
P R O G E T T O



COSMETICI ANTI AGE

SOMMARIO

<i>Premessa</i>	3
INTRODUZIONE	4
<i>Struttura della pelle</i>	5
<i>Modificazioni strutturali alla base dell'invecchiamento cutaneo</i>	11
<i>Aging e Photoaging</i>	14
<i>I meccanismi dell'invecchiamento cutaneo</i>	17
COME CONTRASTARE L'INVECCHIAMENTO CUTANEO	21
<i>Gli attivi di maggior impiego</i>	22
<i>Le nuove tendenze</i>	28
LE FORME TECNICHE	31
ASPETTI NORMATIVI E MERCEOLOGICI	34
IL CONSIGLIO DERMOCOSMETICO IN FARMACIA	37
GUIDA ALLA LETTURA DELLE SCHEDE INTESA	42
BIBLIOGRAFIA	45

Premessa

L'idea di scrivere questa "Guida ai prodotti anti aging " 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" che immancabilmente trascinano, anche i più razionali tra noi, nella bellissima illusione di poter fermare il trascorrere del tempo

Il Farmacista si trova, pertanto, quotidianamente investito della responsabilità di formulare un consiglio "ad personam", cioè calibrato sulle esigenze individuali di donne e uomini sempre più attenti alla cura della loro pelle e desiderosi di frenare il manifestarsi dei segni visibili dell'invecchiamento.

Per poter far ciò, il 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; basti pensare che in essa sono coinvolti sia aspetti di marketing che aspetti formulativi.

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

L'invecchiamento è un processo naturale che colpisce tutti gli organi del nostro corpo, in maniera strettamente dipendente dalla genetica di ogni singolo individuo, e che si manifesta, essenzialmente, in una progressiva perdita di funzionalità dell'organo stesso.

Nel caso della cute, a questo processo degenerativo, che potremmo definire anche fisiologico, si associa quello legato alla azione nociva di agenti esterni, in particolare la luce solare, i cui effetti visibili vanno di fatto a sommarsi ai precedenti, rendendo le parti più esposte, e quindi anche più visibili, maggiormente colpite dai segni del tempo.

(E' stato scientificamente dimostrato che il 70% dei segni dell'invecchiamento cutaneo, soprattutto sul viso, è dovuto a fattori esogeni ossia dipendenti dallo stile di vita e dall'ambiente in cui si vive!)

Pur non avendo gravi conseguenze sul piano fisico, l'invecchiamento cutaneo e i suoi segni clinici più evidenti (rughe, perdita di elasticità, pigmentazione irregolare, ecc...) rivestono, al giorno d'oggi, una non trascurabile importanza sociale. Nella società odierna, in cui non solo si è allungata notevolmente la vita media, ma si è anche protratta l'età per essere competitivi nel lavoro e nel privato, apparire più giovani, può contribuire in modo significativo a migliorare la qualità di vita.

E' più che evidente a tutti che nessun prodotto cosmetico è in grado di donare l'eterna giovinezza (come del resto nessun intervento di chirurgia plastica...), ma sicuramente oggi disponiamo di prodotti che possono realmente migliorare la salute della nostra pelle e aiutarci a rallentare la comparsa dei segni del tempo e/o a ridurne l'intensità.

Naturalmente la scelta del prodotto giusto è fondamentale poiché molto diverse sono le esigenze della pelle in relazione all'età, alle condizioni climatiche, allo stile di vita delle persone e al loro stato di salute ecc. ecc.

La Guida si articola in due parti:

- Nella prima sono descritti brevemente le modificazioni funzionali e strutturali alla base dell'invecchiamento cutaneo e del photoaging e le varie tipologie di rughe.
- 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 al Farmacista con maggiore frequenza 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 sostanze tossiche, e l'**accumulo di grassi** [1-2].

La pelle è costituita da tre strati sovrapposti, strettamente connessi tra loro a costituire una unica entità funzionale; dalla superficie in profondità, riconosciamo:

- ✓ **EPIDERMIDE**
- ✓ **DERMA**
- ✓ **IPODERMA**

L'EPIDERMIDE

E' un tessuto epiteliale di rivestimento con uno spessore compreso tra 0,076 e 0,6 mm, 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.

Le cellule (cheratinociti) si riproducono nella parte più profonda, nello strato basale, e da qui risalgono progressivamente verso lo strato corneo subendo un processo di "maturazione" che porta a conseguenti modificazioni morfologiche. Durante questo processo il cheratinocita produce una proteina fibrosa molto resistente: la **cheratina**.

Questa viene sintetizzata in grande quantità fino a riempire il lume cellulare e, di conseguenza, impedisce il regolare svolgimento delle funzioni vitali con inevitabile morte della cellula. In seguito a ciò i corneociti, privi di vita e di forma assottigliata, verranno perduti dalla superficie cutanea attraverso il processo di **desquamazione**.

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**.

L'epidermide, infatti, si consuma in superficie, ma non si assottiglia poiché, in condizioni normali, le cellule si riformano in quantità uguale a quelle perse.

Rispetto al derma, che è altamente vascolarizzato e ricco di terminazioni nervose, l'epidermide è priva di circolazione venosa ed arteriosa.

IL DERMA

Mentre l' epidermide rappresenta l'involucro protettivo della pelle, il derma è lo strato deputato al sostegno ed al nutrimento dell'epidermide e degli annessi cutanei in quanto ricco di vasi

sanguigni e linfatici. Contiene oltre il 70% dell'acqua presente nella cute (lo stato corneo dell'epidermide ha un contenuto d'acqua pari al 20-35% in peso) ed è caratterizzato da un fitto intreccio di fibre soprattutto fibre di collagene con funzione di **sostegno** e **resistenza** e in misura minore da fibre di elastina, che conferiscono **elasticità** alla cute, immerse in un denso gel di proteoglicani (la sostanza fondamentale) con funzione cementante.

I componenti del tessuto dermico sono quindi **cellule, fibre e sostanza fondamentale**.

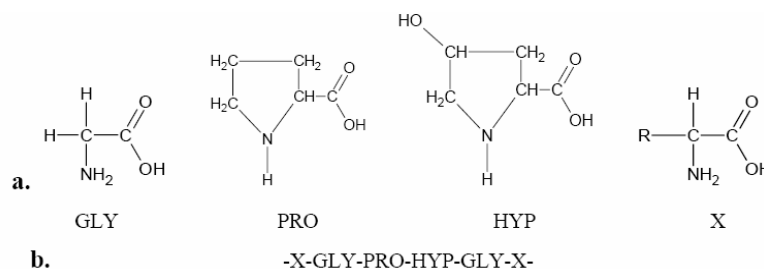
Cellule del derma:

- **FIBROBLASTI:** si tratta di cellule fusate con dimensioni maggiori rispetto ai cheratinociti, hanno vita lunga e non si sovrappongono gli uni agli altri.
- Hanno un'intensa attività produttiva soprattutto nei primi trent'anni di vita. I fibroblasti producono sia le **fibre del derma** che la **sostanza fondamentale**;
- **MASTOCITI:** cellule che intervengono nella risposta infiammatoria liberando numerose sostanze (la più importante è l'istamina);
- **CELLULE MIGRATE DAL SANGUE:** macrofagi, granulociti, linfociti, plasmacellule; più numerose in corso di flogosi.

Fibre, immerse nella sostanza fondamentale amorfa, costituiscono circa il 4% del peso secco del derma:

- **FIBRE COLLAGENE:** le più abbondanti; sono costituite da aggregati di fibrille riunite in fasci paralleli distribuiti uniformemente in tutto lo spessore del derma.

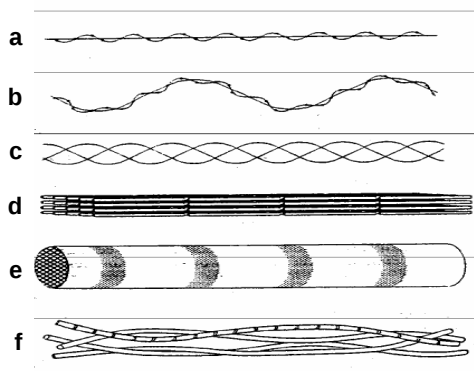
Il **collagene** è il componente principale del derma (75% del peso secco), fornisce "sostegno" a tutto il tessuto cutaneo (una sorta di "impalcatura" della pelle). E' una scleroproteina, ossia una proteina strutturale, la cui struttura è costituita da tre amminoacidi fondamentali: *glicina*, *prolina*, *idrossiprolina*, più un quarto amminoacido.



Sono attualmente conosciuti 19 tipi di collagene. Nel derma è contenuto essenzialmente collagene di tipo I (80-90%), di tipo III (8-12%) e di tipo V (<5%).

L'unità strutturale del collagene tipo I (detta *tropocollagene*) è rappresentata da polimeri lineari che interagiscono tra di loro sotto forma di tripla α -elica (*protofibrilla*); un numero variabile di protofibrille forma una *microfibrilla* e dall'intreccio di microfibrille si ottengono le *fibrille*. Esse

sono le unità fondamentali del collagene poiché insieme al materiale interfibrillare formano le **fibre di collagene**.



Struttura del collagene: *a. singola elica, b. singola elica avvolta, c. tripla elica avvolta (protofibrilla), d. microfibrilla, e. fibrilla di collagene, f. fibre di collagene.*

I fibroblasti per formare il **collagene** necessitano di diverse sostanze soprattutto di Zinco e Vitamina C (*come è noto che la mancanza di Vitamina C causa lo scorbuto, malattia tipica dei marinai di un tempo, che si manifesta con la formazione di lesioni profonde e sanguinolente dovute ad una ridotta produzione di collagene nel derma*).

