violacee possono essere corrette con il colore arancione, le macchie rossastre con il colore verde ed il tutto viene poi uniformato dall'applicazione di un buon fondotinta che richiama il colore originale dell'incarnato del soggetto.

## IL CONSIGLIO DEL FARMACISTA

Il trattamento cosmetico ad azione schiarente rappresenta attualmente nel mercato italiano una piccola nicchia, ma presenta grandi potenzialità di crescita in un prossimo futuro. In questi dieci anni, infatti, tutte le più importanti aziende cosmetiche, per rispondere adeguatamente ai bisogni dei mercati asiatici, dove l'interesse per questi prodotti è altissimo, hanno investito grandi risorse nella ricerca e sviluppo di nuove tecnologie per ottenere prodotti con *performance* sempre migliori. Anche in Europa è lecito, quindi, attendersi **nei prossimi anni una rapida diffusione di questi prodotti**. Inoltre, per il Farmacista questa tipologia di prodotti rappresenta un'ottima opportunità di crescita professionale.

La **Farmacia** è, infatti, il **canale privilegiato di vendita** di questi trattamenti poiché nella nostra cultura, a differenza di quella asiatica, l'effetto schiarente è immediatamente associato ad una problematica patologica e trova quindi nel Farmacista il suo interlocutore ideale. **Nel consigliare questi prodotti il Farmacista può esercitare pienamente il suo ruolo sanitario, educando le persone ad un più ragionevole rapporto con il sole e l'abbronzatura e offrendo servizi di valutazione della pelle, come l'analisi con il dermatoscopio. Questo, senza alcuna pretesa di costituire strumento diagnostico, può essere usato per individuare precocemente l'insorgenza di variazioni delle normali condizioni cutanee e suggerire, in caso di situazioni dubbiose, un controllo dermatologico.** In questo campo, più che in altri, si possono **creare interessanti collaborazioni con Medici e Dermatologi** poiché, come abbiamo precedentemente ricordato, il cosmetico schiarente è molto utilizzato come prodotto complementare ai trattamenti chirurgici e al peeling chimico.

Per quanto riguarda il consiglio al cliente, è necessario tenere presente l'equilibrio efficacia/sicurezza, come per altri prodotti utilizzati in situazioni border-line con quadri patologici.

Chi formula i prodotti sa bene che il prezzo da pagare, ogni qualvolta si cerca di aumentare l'efficacia di un cosmetico, è l'allontanamento dalla soglia ideale di completa sicurezza che caratterizza il cosmetico.

Questo ovviamente non significa che i trattamenti intensivi siano pericolosi. Essi semplicemente possono risultare meno sicuri degli altri e quindi vanno consigliati, per periodi più brevi, a persone che non presentino controindicazioni evidenti. La ricerca di effetti importanti, ottenibili in tempi brevi, sposta infatti l'equilibrio efficacia/sicurezza verso la funzionalità, con il conseguente rischio di poter indurre effetti non desiderati, di norma transitori, in soggetti con pelle particolarmente delicata.

**La capacità e l'esperienza del Farmacista nel valutare le caratteristiche della pelle del cliente sono quindi fondamentali e possono fare davvero la differenza.**

Il consiglio del Farmacista deve mirare alla completa soddisfazione del cliente. E' quindi bene

gli stessi meccanismi di azione e posseggono le stesse garanzie di sicurezza.

Se il cliente, per esempio, è orientato all'acquisto di un trattamento intensivo, il Farmacista dovrebbe informarlo che a fronte di una specifica attività del prodotto esiste la possibilità che insorgano effetti avversi anche se non gravi e del tutto transitori. In questo modo il cliente sarà informato di un potenziale rischio, sia pur molto basso, e potrà eventualmente orientarsi anche su un altro prodotto.

La classificazione utilizzata in questa guida, di fatto, corrisponde ad una scala di efficacia decrescente passando dai trattamenti intensivi a quelli preventivi. Corrisponde invece ad un andamento crescente in termini di sicurezza: maggiore è la sicurezza del prodotto maggiore potrà essere la durata del trattamento.

Un'ultima considerazione riguarda la scelta dei principi attivi. Gli inibitori della melanogenesi sono sicuramente efficaci ma per questo possono essere anche meno sicuri. La commissione europea ha già deciso di vietare l'uso di **Idrochinone** per i suoi effetti citotossici ma da anni tiene sotto stretta osservazione anche l'**Acido Kogico** e l'**Arbutina**, il cui profilo di sicurezza non è ancora assolutamente certo. Per questo la ricerca si è indirizzata verso molecole capaci di modulare il processo della melanogenesi, in modo poco invasivo e reversibile, atte a garantire efficacia e sicurezza d'uso. Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche la classe degli inibitori del trasferimento dei melanosomi sembra essere la risposta più adeguata e anche il mercato sta rapidamente convergendo in questa direzione.