- **FIBRE RETICOLARI:** precursori delle fibre collagene che rappresentano la struttura di sostegno della cute.
- **FIBRE ELASTICHE:** sono formate da elastina, una proteina che rende la pelle elastica ed estensibile. Le fibre elastiche formano una rete a grandi maglie e conferiscono alla pelle una discreta capacità di deformarsi senza subire alterazioni.

La sostanza fondamentale

Si tratta di un gel amorfo che occupa tutti gli spazi tra le cellule e le strutture fibrose avvolgendole in una matrice protettiva e funzionale formata essenzialmente dai cosiddetti **proteoglicani**, macromolecole caratterizzate da una componente di natura proteica e da una zuccherina. Sono polimeri molto idrofili, riescono a legare quindi notevoli quantitativi di acqua e, rigonfiandosi, formano una sorta di sostanza colloso-gelatinosa che conferisce turgore al tessuto cutaneo.

Componente fondamentale della sostanza fondamentale è l'**acido ialuronico** (glicosaminoglicano), polimero idrofilo capace di intrappolare tra le sue maglie grandi volumi di acqua e molto utilizzato per queste sue proprietà anche come principio attivo in cosmetica e per trattamenti di chirurgia estetica.

La sostanza fondamentale costituisce il mezzo attraverso cui l'ossigeno e le sostanze nutritive provenienti dalla microcircolazione sanguinea raggiungono le cellule dei vari tessuti e, in senso inverso, l'anidride carbonica e le scorie metaboliche passano dalle cellule alla circolazione.

Il derma viene convenzionalmente diviso in due porzioni:

- **derma papillare o superficiale**, situato subito al di sotto dell'epidermide, è deputato agli scambi nutritivi con l'epidermide. E' caratterizzato da fibre reticolari, collagene irregolari ed elastiche ramificate, abbondante sostanza fondamentale e ricco plesso capillare;
- **derma reticolare o profondo**, costituito da grandi fasci di fibre collagene orientati parallelamente alla superficie cutanea e grosse fibre elastiche con funzioni essenzialmente meccaniche e di sostegno.

Epidermide e derma sono separati dalla giunzione dermo-epidermica.

Quest'ultima consiste in un aggregato di molecole proteiche che garantiscono, se indenni, funzioni di sostegno, barriera ed adesione dermo-epidermica. E' caratterizzata da una forma ondulata per la presenza di numerose estroflessioni del derma papillare (papille dermiche) e dell'epidermide (creste epidermiche). Permette lo scambio metabolico derma-epidermide dal momento che l'epidermide è sprovvista di vasi.

L'IPODERMA

E' costituito da uno strato di adipociti, cellule preposte alla biosintesi dei grassi, poste al di sotto del derma. Grazie alla presenza di questa tipologia cellulare, questo tessuto funge da riserva energetica e, nel contempo, da isolante termico. Questo "cuscinetto di grasso" è in grado, inoltre, di sostenere ed ammortizzare i traumi, separando la pelle dagli organi sottostanti.

La superficie cutanea presenta in tutta la sua estensione delle irregolarità dovute alla presenza di:

- solchi superficiali: sottili pieghe a disposizione reticolare che la suddividono in tanti piccoli poligoni (tessitura cutanea);
- solchi profondi: evidenti a livello palmare e plantare dove delimitano dei rilievi chiamati creste cutanee (dermatoglifi) che a livello del polpastrello delle dita delle mani sono caratteristici di ogni individuo e segno di sicura identificazione della persona (impronte digitali). All'interno dei solchi possiamo osservare la presenza di piccoli fori che costituiscono gli orifizi dei follicoli piliferi e delle ghiandole eccrine;
- pieghe cutanee: si osservano al di sopra dei muscoli (pieghe muscolari) e si rendono evidenti con l'attività del muscolo stesso (per es.: pieghe d'espressione) oppure al di sopra delle articolazioni (pieghe articolari).

I solchi e le pieghe assolvono ad una funzione essenziale che è quella di consentire l'estensibilità della pelle (*se la superficie cutanea ne fosse priva molti dei nostri movimenti*

sarebbero impossibili!)). Questi solchi con il passare dell'età e la conseguente perdita di elasticità del tessuto si accentuano e divengono via via sempre più marcati fino a trasformarsi nelle cosiddette **RUGHE** ... che altro non sono se non i **segni visibili del processo di invecchiamento della cute**.

La **RUGA** è definita come un solco lineare permanente della pelle, di profondità variabile. Esse sono dovute a differenti fattori che variamente si combinano tra di loro nei diversi soggetti (*danno attinico, mimica espressiva, fattori genetici, effetti della gravità, modificazioni intrinseche degenerative della cute*) e sono generalmente classificate in:

- rughe gravitazionali
- rughe attiniche
- rughe di espressione.

Le **rughe gravitazionali** o pieghe di lassità cutaneo-muscolare compaiono quando le fibre elastiche e i fasci collaterali alterati del derma non sono più in grado di controbilanciare la forza di gravità. Queste rughe diventano sempre più evidenti con la progressiva ipotrofia delle strutture di sostegno (cronoinvecchiamento).

Le **rughe attiniche** sono dovute al danno cumulativo esercitato dalla radiazione solare sulle fibre elastiche (elastosi solare) e collagene. Sono presenti nelle regioni fotoesposte.

Corrispondono ad una o più marcata accentuazione della tramatura cutanea che determina un quadro di sottili rughe diffuse con cute ad aspetto "a pergamena" o, in stadio avanzato, "a tessuto sgualcito" a causa dell'estrema perdita di elasticità della pelle. La cute eccessivamente esposta al sole appare, in definitiva, precocemente invecchiata e più marcatamente segnata. Le rughe sono la conseguenza dell'atrofia generale della cute e della degradazione soprattutto delle fibre elastiche; questa degradazione (elastosi) è tipica del photoaging. Un'abbronzatura perenne (dovuta sia ad esposizione ai raggi naturali che a lampade UVA) e una pelle liscia sono due elementi in netto contrasto!

Le **rughe di espressione o muscolo-mimiche** sono quei solchi che si formano sulla cute del volto a causa della trazione ripetitiva esercitata dai muscoli mimici; questi trasmettono le proprie contrazioni al derma e danno origine alle **linee di espressione**. Sono più evidenti nei soggetti che fanno largo uso della mimica e nelle persone emotive. Già all'età di 30 anni sono ben visibili e diventano progressivamente più profonde e permanenti con il passare degli anni. Secondo Kligman, importantissimo dermatologo americano che ha dato dignità scientifica allo studio delle rughe e alla terapia anti-invecchiamento, le rughe si sviluppano più precocemente nel sesso femminile a causa della cute più sottile e della maggiore espressività.

Le rughe d'espressione possono essere localizzate nelle seguenti sedi:

- le **rughe frontali di espressione** (le prime ad apparire) con decorso orizzontale, sono causate dall'invecchiamento dei tessuti e dai movimenti continui del muscolo-frontale;
- le **rughe nasogeniene** coinvolgono i muscoli elevatori del labbro superiore;
- le **rughe perioculari** o "zampe di gallina", sono rughe dinamiche che si presentano sia a livello delle palpebre che della regione della cavità orbitale;
- le **rughette perilabiali** dovute alla diminuita elasticità cutanea in questa zona continuamente sollecitata dai muscoli mimici e della masticazione; l'arco di Cupido si appiattisce e si riduce il turgore sia del labbro superiore che inferiore;
- le **rughe glabellari** o "di leone", con decorso verticale, sono causate dall'invecchiamento intrinseco ed estrinseco dei tessuti e dei muscoli corrugatori e dei sopraccigli.

Altri segni caratteristici dell'invecchiamento cutaneo sono:

Macchie di pigmentazione

Il movimento dei melanosomi che contengono la melanina avviene attraverso un sistema molto sofisticato che è governato da proteine che si alterano con l'invecchiamento. I raggi UV stimolano la melanogenesi ma nello stesso tempo interferiscono con la comunicazione intercellulare mediata da proteine calcio-dipendenti (caderine). Ciò fa sì che i melanosomi invece di muoversi in direzione dei cheratinociti soprabasali scendano, erroneamente, verso quelli basali che non necessitano di protezione. I cheratinociti soprabasali, rimasti privi di protezione, stimolano i melanociti ad un'ulteriore produzione di melanina innescando un *loop* che porta alla formazione di accumuli di melanina in profondità difficili da rimuovere.

Alterazione dell'ovale del viso (rilassamento della regione del mento) e **collare di Venere** (rilassamento delle zone del collo e décolleté), dipendenti dal mancato sostegno ormonale ed allo svuotamento del tessuto ipodermico.

Borse, occhiaie, gonfiori, rilassamento della palpebra.

MODIFICAZIONI STRUTTURALI ALLA BASE DELL'INVECCHIAMENTO CUTANEO

L'invecchiamento cutaneo è un fenomeno fisiologico inevitabile che coinvolge tutto l'organismo e i primi segni di questo processo iniziano a comparire sulla pelle già intorno ai 25-30 anni [3-4]. Questo fenomeno naturale può essere, però, accelerato ed aggravato da diversi fattori sia **intrinseci**:

- ✓ meccanici (trazione ripetitiva dei muscoli facciali legati alle espressioni);
- ✓ patologici (insufficienza renale, diabete, ecc...);
- ✓ predisposizione genetica;
- ✓ ormonali (alterazioni pre e post-menopausa);

che **estrinseci**:

- ✓ ambientali (esposizione ai raggi ultravioletti, in particolare a quelli di tipo UVA - sole o lampade abbronzanti – inquinamento, freddo, altitudine ecc.);
- ✓ abitudini di vita (stress, scarso numero di ore dedicate al riposo notturno, fumo, ecc...);
- ✓ nutrizionali [carenza di vitamine (A, C, E, ecc...) di oligo-elementi (Selenio, Rame, Zinco, Magnesio, ecc...), di acidi grassi essenziali (acido linoleico, gamma-linolenico, ecc.), alimentazione squilibrata ecc.].

Il processo d'invecchiamento cutaneo è accompagnato da significative modificazioni anatomico-funzionali a livello della pelle che interessano tutte le sue componenti.

Si riconoscono principalmente due tipi di invecchiamento che interessano diversamente sia in senso quantitativo che qualitativo i tre strati della cute: **cronologico** e **fotoindotto** anche se, in particolare per le donne, si può parlare di un terzo tipo detto invecchiamento **ormonale**.

A carico dell'**epidermide** si assiste ad una diminuzione dell'attività dei cheratinociti e di conseguenza ad un *rallentamento del rinnovamento cellulare* (turnover epidermico); le cellule "nuove" si formano in minore quantità al contrario delle cellule cornee che aumentano, il metabolismo rallenta, la pelle perde sempre più idratazione ed elasticità ed inoltre diminuisce la capacità di resistere agli agenti esterni.

Per questo motivo è necessario utilizzare prodotti che aumentino il ritmo metabolico e stimolino il rinnovamento cellulare.

Con l'età si produce una *minore disponibilità del fattore d'idratazione naturale* e di *sebo*, fattori che portano la pelle a disidratarsi rendendola così secca e rugosa (xerosi senile, condizione in cui la cute manifesta una maggiore reattività cutanea e si instaura il tipico prurito senile).

Per questo motivo per le pelli mature dovrebbero essere consigliati prodotti con azione nutriente (ricchi di ingredienti simili al sebo cutaneo) e con un'adeguata azione idratante.

Con la diminuzione delle cellule dello strato basale dell'epidermide si ha un *appiattimento della giunzione dermo-epidermica*: la riduzione di questa zona di contatto porta a deficit degli scambi nutrizionali, a difficoltà di comunicazione con il derma, a riduzione della velocità di riparazione cellulare e ad una diminuzione della funzione di barriera. Inoltre, viene meno il sostegno meccanico dell'epidermide in dipendenza della diminuzione del collagene che forma la giunzione stessa. *Diminuisce* anche, gradualmente, *la popolazione di melanociti e di cellule di Langerhans*.

Il **derma** è la sede di maggiori cambiamenti e *si riduce* di circa il 20% di spessore in seguito alla diminuzione dei suoi tre componenti primari: *collagene* ed *elastina*, sostanze che sostengono e rendono elastica la pelle, e *glucosaminoglicani* che conferiscono turgore. A partire dai trent'anni circa, infatti, *l'attività dei fibroblasti diminuisce* e si modifica pure la quantità delle sostanze da essi prodotte (collagene, elastine e acido ialuronico in primis). La cute *tenderà ad apparire meno distesa e sostenuta* e di conseguenza si formeranno le rughe.

La *sintesi di collagene*, invecchiando, *diminuisce* mentre aumenta la sintesi delle *collagenasi*, enzimi che degradano il collagene. Ne risulta che la *quantità di collagene* presente nella pelle, che è in parte *responsabile della sua compattezza*, *diminuisce* circa dell'1% all'anno. Il tessuto connettivo perde elasticità, la pelle e i contorni del viso mutano il loro aspetto e perdono compattezza. La condizione del tessuto connettivo visibilmente danneggiato viene spesso indicata con il termine "rilassata".

Si assiste ad un *rallentamento dell'attività circolatoria a livello del derma*. Questa condizione provoca una riduzione dell'apporto di sostanze nutritive alle cellule epidermiche e ai fibroblasti e un aumento del ristagno dei residui del metabolismo cellulare (per esempio, dei radicali liberi) che si accumulano comportandosi come tossine e svolgendo, quindi, un'azione dannosa. Con il processo d'invecchiamento si assiste anche ad un *calo delle difese immunitarie cutanee*.

La *carenza di estrogeni* (ormoni femminili), che si verifica durante la menopausa, ha un'influenza diretta sull'epidermide e sul derma. Gli estrogeni, infatti, stimolano il rinnovamento cutaneo, influenzano la produzione delle proteine del derma e mantengono una buona idratazione e una distribuzione uniforme della melanina.

Non vi è dubbio però che la loro diminuzione comporti effetti molto significativi soprattutto per lo strato cutaneo più profondo, **l'ipoderma**. Come è noto gli estrogeni regolano l'accumulo di grassi in questo tessuto e la loro carenza provoca uno svuotamento progressivo dei cuscinetti adiposi. Ciò influisce drammaticamente sulla compattezza del tessuto cutaneo che appare lasso e flaccido, soprattutto nelle zone più soggette alla gravità (interno del braccio e delle gambe) e nel viso, a livello delle guance e del sottomento.

Dal momento che tali ormoni si accumulano nel tempo nel tessuto adiposo, l'ipoderma può essere considerato una sorta di tessuto riserva che continua a liberare estrogeni rallentando gli effetti visibili dovuti alla menopausa, soprattutto nei soggetti in soprappeso; in altre parole, ad

una certa età, qualche chilo in più può far bene alla pelle e sono certamente da sconsigliare diete drastiche e cali ponderali molto significativi nella fascia di età della menopausa.

Epidermide

- Diminuzione attività cheratinociti (rallentamento turnover epidermico)
- L'epidermide diviene più sottile e viene meno la struttura ordinata degli strati
- Appiattimento della giunzione dermo-epidermica => deficit scambi nutrizionali, difficoltà di comunicazione con il derma, riduzione della velocità di riparazione cellulare, diminuzione funzione barriera
- Diminuzione melanociti e cellule di Langerhans
- Dopo i 50 anni comparsa di macchie senili

Derma (sede > cambiamenti)

- Riduzione del suo spessore (circa 20%)
- A partire dai 30 anni diminuzione dell'attività dei fibroblasti => diminuzione dei suoi composti principali: elastina, collagene e glucosaminoglicani (perdita tono)
- Aumento elastasi e collagenesi => perdita elasticità, compattezza

AGING E PHOTOAGING

Dal punto di vista sia macroscopico che microscopico, il processo d'invecchiamento cutaneo differisce in maniera sostanziale nelle aree cutanee esposte all'azione di fattori ambientali, tra cui le radiazioni solari UVA e UVB, o artificiali, rispetto a quelle abitualmente coperte e protette [5-7].

Si possono distinguere, quindi, un invecchiamento intrinseco o cronologico (*aging*), legato all'inesorabile trascorrere del tempo che porta ad un fisiologico processo d'invecchiamento dei tessuti, e un invecchiamento fotoindotto (*photoaging* o *dermatoeliosi*). L'*invecchiamento fotoindotto* si verifica nelle aree abitualmente esposte (viso, dorso delle mani, décolleté) e produce effetti molto simili a quelli dell'invecchiamento intrinseco sia pur maggiormente accentuati ma ne differisce profondamente nei meccanismi che lo sostengono. Il noto dermatologo Albert Kligman, ha definito le differenze tra *aging* e *photoaging* evidenziabili nei termini "atrofia" (*aging*) e "ipertrofia" (*photoaging*).

Infatti mentre nell'invecchiamento cronologico (intrinseco):

- tutto rallenta e i vari segnali istologici mostrano un declino generale legato all'età;
- nell' invecchiamento fotoindotto:
- si assiste ad un aumento dell'attività e la cute sembra essere in uno stato di cronica infiammazione che, negli stati finali, porta alla "disintegrazione" della matrice di supporto.

Nell'*invecchiamento cronologico (intrinseco)*:

- l'**epidermide** è sottile, la giunzione dermo-epidermica è appiattita, lo strato corneo appare normale;
- lo **spessore dermico** diminuisce in maniera rilevante;

al contrario nell' *invecchiamento fotoindotto*:

- l'**epidermide** si presenta ispessita, con gravi variazioni nella forma e nelle dimensioni delle cellule basali;
- il **derma** si ispessisce inizialmente a causa dell'imponente elastosi e delle ghiandole sebacee che si allargano.

Le maggiori differenze tra *aging* e *photoaging* a carico delle strutture molecolari dei componenti sono però riscontrabili nel **derma**:

- nel primo caso il numero e lo spessore delle fibre elastiche aumentano ma spariscono le fibre elastiche verticali (quelle che arrivano ad inserirsi nella membrana basale) e i fibroblasti, ingranditi e irregolari, mostrano attività di elastogenesi;

- nel secondo caso, invece, si osserva una grande quantità di fibre elastiche ispessite, attorcigliate, degradate. Le fibrille di collagene assumono forma di ammassi irregolari, le fibre elastiche degradate degenerano in masse amorphe.

Invecchiamento Ormono-Dipendente

Nel periodo della pre-menopausa e della menopausa la pelle subisce delle modificazioni legate alle variazioni della produzione ormonale.

Gli estrogeni, infatti, a livello cutaneo possiedono recettori specifici che condizionano la qualità e il mantenimento della pelle, stimolano il rinnovamento epidermico e l'attività di sintesi dei fibroblasti (collagene, elastina e proteoglicani). Agiscono sull'idratazione, sulla tonicità e sullo spessore della pelle.