## ***Quesiti in ambito cosmetico rivolti con maggiore frequenza al Farmacista***

### ***Dottore, ma questo prodotto è davvero efficace?***

Questa è la domanda per eccellenza che quasi tutti i clienti rivolgono al Farmacista e che molto spesso anche il Farmacista rivolge a sé stesso. Il motivo è semplice: in Farmacia è quasi naturale valutare il cosmetico schiarente secondo un approccio "farmaceutico", mirato alla valutazione dei soli effetti biologici ed infatti, come abbiamo già ampiamente sottolineato, anche il marketing spesso utilizza questa stessa leva per promuovere il prodotto.

Il prodotto schiarente è invece un cosmetico a tutti gli effetti e come tale risponde ad un concetto di efficacia molto più ampio che, come abbiamo visto, non riguarda esclusivamente gli effetti biologici. E' preferibile dare una "non risposta" a questa domanda, chiedendo a nostra volta al cliente che cosa lui/lei, per esempio, si aspetti da un cosmetico schiarente ... un modo elegante per superare l'empasse e cominciare un dialogo costruttivo per il consiglio alla vendita!

***Dottore, questo prodotto inibisce la melanogenesi. Vuol dire che non mi abbronzero più?***

Assolutamente NO! I prodotti sono formulati per regolare la produzione di melanina e ridurre l'eventuale eccesso dovuto all'iperstimolazione esogena o endogena. Non interferiscono nella capacità di biosintesi della melanina che è geneticamente definita (se lo facessero non sarebbe dei cosmetici legalmente vendibili!!). Naturalmente è bene ricordare al cliente che è proprio il sole il principale responsabile di questi squilibri e che è quindi necessario esporsi con ragionevolezza e con una adeguata protezione solare (alta o elevata) per evitare il peggioramento della problematica, nonché astenersi dall'uso delle lampade abbronzanti.

***Che differenza c'è tra siero e crema?***

Siero e crema sono due termini che definiscono trattamenti cosmetici con obiettivi funzionali diversi. Il siero di norma è una formulazione più semplice, mirata a favorire la penetrazione dei principi attivi, mentre la crema è una formulazione molto più ricca di ingredienti che fornisce alla pelle, oltre all'attivo schiarente, tutto ciò di cui ha bisogno.

E' possibile quindi che il cliente, dopo l'applicazione di un siero, senta l'esigenza di idratare ulteriormente la pelle applicando la crema e per questo i due prodotti sono definiti complementari e oggetto di vendita abbinata.

Per pelli giovani e/o durante l'estate, con il clima caldo, si può consigliare l'uso del siero di giorno e della crema di notte.

***Quando devo cominciare ad usare un cosmetico schiarente?***

Prevenire è molto meglio che curare... quindi è bene non aspettare che i disordini della pigmentazione compaiano, specialmente se il soggetto si espone con frequenza alla luce solare e/o artificiale. La fascia di età consigliata in questi casi è 30-35 anni.

***Per la zona oculare servono trattamenti schiarenti specifici o si possono usare le normali creme viso?***

Assolutamente SÍ! I prodotti specifici da applicare nella zona periorbitale devono essere formulati tenendo conto che la zona del contorno occhi presenta una cute molto più sottile e permeabile rispetto al resto del viso. Per questo motivo, il legislatore raccomanda, nella formulazione dei prodotti destinati all'applicazione peri-oculare, una maggiore attenzione ai livelli di sicurezza. E' bene quindi prediligere un prodotto specifico che, oltre a maggiori garanzie sul piano della dermocompatibilità, offra anche caratteristiche di stesura adeguate (spesso queste creme vengono definite "frenate" o creme "da picchettare") per favorire il permanere del prodotto nel punto di applicazione limitando, così, anche il possibile contatto accidentale con la congiuntiva oculare.

E' necessario però ricordare che l'impiego di agenti schiarenti, per diminuire il cerchio scuro intorno agli occhi, risulta ancora di dubbia efficacia. Si potrebbe quindi consigliare l'utilizzo di correttori make up specifici, assolutamente sicuri e molto più efficaci nel mascherare l'inestetismo.

### ***Questa crema contiene anche un filtro solare? Di che tipo?***

E' assai frequente che i prodotti schiarenti contengano tra gli attivi, filtri solari. I più frequenti sono di tipo UVB, per contrastare l'eccessiva stimolazione della melanogenesi (la melanina è la risposta fisiologica alle radiazioni UVB) . E' noto però che le radiazioni UVA potenziano gli effetti nocivi delle radiazioni UVB, quindi possono essere associati agli UVB anche filtri UVA. Per coniugare buoni livelli protettivi e dermocompatibilità, molte aziende prediligono l'uso dei nuovi filtri polimerici ad ampio spettro (es. Tinosorb) che, non penetrando nella cute, presentano un miglior profilo di sicurezza nell'uso quotidiano.

### ***E' vero che i prodotti più cari sono più efficaci?***

Assolutamente NO! Non esiste una relazione diretta tra prezzo ed efficacia del prodotto anche se questo è spesso ciò che i messaggi pubblicitari cercano di far credere.

Il costo degli ingredienti, e quindi anche dei principi attivi utilizzati, incide solo in parte sul prezzo finale del prodotto che risente, invece, in modo molto più marcato dei costi pubblicitari e di quelli del confezionamento (packaging)!

Un prezzo elevato è per il marketing una leva per conferire "valore" o "esclusività" al prodotto, ma non dobbiamo mai dare per scontato che ciò che si presenta bene sia davvero qualcosa di ben fatto, anzi purtroppo talvolta è vero il contrario!

I criteri da utilizzare sono come sempre la ragionevolezza (*è ragionevole credere che una prodotto cosmetico, per quanto efficace, possa costare 300-500 o 1000€?*) e la fiducia che riponiamo nell'azienda produttrice.

La giustificazione del prezzo elevato risiede spesso nella ricerca e nella tecnologia del prodotto. Ciò è molto ragionevole poiché come sappiamo per sviluppare innovazione servono forti investimenti di capitali. Anche in questo caso dobbiamo però porre molta attenzione e non dare nulla per scontato poiché, a fronte di molte aziende che operano seriamente e investono da anni in ricerca di base ed applicata, ce ne sono altre che dichiarano semplicemente di farlo!

A questo proposito è utile ricordare ancora una volta che un'azienda seria mette in primo piano il rapporto di fiducia e dialogo con il Farmacista e risponde volentieri a tutti i suoi quesiti perché questo rapporto è la base fondante del suo successo commerciale. Quindi non esitiamo a chiedere tutte le informazioni che ci sembrano utili prima di decidere se consigliare o meno una certa linea o un certo prodotto...

## **CRITERI DI SCELTA E PARAMETRI PER LA CREAZIONE DELLE INDICAZIONI INTESA**

Le INDICAZIONI INTESA sono state preparate con l'intento di aiutare il Farmacista nella comprensione delle caratteristiche di ciascun prodotto e delle sue particolarità.

Esse si propongono quindi di “*decodificare*” in maniera semplice la lista degli ingredienti riportata in etichetta, indicando di volta in volta quali componenti sostengono principalmente:

- ✓ le caratteristiche della forma tecnica alla base del prodotto (tensioattivi, emulsionanti, lipidi etc...)
- ✓ la sua funzionalità intesa come azione detergente, emolliente o protettiva (sostanze attive e loro meccanismo d'azione) ma anche come proprietà emollienti e nutrienti (agenti emollienti, agenti idratanti, dermo-ristrutturanti etc...)

e quali ingredienti possono invece rappresentare:

- ✓ una possibile fonte di reazioni avverse per soggetti a rischio (profumi e in particolare allergeni, alcol, preservanti etc...).

Accanto a queste informazioni viene proposto un breve commento in cui si segnalano eventuali peculiarità del prodotto, riprendendo e completando le informazioni riportate in etichetta o nei foglietti illustrativi (ove esistenti).

Evidentemente tale lettura opera talvolta delle semplificazioni e può anche omettere alcuni particolari poiché per il Farmacista l'obiettivo è poter imparare a cogliere le caratteristiche principali e le peculiarità del prodotto.

Le INDICAZIONI INTESA vogliono essere, quindi, un semplice **strumento attraverso cui il Farmacista può aumentare la propria conoscenza del cosmetico** per migliorare la sua capacità di *consiglio al cliente*, senza voler fornire alcun giudizio di merito del prodotto e neppure una qualsivoglia scala di valore relativo.

La loro lettura non può essere disgiunta dai dati a cui fanno diretto riferimento (lista degli ingredienti e informazioni riportate in etichetta).

E' importante a questo punto richiamare brevemente alcuni riferimenti legislativi che riguardano le norme di etichettatura ed in particolare la lista degli INGREDIENTI.

- Le norme di etichettatura fissate dalla legislazione europea per i prodotti cosmetici hanno come scopo l'informazione diretta del consumatore e/o degli operatori sanitari deputati a consigliare il prodotto (Medici, Farmacisti ecc...) poiché esse costituiscono una parte importante nell'assicurare la sicurezza di impiego dei prodotti cosmetici.



**Finito di stampare**  
**Luglio 2010**