La carenza di estrogeni causa la perdita di collagene dermico, la diminuzione dell'elasticità cutanea per alterazione e frammentazione delle fibre elastiche, la diminuzione dell'idratazione, per la rarefazione dei proteoglicani e delle glicoproteine di struttura, disordini pigmentari per l'inibizione della sintesi melanocitaria e la diminuzione rapida e importante dello spessore e dell'attività mitotica dell'epidermide con un appiattimento della giunzione dermo-epidermica.

I cheratinociti carenti in estradiolo perdono la loro forma, la loro mobilità, la loro coesione e la loro capacità di dividersi con conseguente rallentamento del turnover.

Le linee cutanee tendono ad approfondirsi e a diventare sempre più marcate fino a dare origine a veri e propri solchi: ***le rughe***.

Aging

- diminuzione del turnover epidermico
 - riduzione del tasso di riepitelizzazione delle ferite
 - diminuita capacità di eliminare sostanze chimiche dal derma
 - diminuzione della reattività vascolare
 - ridotta capacità termoregolatrice
 - ridotta produzione di sebo e sudore
 - ridotta capacità di sintesi di Vitamina D
-
- tutto rallenta e i vari segnali istologici mostrano un declino generale legato all'età
-
- l'**epidermide** è sottile, la giunzione dermo-epidermica è appiattita, lo strato corneo appare normale
-
- lo **spessore dermico** diminuisce in maniera rilevante

Maggiori differenze si riscontrano nel derma

- il numero e lo spessore delle fibre elastiche aumentano ma spariscono le fibre elastiche verticali (quelle che arrivano ad inserirsi nella membrana basale) e i fibroblasti, ingranditi e irregolari, mostrano attività di elastogenesi

Photoaging

- la cute è molto più ruvida, giallastra, irregolarmente pigmentata, caratterizzata da secchezza, atrofia, teleangectasie, rugosità profonde
- si assiste ad un aumento dell'attività e la cute sembra essere in uno stato di cronica infiammazione che, negli stati finali, porta alla "disintegrazione" della matrice di supporto
- l'**epidermide** si presenta ispessita, con gravi variazioni nella forma e nelle dimensioni delle cellule basali
- il **derma** si ispessisce inizialmente a causa dell'imponente elastosi e delle ghiandole sebacee che si allargano
- grande quantità di fibre elastiche ispessite, attorcigliate, degradate. Le fibrille collagene assumono forma di ammassi irregolari. Le fibre elastiche degradate degenerano in masse amorphe. (Elastosi molto grave)

I MECCANISMI DELL'INVECCHIAMENTO CUTANEO

Alla base del processo di invecchiamento ci sono moltissimi meccanismi molecolari diversi, ancora oggi non del tutto noti. La conoscenza di tali meccanismi è la tappa fondamentale per arrivare a costruire nuove ed efficaci molecole in grado di contrastare i segni del tempo e per questo motivo è oggetto di una massiccia ricerca di base condotta sia da università che da aziende del settore salute.

Di seguito verranno brevemente descritti i principali meccanismi molecolari, riportati in letteratura, che rappresentano interessanti realtà o prospettive a breve termine per la realizzazione di nuovi principi attivi anti age.

■ Danni da ROS “Reactive Oxygen Species” ovvero RADICALI LIBERI

Si tratta di molecole caratterizzate dalla presenza di un elettrone spaiato, responsabile della loro instabilità e reattività. Sono sempre alla ricerca di un'altra struttura chimica cui aggregarsi, in modo da poter ottenere l'elettrone mancante. Quando vengono a contatto con altre molecole reagiscono violentemente, ne strappano un elettrone, generando a loro volta delle molecole instabili e instaurando così delle reazioni a catena che finiscono per arrecare danni sia funzionali che strutturali all'interno della cellula. Vanno ad agire su acidi nucleici (DNA, RNA), lipidi e fosfolipidi, collagene e acido ialuronico.

O_2^-	Anione superossido
NO	Ossido Nitrico
ONOO ⁻	Perossinitrito
1O_2	Ossigeno singoletto
OH	Idrossile (il più pericoloso)
H ₂ O ₂	Perossido d'Idrogeno

Principali famiglie di ROS

Vengono generalmente prodotti durante i processi respiratori cellulari ma la loro formazione può essere incrementata da particolari condizioni dell'ambiente esterno quali: stress ossidativi, raggi UV, inquinamento, tabacco, infezioni, sostanze chimiche ecc.

L'organismo si difende dai ROS tramite un sistema di enzimi antiossidanti o di sostanze riducenti. Tra gli enzimi antiossidanti ci sono le superossidodismutasi (SOD), le catalasi (localizzate nei perossisomi) e il glutathione perossidasi (localizzata nei mitocondri e nel citosol) che esplicano la loro azione neutralizzando i radicali e generando delle molecole meno reattive e dannose. Tra le sostanze riducenti abbiamo il glutathione (GSH), un tripeptide formato da 3 amminoacidi: cisteina, glicina e acido glutammico, che si trova sostanzialmente in tutte le cellule del corpo umano ed è deputato all'inattivazione dei radicali liberi. I livelli di glutathione diminuiscono fisiologicamente con l'età.

I ROS, soprattutto i perossinitriti, attivano le MMP (Metallo Proteinasi di Matrice), enzimi che degradano collagene ed elastina, e creano degradazione degli enzimi impedendo, per esempio, la rigenerazione della catalasi con conseguente impoverimento delle risorse difensive da parte dell'organismo.

■ Alterazioni della matrice dermica: le Metallo Proteinasi di Matrice (MMP)

Nella cute dell'anziano e in quella fortemente e lungamente fotoesposta si realizza un eccesso di attività di particolari proteasi zinco-dipendenti: le Metallo Proteinasi di Matrice. Questi enzimi possono essere prodotti e riversati nell'ambiente interstiziale da fibroblasti, cellule endoteliali e cheratinociti. Di questi enzimi proteolitici se ne conoscono 28 (la 28° metallo proteinasi di matrice: la epilisina è stata identificata nel 2005) e vengono suddivisi in 5 gruppi a seconda della loro attività: collagenasi, gelatinasi, stromelisine, elastasi e le MT-MMP (metallo-proteinasi di membrana).

Sono capaci di degradare le proteine della matrice extracellulare responsabili della “struttura della pelle”.

Dal punto di vista fisiologico le MMP esistono in quanto servono per assicurare un corretto turnover delle proteine; la proteina non più funzionante viene eliminata attraverso questo enzima proteolitico.

E' quindi bene ricordare che le metalloproteinasi di matrice non sono un nemico da combattere in toto in quanto svolgono un'importante azione fisiologica che è quella di rinnovare le fibre elastiche e collagenasiche. La metalloproteinasi 2 o gelatinasi, per esempio, digerisce il collagene inutilizzato o che comunque ha perso la sua funzionalità.

Quello che si deve controllare è il cattivo funzionamento delle metalloproteinasi di matrice.

L'attività delle MMP è impedita dalle TIMMP (inibitori tissutali delle metalloproteinasi) che con le MMP formano un complesso assolutamente inattivo. Questo equilibrio può essere perturbato dai raggi UV, dal fumo, dai ROS e dall'invecchiamento con conseguente attivazione delle MMP. Con l'invecchiamento si ha uno squilibrio a favore delle MMP distruttive.

Le MMP alterano la struttura proteica, la tagliano e la digeriscono andando ad agire sia sull'elastina che sul collagene e di conseguenza rendono la pelle meno elastica e sostenuta.

■ La glicazione

La glicazione proteica indica la reazione mediante la quale molecole di glucosio o di altri zuccheri come il fruttosio si legano alle proteine, senza intervento di enzimi, danneggiandole.

Il risultato finale della glicazione è che una proteina legata ad uno zucchero può interagire con un'altra proteina legandosi a quest'ultima mediante un “legame incrociato” (cross link proteico).

Il processo si svolge in più stadi, con la formazione in un primo momento dei “prodotti di Amadori” e successivamente dei “prodotti finali della glicazione avanzata” AGEs (Advanced Glycation Endproducts).

Gli AGEs aumentano di ben 50 volte la produzione di radicali liberi e causano alterazioni delle proprietà fisico-meccaniche delle proteine con conseguente alterazione delle proprietà fisico-meccaniche della matrice extracellulare.

In particolare, quando gli AGEs si legano a specifici recettori cellulari chiamati RAGE (Receptors for AGEs) stimolano la produzione di parecchie sostanze chimiche tossiche all'interno della cellula. Risultato finale è la distruzione della cellula stessa accompagnata da una sovrapproduzione di sottoprodotti tossici con conseguenti processi irritativi-infiammatori. Questi fenomeni innescano nuovamente il circolo vizioso del decadimento cellulare; si crea un *loop autocatalitico* che si autoalimenta.

Il danno delle proteine è la causa fondamentale dell'invecchiamento. E' evidente che ossidazione e glicazione sono strettamente connesse: l'ossidazione crea radicali liberi che producono per esempio MDA (malondialdeide, un'aldeide che si attacca alle proteine sane e le predispone ad entrare in legame incrociato con le altre proteine), la quale a sua volta induce glicazione e per conseguenza di quest'ultima si formeranno gli AGEs; questi distruggono le cellule dando origine a nuovi radicali liberi che a sua produrranno MDA...e così via.

■ Danni al DNA

Nelle cellule umane, sia fattori endogeni (tra cui l'ossidazione dovuta all'ossigeno attivo derivato dal metabolismo cellulare) che fattori esogeni (tra cui i raggi UV) causano quotidianamente danni e alterazioni al DNA che richiedono una continua e accurata riparazione per la sopravvivenza degli organismi stessi.

Il DNA è in grado di autoripararsi:

- mediante l'escissione di nucleotidi ad opera dell'enzima endonucleasi che taglia a monte e a valle del sito alterato; una polimerasi, successivamente, sintetizza il filamento corretto che verrà saldato, in seguito, da una DNA ligasi;
- mediante (PARP). La **Poli (ADP-Ribosio) Polimerasi (PARP)** è un enzima che catalizza il trasferimento di catene di Poli(ADP-Ribosio) dal suo precursore NAD ai gruppi carbossilici delle proteine. La PARP viene attivata in seguito ad un danno del DNA; l'enzima partecipa ai meccanismi di mantenimento dell'integrità della cromatina e della riparazione del DNA.

Quando la cellula invecchia la velocità di riparazione del DNA decresce fino ad esaurirsi. Si assiste, infatti, ad un aumento di aberrazioni cromosomiche, di riarrangiamenti e di traslocazioni del DNA.

I ROS agiscono direttamente sul DNA e lo danneggiano, ne alterano le basi, gli zuccheri, causano rotture e alterazioni, modificazioni o trasposizioni.

Con l'avanzare dell'età e il conseguente aumento dei ROS si può andare incontro a:

- danni al DNA nucleare,
- accumulo di mutazioni nel mtDNA,

- danneggiamento nella parte telomerica del DNA => senescenza telomerica,
- possibile formazione di legami crociati tra DNA e proteine.

■ **Senescenza replicativa: aspetti telomerici**

I telomeri costituiscono la parte terminale del cromosoma, non contengono informazione genetica ma sono strutture specializzate, atte a mantenere la stabilità del cromosoma. Da un lato lo proteggono dall'azione svolta dalle nucleasi (gli enzimi presenti nel nucleo), dall'altro fanno in modo che durante i processi di replicazione tra i diversi cromosomi non ci siano fusioni, incroci o sovrapposizioni.

Le cellule umane possono subire soltanto un numero limitato di divisioni cellulari dopo di che vanno incontro ad un arresto diventando senescenti e in tal caso si parla di senescenza replicativa. Ad ogni divisione cellulare si assiste ad un progressivo accorciamento dei telomeri.

Esistono, però, degli enzimi specifici, chiamati telomerasi, in grado di sintetizzare sequenze ripetitive di telomeri e quindi di conservarne la lunghezza nonostante le divisioni cellulari.

L'attività telomerasica, estremamente elevata alla nascita e nelle cellule tumorali, diminuisce con l'età (la lunghezza dei telomeri è inversamente proporzionale all'età fisiologica dell'individuo) ed è fortemente depressa sia dai raggi UV che dai ROS, mentre viene attivata dagli estrogeni [8].

- Danni da ROS "Reactive Oxygen Species
- Alterazioni della matrice dermica: MMP
- La glicazione
- Danni al DNA
- Senescenza replicativa: aspetti telomerici

I principali meccanismi molecolari alla base dell'invecchiamento cutaneo

COME CONTRASTARE L'INVECCHIAMENTO CUTANEO

L'approccio cosmetico è doppio: si deve prima di tutto puntare a **prevenire** e, successivamente, a **correggere** l'inestetismo delle rughe.

Prevenire significa condurre una vita sana [alimentazione corretta, movimento fisico, evitare il fumo di sigaretta (sia attivo che passivo), evitare zone inquinate, far respirare il più possibile la pelle (mantenendola pulita ma evitando i detergenti forti), non sottovalutare eventuali cambiamenti come un'improvvisa secchezza o un'eccessiva produzione di sebo, mantenere elastica la pelle con esercizi di mimica facciale e per le donne utilizzare sempre trucchi di buona qualità, esposizione ai raggi solari con una protezione adeguata] e utilizzo precoce e regolare di prodotti cosmetici ad azione:

- idratante;
- emolliente;
- filtrante gli UVA;
- antiossidante nei confronti dei radicali liberi.

La **prevenzione** avviene attraverso l'idratazione della pelle e il tentativo di fornirle elementi essenziali per favorirne le funzioni fisiologiche.

Alcuni esempi di sostanze di largo impiego sono:

Acido ialuronico, Aloe, Ceramidi, Filtri solari, Prodotti attivi contro i radicali liberi, Estratti vegetali tra cui:

Avena sativa,
Centella asiatica,
Echinacea angustifolia,
Equisetum arvense,
Ginkgo biloba,
Helianthus annuus,
Hypericum perforatum,
Humulus lupulus,
Panax ginseng,
Rosmarinus officinalis,
Trigonella foenum graecum.

La cosmetologia di **trattamento** è invece più complessa, coinvolge una serie di meccanismi e agisce a livelli meno superficiali. In presenza di **rughe già esistenti** si deve operare un approccio "curativo"; si deve, infatti, cercare di ridurre e limitare l'entità della ruga attenuandone la deformazione cutanea e stimolando il rinnovamento epidermico.

NB: un prodotto cosmetico può ridurre anche in modo significativo l'entità della ruga ma non eliminarla completamente.

GLI ATTIVI DI MAGGIOR IMPIEGO

LE VITAMINE: sono sostanze necessarie al buon funzionamento del corpo umano che devono essere introdotte con l'alimentazione. Attualmente sono molto utilizzate nei prodotti cosmetici dal momento che risultano essere molto efficaci, con effetto spesso immediato ed evidente. Il loro utilizzo per via cutanea permette poi di raggiungere concentrazioni sulla pelle ben più elevate rispetto a quelle ottenibili con la dieta.

Le principali vitamine di uso cosmetico con attività accertata sono:

Vitamina A, E, C, Pantenolo o provitamina B5

- **RETINOLO o VITAMINA A**

E' considerata la vitamina della pelle. Ha azione eutrofica per l'epidermide e una specifica azione anti-invecchiamento come precursore dell'acido retinico, molecola in grado di stimolare la sintesi del collagene, il cui uso in ambito cosmetico è vietato a causa della sua tossicità.

Le forme di vitamina A di maggiore impiego sono (nomenclatura INCI):

- **Retinol**
- **Retinyl Palmitate, Retinyl Propionate, Retinyl Acetate**
- **Retinaldheyde** (presente in pochi prodotti)

Tutti questi derivati della vitamina A, applicati sulla pelle, possono essere biotrasformati, dagli enzimi presenti sulla cute, in acido retinoico in grado di stimolare la produzione di proteine dermiche legandosi ai recettori nucleari dei fibroblasti.

N.B. studi clinici hanno dimostrato una significativa efficacia dell'*acido retinoico* nel trattamento della pelle foto-invecchiata, ma il suo impiego nei prodotti cosmetici, secondo la legislazione europea, è proibito in quanto esso è un farmaco sia nelle sua forma trans che cis (*tretinoina* e *isotretinoina*). Oltre a ciò vale la pena sottolineare che il suo impiego dermatologico (anche della forma cis, isotretinoina, farmaco molto utilizzato in pomate antiacne) può causare notevoli effetti collaterali, come eccessiva desquamazione, arrossamenti ed irritazione, ed è quindi fortemente sconsigliabile anche per un uso occasionale, se non legato a prescrizione medica.

- **VITAMINA E**

Azioni: antiossidante per la pelle (e per il prodotto), idratante, emolliente, lenitiva, combatte gli arrossamenti, è protettiva verso i raggi UV per cui, a differenza della vitamina A che può dare problemi durante l'esposizione solare, la vitamina E risulta utile in tali casi.

Le forme di vitamina E di maggiore impiego sono (nomenclatura INCI):

- **Tocopherol**
- **Tocopheryl Acetate**

- **Tocopheryl Nicotinate** (estere di vitamina E con acido nicotinico)
- **Tocopheryl Linoleate** (estere di Vitamina E con un acido grasso polinsaturo)
- **Tocopheryl glucoside** (estere di vitamina E con uno zucchero)

- **VITAMINA C**

Uno dei problemi legati all'impiego di acido ascorbico puro nei prodotti cosmetici riguarda la sua instabilità chimica e le difficoltà di inserimento in sistemi emulsionati.

Azioni: rende la pelle più luminosa con effetto immediato, idratante (si tratta di una molecola molto idrofila, il suo pH acido rigonfia gli strati superiori della pelle contribuendo all'effetto di luminosità), antiossidante, stimola la sintesi del collagene a livello dermico (scorbuto), azione protettiva sulla radiazione UV, azione schiarente, utile per limitare la formazione di macchie scure.

Le forme di vitamina C di maggiore impiego sono (nomenclatura INCI):

- **Ascorbic Acid** (la forma più attiva ma anche la più instabile)
- **Magnesium Ascorbyl Phosphate** (forma più stabile)
- **Sodium Ascorbyl Phosphate** (altra forma stabile)
- **Ascorbyl Palmitate** (derivato liposolubile, antiossidante degli ingredienti del prodotto)
- **Ascorbyl Tetraisopalmitate** (forma liposolubile a lento rilascio)

- **VITAMINA B₅**

Si utilizza in realtà una provitamina, ossia un precursore, che diventa vitamina (acido pantotenico) sulla pelle.

Azioni: idratante, energizzante, stimola il metabolismo cellulare, ha un ruolo essenziale per la sintesi proteica. E' lucidante, riepitelizzante, si lega intensamente alla struttura della pelle e dei capelli (ovvero "sostantiva").

Le forme di vitamina B₅ di maggiore impiego sono (nomenclatura INCI):

- **Panthenol** (bioconvertito in Panthotenic Acid)
- **Calcium Panthotenate**

SOSTANZE ANTIOSSIDANTI: sono sostanze in grado di controllare l'ossidazione; ne esistono moltissime appartenenti a diverse classi chimiche:

- *sostanze riducenti* come l'**acido ascorbico** (vitamina C) e il **glutathione** (GSH);
- *i quencher*, tra cui la **vitamina E**, i **polifenoli** e i **carotenoidi**, sono sostanze in grado di formare composti più stabili impedendo la propagazione del danno ossidativo;
- *gli enzimi antiossidanti* come la **superossidodismutasi** (SOD), la **glutathione perossidasi**; a riguardo si può nominare anche la *catalasi*, enzima preposto alla detossificazione dei ROS che però non può essere utilizzata in quanto inserita in allegato II.

I **polifenoli** (flavoni, isoflavoni, flavanoni, catechine) sono un'enorme famiglia di sostanze naturali dotate di azione antiossidante tra cui abbiamo le *catechine* (per esempio contenute nel tè), la *genisteina* (contenuta nella soia), la *quercitina*.

I polifenoli sono dei composti poliossidrilati in quanto caratterizzati da numerosi gruppi OH e, mediante i doppietti che risiedono sull'atomo di ossigeno, sono in grado di legarsi ai radicali liberi, stabilizzandoli, con la possibilità, quindi, di formare specie stabili ed impedendo così che il danno ossidativo si propaghi.

Agiscono (per es: le catechine) come catalizzatori negativi sequestrando gli ioni metallici responsabili delle reazioni di ossidazione.

Le proprietà antiossidanti che caratterizzano numerose piante tra cui il tè verde e bianco, l'uva, il pino, il ginseng, il ginkgo biloba, ecc...sono attribuibili al loro contenuto in polifenoli.

I **carotenoidi** sono una grande famiglia di sostanze naturali dotate di notevole azione antiossidante. Tra i principali carotenoidi abbiamo: il **beta-carotene**, già utilizzato da molto tempo (molti solari lo contengono sia per le sue proprietà antiossidanti sia perché conferisce un colore giallo al prodotto cosmetico) e il **licopene** (molto utilizzato negli integratori ma poco in cosmetica dal momento che impartisce una colorazione rossa al prodotto).

Il **Coenzima Q10** (CoQ10, Ubidecarenone) è uno dei micronutrienti più abbondanti del nostro organismo. Lo si trova praticamente in tutti i tessuti e non a caso uno dei suoi nomi scientifici è ubiquinone (molecola dotata del dono dell'ubiquità). Il Q10 ha azione antiossidante ed è in grado di neutralizzare praticamente tutti i radicali liberi prodotti dalla combustione dell'ossigeno all'interno dei mitocondri. Protegge, quindi, le cellule riducendo la loro esposizione ai radicali liberi. Oltre all'attività antiossidante, il coenzima Q10 è anche un eccellente energizzante.

L'**Idebenone** (IDB) è un composto organico, appartenente alla famiglia dei chinoni ed è l'analogo sintetico del Coenzima Q10. L'Idebenone è attualmente uno dei più efficaci e potenti antiossidanti in grado di alterare la "reazione a catena" determinata dalla formazione dei radicali liberi, che provoca l'invecchiamento cutaneo, e di proteggere la pelle dai danni delle aggressioni ambientali.

L'Idebenone (IDB) è un derivato con attività antiossidante migliore del CoQ10. In situazioni di bassi livelli cellulari di ossigeno, studi vari hanno infatti indicato che, mentre il CoQ10 e i suoi derivati fungono da pro-ossidanti producendo radicali liberi, l>IDB ne impedisce la produzione e promuove livelli relativamente normali di adenosina trifosfato nelle cellule.

Quindi in stati di ipossia l>IDB, diversamente dal CoQ10, funge da "quencher mitocondriale" diminuendo i danni del mtDNA che si presentano con l'età e inoltre permette un'elevata produzione di ATP.

L'**Acido ialuronico**, grazie alle sue proprietà igroscopiche (assorbimento di acqua), assicura un'idratazione ottimale e un'azione levigante superficiale grazie alla sua azione di "riempimento".

Le **Ceramidi**, complesso gruppo di sfingolipidi, costituiscono il "cemento" che lega le cellule dello strato corneo. Le ceramidi presenti nei prodotti cosmetici concorrono a stabilire il giusto equilibrio di lipidi essenziali nello strato corneo concorrendo alla funzione protettiva dell'epidermide.

I **Filtri solari** sono sistemi fotoprotettivi che si possono distinguere, per semplicità, in filtri chimici (organici) o schermi fisici (inorganici). I primi sono molecole organiche che assorbono l'energia solare e la restituiscono ad un più basso livello energetico. Sono ricche di doppi legami, punto in cui vengono colpite dalla radiazione. I secondi sono sostanze (per esempio: biossido di titanio e ossido di zinco) che agiscono riflettendo o bloccando la radiazione solare.

Gli **alfa-idrossiacidi** comunemente indicati con l'acronimo AHA dalle iniziali della lingua inglese (Alpha Hydroxy Acids), sono spesso denominati acidi della frutta in quanto sono presenti naturalmente nel mondo vegetale (per es: acido glicolico => canna da zucchero, acido citrico => agrumi, acido malico => mele, acido tartarico => uva).

La loro efficacia è inversamente proporzionale alle dimensioni della molecola, anche se la loro azione dipende principalmente dall'acidità che sono in grado di determinare.



Azioni:

alterando le giunzioni (desmosomi) tra i cheratinociti creano un'azione esfoliante che libera gli strati inferiori del corneo e vanno a stimolare di conseguenza il rinnovamento cellulare. Grazie alla rimozione dello strato più esterno dell'epidermide con l'utilizzo degli AHA è possibile ottenere dei risultati immediati.

L'efficacia degli AHA è legata a due parametri: concentrazione e acidità del prodotto.

In base quindi alla concentrazione d'uso, si possono vantare *effetti idratanti* o una *azione esfoliante* di tipo anti aging, poiché aumentando la concentrazione, a parità di acidità, si aumenta il numero di strati cutanei coinvolti nell'azione. E' stato dimostrato da numerosi studi che l'uso prolungato di AHA stimola l'attività produttiva dei fibroblasti (=> aumento della sintesi di collagene) inducendo un aumento complessivo dello spessore del derma.

E' necessario ricordare però che elevate concentrazioni di AHA, soprattutto se utilizzate a pH non tamponati, inferiori al 3,5, possono comportare effetti di irritazione anche significativi e che la riduzione dello spessore dello strato corneo ad opera degli AHA rende la pelle "più indifesa" nei confronti dell'ambiente esterno e più facilmente penetrabile sia da sostanze attive che da sostanze dannose.

NB: l'assottigliamento dello strato corneo priva la pelle di una delle sue difese nei confronti dei raggi ultravioletti per cui l'utilizzo di prodotti contenenti AHA è consigliato nei mesi invernali, utilizzando comunque filtri durante il giorno.

Sostanze funzionali: ENERGIZZANTI

Creatina

La creatina subisce la fosforilazione enzimatica che la trasforma in fosfocreatina tramite l'enzima creatin kinasi. La fosfocreatina è una molecola "altamente energetica". In seguito al rilascio del suo gruppo fosforico ad opera dell'enzima ATP-sintasi si assiste alla liberazione di una consistente quantità di energia necessaria per la sintesi di un'altra molecola "altamente energetica": ATP.

L'uso della creatina è stato mutuato dalla "tecnologia dello sport" dove l'utilizzo di questa sostanza ha dimostrato un aumento dei livelli di ATP nel muscolo.

L'applicazione topica di creatina contribuisce a incrementare i processi metabolici.

Carnitina

Principalmente la carnitina è un amminoacido che provvede al trasferimento degli acidi grassi attraverso le membrane dei mitocondri, sedi di produzione energetica di tutte le cellule dell'organismo, dove verranno ossidati per produrre energia.

Dal momento che la carnitina favorisce la combustione dei lipidi si pensa possa avere efficacia anche nei confronti della cellulite.

L'applicazione topica contribuisce ad incrementare i processi metabolici con aumento della disponibilità energetica.

La carnitina ha inoltre azione esfoliante e idratante e pare anche protettiva nei confronti delle radiazioni ultraviolette oltre ad incrementare il turnover cellulare.

Isoflavoni con attività ormonosimili

Che la pelle sia "permeabile" agli ormoni è cosa ormai testata. Ne dà prova il fatto che in tutte le terapie sostitutive in età menopausale vengano utilizzati dei cerotti trasdermici necessari per supplire al calo di estrogeni.

In cosmetica gli ormoni non possono essere utilizzati; esistono però delle sostanze con attività ormonosimili (i fitoestrogeni) in grado di mimare gli effetti degli estrogeni veri e propri.

I fitoestrogeni, come per esempio gli isoflavoni della soia, sono in grado, infatti, di competere con i recettori ormonali: ER- α e ER- β .

La *genisteina* e la *daidzeina* sono tra le più conosciute sostanze con attività ormono-simile e sono caratterizzate da una struttura che in qualche modo può ricordare quella di un estrogeno.

Schiarenti Cutanei

Una delle manifestazioni morfologiche legate all' invecchiamento cutaneo sono le macchie cutanee. La maggior parte delle sostanze presenti sul mercato, tra cui *Acido Kojico*, *Arbutina*, *Vitamina C*, *Acido Azelaico ed estratti vegetali*, agiscono inibendo l'enzima tirosinasi.

Diversi *estratti vegetali* vantano attività schiarente tra cui derivati della liquirizia (*Glycyrrhiza glabra*, *Rumex occidentalis*, *Pyracantha fortuneana* ecc.).

Agenti botulino simili

Come è noto l'utilizzo della tossina botulinica è di esclusiva competenza; in campo cosmetico si utilizzano dei peptidi sintetici che mimano l'attività della tossina botulinica e che, seppur con attività molto minore, sono comunque privi di effetti collaterali.

Argireline (nome INCI: **acetyl hexapeptide-3)**

I muscoli si contraggono in seguito all'azione di neurotrasmettitori, il cui rilascio è controllato dal complesso **SNARE** (**S**N**A**p **R**E**c**eptor, dove SNAP è le **Sy**N**a**ptosom**a**l **A**ssociated **P**rotein). Si tratta di un complesso ternario formato dalle proteine VAMP, Syntaxin e SNAP-25 (proteina associata sinaptosomiale). L'acetyl hexapeptide-3, presentando una struttura simile ad una SNAP, interferisce quindi con il complesso SNARE, destabilizzandolo e modula il rilascio dei neurotrasmettitori. In questo modo la contrazione del muscolo viene attenuata prevenendo così la formazione di linee e rughe (la tossina botulinica, invece, si interpone all'interno di questo complesso SNARE, impedendone la formazione).

Derivati proteici in grado di agire sulla contrazione

Nome INCI: **Dipeptide Diaminobutyroyl Benzylamide Diacetate**

Si tratta di un tripeptide sintetico che mima l'azione della Wanglerina-1, peptide trovato nel veleno della vipera templare (*Tropidolaemus wagleri*) che, agendo sulla membrana post-sinaptica, blocca la contrazione muscolare.

Questo tripeptide agisce bloccando i recettori MNACHMR (**M**uscolar **N**icotinic **A**cetyl**C**holine **M**embrane's **R**eceptor): non si ha quindi l'apertura dei canali ionici con la conseguente entrata di Na^+ ed il muscolo quindi, non subendo depolarizzazione e successiva contrazione, rimane rilassato.

LE NUOVE TENDENZE

Anche se le vitamine o gli antiossidanti rimangono principi attivi molto validi e ancora largamente utilizzati nei prodotti per l'invecchiamento, è opportuno sottolineare come si stia sviluppando una significativa ricerca di nuove molecole rivolta a soddisfare in modo più specifico le esigenze del cliente.

Questa nuova tendenza, a cui fanno capo molti nuovi neologismi cosmetici coniati in questi anni dal marketing (riposizionamento, rimpolpare, ridensificante, effetto filler ecc..), trova un razionale scientifico nell'incremento di conoscenze relative alla biochimica della pelle che si è avuto negli ultimi dieci anni e che ha fornito e fornisce continuamente nuove chiavi di intervento [9-11]. In parallelo, nuovi attivi derivano anche dallo sviluppo delle biotecnologie, che ha permesso di ampliare e migliorare le *performance* di attivi di largo impiego, come ad esempio l'acido ialuronico, grazie alla ottimizzazione delle proprietà chimico fisiche.

PEPTIDI RIDENSIFICANTI

Promuovono un miglioramento del tono della pelle agendo sulla sintesi degli elementi della cute che ne garantiscono le proprietà meccaniche e elastiche, in particolare *elastina* e *collagene*.

Possono agire in diversi modi:

- ✓ stimolando direttamente la sintesi di proteine dermiche e del collagene della giunzione dermo-epidermica,
- ✓ promuovendo la sintesi di proteine che garantiscono il mantenimento della struttura terziaria del collagene dermico,
- ✓ controllando gli enzimi responsabili della degradazione delle strutture proteiche.

Inibitori delle metallo proteinasi di membrana MMP: si tratta per lo più di peptidi, estratti da vegetali di natura polifenolica o glicosaminoglicani (il primo inibitore delle MMP utilizzato è stato un glicosaminoglicano estratto dalle pinne degli squali).

I *derivati peptidici* inibiscono l'azione delle metalloproteinasi di matrice offrendosi essi stessi come substrato alle MMP oppure inibendone l'azione.

I *derivati polifenolici* controllano la produzione delle metalloproteinasi o impediscono la trasformazione da forma inattiva a forma attiva.

Nome INCI: **Palmitoyl Tripeptide-3** peptide con azione mimetica alla Trombospondina-1. Le Trombospondine (TSP) sono una famiglia di glicoproteine che vengono secrete all'interno della matrice extracellulare (ECM) e vanno ad interagire con delle importanti molecole bioattive come per esempio il **T**rasforming **G**rowth **E**factor (TGF- β). Il TGF-1 si trova in forma inattiva e viene attivato proteoliticamente dalla Trombospondina-1. Una volta attivato, il TGF- β stimola il fibroblasto a sintetizzare collagene. Il Palmitoyl Tripeptide-3 ha una sequenza: arginina-fenilalanina-lisina che è simile a quella della TSP-1 per cui mima l'azione di quest'ultima

andando ad attivare il TGF- β . Con questo sistema si viene così a sintetizzare un maggior quantitativo di collagene rispetto a quello prodotto normalmente dal meccanismo di sintesi.

Nome INCI: **Acetyl Tetrapeptide**. *Stimola la sintesi di syndecano 1 e del collagene XXVI caratteristico della GDE.*

Nome INCI: **Acetyl Tetrapeptide-9**. Si tratta di un tetrapeptide sintetico (N-Acetyl-L-Glutaminy-L-Aspartyl-L-Valyl-L-Histidine) in grado di stimolare la sintesi dei proteoglicani (lumicani) che giocano un ruolo chiave nell'ancoraggio dei tessuti e di conseguenza la pelle appare più "rimpolpata" e tonica.

I lumicani sono implicati nell'organizzazione delle fibrille di collagene I attorno ai fibroblasti del derma. In presenza di lumicani le fibrille di collagene I si presentano raggruppate assieme, condizione tipica di una pelle giovane. In seguito ad una diminuzione di lumicani le fibrille appaiono invece più sparpagliate, situazione che si riscontra in una pelle invecchiata. Da studi effettuati è risultato, infatti, che la sintesi dei lumicani mostra un chiaro decremento con il trascorrere degli anni.

E' stato dimostrato, però, che per conservare la pelle giovane è importante sia il modo in cui le fibrille di collagene sono organizzate quanto il loro numero.

Un ampio studio ha indicato che i lumicani sono coinvolti sia nella sintesi delle fibrille di collagene sia nell'organizzazione di quest'ultime nelle fibre funzionali, mantenendo un'ottima integrità della matrice extra-cellulare.

I POLIIDROSSIACIDI

Per superare le limitazioni nell'uso a lungo termine di AHA, sono stati recentemente proposti sul mercato alcuni derivati noti come poliidrossiacidi (PHA):

il gluconolattone (poliidrossiacido): ha un'effetto esfoliante più delicato ma è un potente **idratante** per la presenza di 4 gruppi ossidrilici (OH);

l'acido lattobionico (acido gluconico + galattosio): ha azione **antiossidante**, un forte potere igroscopico (8 gruppi ossidrilici) da cui consegue anche un effetto cicatrizzante, ed una azione, non ancora del tutto dimostrata, dovuta al galattosio, sulla sintesi e aggregazione del collagene [12].

ACIDO IALURONICO MICROFRAMMENTATO

Mediante sintesi biotecnologia sono state ottenute diverse tipologie di acido ialuronico ad alto peso molecolare in forma micronizzata. Il vantaggio funzionale delle polveri micronizzate di questa sostanza, consiste nel mantenere inalterata la grande capacità di legare acqua della molecola, che dipende dal peso molecolare, aumentando però la sua capacità di rigonfiamento in acqua, a parità di quantità in peso. Inoltre, le particelle micronizzate, date le loro dimensioni ridotte, possono inserirsi anche nelle piccole rughe e rigonfiandosi dare un effetto di

riempimento, che rende la pelle più liscia ed uniforme, ed esercitare contemporaneamente la tipica azione protettiva ed eutrofica per la cute, caratteristica dell'acido ialuronico.

ATTIVI DI SUPERFICIE o ad EFFETTO IMMEDIATO

Il sogno di ogni consumatore è di poter disporre di un cosmetico anti aging che dia effetti visibili e molto marcati in tempi brevissimi, meglio se alla prima applicazione!

Per soddisfare questa esigenza, già da alcuni anni (ma la tendenza si sta allargando...), accanto ai classici attivi di profondità, si prevede l'impiego di agenti di superficie in grado di modificare immediatamente l'aspetto visibile della cute e della profondità delle rughe.

In questa categoria di attivi ad effetto immediato troviamo alcune delle molecole già menzionate come: gli AHA e i poliidrossiacidi per il loro effetto levigante, l'acido ialuronico ed in generale i biopolimeri che con il loro effetto "lifting" sono in grado di uniformare il microrilievo cutaneo e migliorare la luminosità, sostanze schiarenti di nuova generazione, che non interferiscono con la produzione di melanina come i classici depigmentanti, ma conferiscono luminosità alla cute. Creano infatti una sorta di "mascheramento" delle imperfezioni in analogia a quanto è possibile realizzare con l'utilizzo delle polveri riempitive nel caso delle piccole rughe, con quella che viene definita tecnicamente **tecnologia "SOFT FOCUS"**.

Questa tecnologia si basa sull'uso di pigmenti micronizzati di ossido di titanio e silica (utilizzati anche per il make-up) che per le loro particolari dimensioni riescono ad entrare all'interno della ruga. In questo modo, agendo da "riempitivi", riescono a riflettere in modo naturale la luce e ad illuminare anche le parti profonde della ruga venendo così a mascherare le zone d'ombra che si formano all'interno del solco stesso.

La tecnologia soft focus quindi dona luminosità mentre minimizza la profondità della ruga senza eliminarla.

Il vantaggio applicativo della tecnologia soft focus, e più in generale di tutti i cosiddetti attivi di superficie, è la soddisfazione immediata del cliente e la sua fidelizzazione al prodotto. Essi favoriscono l'utilizzo continuativo del prodotto cosmetico per il tempo necessario perché gli attivi di profondità in esso contenuti possano esplicare la loro azione.

E' necessario, infatti, ricordare che i test di valutazione di efficacia degli attivi di profondità richiedono in media applicazioni ripetute per 8-12 settimane.

LE FORME TECNICHE

Le forme tecniche alla base della formulazione dei cosmetici anti age comprendono tutte le tradizionali tipologie che sono normalmente utilizzate nei prodotti *skin care* viso e corpo, sia di tipo monofasico (gel idrofili) che multifasico (emulsioni acqua in olio e olio in acqua o emulsioni-gel) [13].

Ciascuna delle quattro tipologie di maggiore impiego presenta **specifiche caratteristiche applicative e funzionali** che possono essere così schematizzate:

Emulsione O/A	Emulsione A/O	Emulsione-gel	Gel
++ idratazione	+ idratazione	++ idratazione	+++ idratazione
++ spalmabilità	++ spalmabilità	+++ spalmabilità	+++ spalmabilità
++ emollienza	+++ emollienza	++ emollienza	+ emollienza
++ gradevolezza	+ gradevolezza	+++ gradevolezza	+++ gradevolezza
++ occlusività	+++ occlusività	+ occlusività	+ occlusività

Classificare un prodotto anti age limitandosi alla classe di appartenenza della sua struttura tecnologica appare però troppo riduttivo. In questo specifico segmento di mercato, infatti, il grado di innovazione tecnologica è molto elevato e quindi le classiche forme tecniche, sopra menzionate, sono in realtà declinate in una serie infinita di sfumature e tonalità. Variano infatti le percentuali relative dei componenti (in particolare fase oleosa e polimeri), creando un ventaglio di “sottotipologie” davvero complesso, difficile da comprendere talvolta anche per gli addetti ai lavori!

Un ulteriore contributo alla complessità del quadro che stiamo trattando, risiede nel fatto che, accanto alla creme di uso quotidiano, vengono spesso proposti *trattamenti concentrati*, denominati anche **sieri**, da utilizzare, per periodi limitati di tempo, due o tre volte l'anno, a completamento dell'azione della crema stessa. Questi di norma contengono gli stessi attivi del prodotto base di riferimento, ma in concentrazioni superiori. Le forme tecniche che costituiscono i sieri sono prevalentemente i gel e le emulsioni gel, ma in alcuni casi è possibile trovare anche emulsioni O/A e A/O.

Per questi motivi, la semplice identificazione della tipologia di veicolo di un prodotto non rappresenta di per sé una vera discriminante che ci permetta di classificare in modo ordinato i prodotti anti age.

Un criterio più efficace su cui basare il proprio consiglio, si appoggia sulla complementarietà del ruolo che la forma tecnica riveste rispetto agli attivi scelti.

Per il successo di un prodotto anti aging è, infatti, di fondamentale importanza che la **forma tecnica** sia coerente con la **specificazione azione del prodotto**, o per meglio dire che essa

trasmetta un messaggio funzionale ben definito in linea con gli attivi presenti e con il tipo di azione promessa dal prodotto stesso.

Per questo formulazioni leggere (cosmeticamente più gradevoli) rappresentate per esempio da gel idrofili, creme (O/A) o emulsioni-gel verranno utilizzate per una clientela giovane le cui esigenze di azione anti age sono ancora limitate.

Le emulsioni-gel rappresentano, infatti, il veicolo più diffuso delle creme trattamento quotidiano per pelli giovani (20-40 anni).

Sono sistemi bifasici di tipo O/A caratterizzati da emulsionanti polimerici e da un medio-basso contenuto di oli che si spalmano e si assorbono molto velocemente lasciando sulla pelle una sensazione piacevole, poco untuosa con effetto lisciante.

I prodotti per una pelle matura devono invece trasmettere corposità e ricchezza di prodotto che meglio corrispondono alle esigenze della pelle invecchiata. Ecco quindi che le forme tecniche di elezione per la fascia di età più elevata (over 60) sono le classiche emulsioni O/A o A/O specifiche per giorno e per notte alla cui “finalità” anti age, si associano anche proprietà nutritive, emollienti, idratanti e lenitive.

In questo modo il prodotto risponde anche alle esigenze di pelle secca e molto secca, tipiche di questa fascia di età, soprattutto quelle che contengono oli vegetali ricchi di lipidi nutritivi o lipidi epidermici quali ceramici, colesterolo e acidi grassi liberi.

In realtà, le **emulsioni O/A**, formulazioni cosmeticamente più gradevoli, sono molto più numerose rispetto alle **emulsioni A/O**, che pur avendo un potere nutriente maggiore, possono risultare meno gradevoli e di conseguenza vengono impiegate preferibilmente per creme da notte.

I *trattamenti concentrati*, che promettono una azione anti age molto “spinta” al punto che spesso le loro denominazioni richiamano i trattamenti chirurgici (siero lifting, trattamento effetto filler ecc.), tendono a trasmettere questa sensazione di funzionalità attraverso l’impiego di formulazioni molto semplici, quasi a voler lasciare spazio alla elevata concentrazione di attivo che di norma viene utilizzata!

Alla base di questi prodotti troviamo sistemi monofasici di tipo gelificato e le emulsioni-gel fluide caratterizzate da texture molto leggere e innovative.

Entrambe queste tipologie di veicolo modulano il rilascio degli attivi e consentono di avvertire, subito dopo l’utilizzo del prodotto, la massima percezione dell’efficacia, grazie all’effetto lifting e all’azione levigante svolta dai polimeri che li costituiscono. Inoltre la struttura polimerica permette di ottenere sistemi a bassissima viscosità e grande stendibilità, senza che vi siano problemi di stabilità del prodotto.

In conclusione possiamo dire che la tendenza della moderna formulazione anti age è fortemente rivolta alla ricerca di *texture* innovative e di quegli effetti immediati di superficie che proprio il veicolo può dare alla pelle (effetto lifting, effetto filler, microrilievo levigato, effetti di luce ...).

Le materie prime più interessanti in questo senso sono sicuramente quelle di natura polimerica, su cui è principalmente focalizzata la ricerca tecnologica di questo settore.

ASPETTI NORMATIVI E MERCEOLOGICI

In Italia la normativa dei cosmetici è regolamentata dalla Legge n. **713 dell'11 ottobre 1986** che disciplina l'intero settore e che recepisce integralmente la Direttiva della Comunità Europea n. 76/768 del 27 luglio 1976 che ad oggi ha subito numerose **modifiche e integrazioni**.

L'**Articolo 1, comma 1 e 2, della legge 713** definisce chiaramente il prodotto cosmetico e la sua finalità, nettamente distinta dal prodotto farmaceutico ad azione topica.

1. "Si intendono per prodotti cosmetici le sostanze e le preparazioni, diverse dai medicinali, destinate ad essere applicate sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose allo scopo, esclusivo o prevalente, di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, correggere gli odori corporei, proteggerli o mantenerli in buono stato".
2. I prodotti cosmetici non hanno finalità terapeutica e non possono vantare attività terapeutiche.

Ciò che contraddistingue il cosmetico, da un punto di vista normativo, è la sua **sicurezza di impiego**, punto centrale attorno a cui si sviluppa tutta la regolamentazione europea dei cosmetici (Art. 2 della Direttiva Europea prevede che i prodotti cosmetici immessi sul mercato, all'interno della Comunità, "non debbano causare danni alla salute umana quando applicati in normali o ragionevolmente prevedibili condizioni d'uso"), mentre la valutazione dell'efficacia del cosmetico appare molto poco importante per il legislatore.

A tutela del consumatore e al fine di evitare il dilagare delle cosiddette "pubblicità ingannevoli" la legge prevede che nel dossier del prodotto, a disposizione dell'autorità sanitaria, siano riportati i protocolli di valutazione eseguiti ed i relativi dati scientifici ottenuti, qualora il cosmetico vanti una efficacia specifica ulteriore rispetto alla categoria di appartenenza. Consideriamo, ad esempio, il caso di un cosmetico anti aging alla vitamina A: se il produttore si limita a dichiarare CREMA ANTIINVECCHIAMENTO ALLA VITAMINA A, non avrà bisogno per legge di produrre nel dossier alcun test di efficacia, poiché la Vitamina A è un ingrediente la cui attività anti aging è ampiamente documentata dalla letteratura scientifica. Sarà sufficiente fare riferimento, nel dossier del prodotto, alla bibliografia specifica (tipo di principio attivo e dosi utilizzate).

Se invece il produttore dichiara che la CREMA ANTIINVECCHIAMENTO ALLA VITAMINA A riduce del 30% la profondità delle rughe in due settimane, secondo la legge nel dossier devono essere contenute le prove scientifiche di tale affermazione. Il test e la procedura da utilizzare non sono rigidamente codificate dalla normativa, anche se esiste una commissione europea di esperti che ha studiato e valutato le metodiche oggi disponibili (EEMCO linee guida per la valutazione dei prodotti cosmetici), indicando anche tra esse le più affidabili.

Accanto alle valutazioni di tipo strumentale (*ad es.* profilometria, replica cutanea, test di elasticità ecc.) che misurano il solo effetto biologico indotto dal cosmetico, una grande importanza per le aziende rivestono i cosiddetti test d'uso, che misurano di fatto l'efficacia percepita del prodotto ed il grado di soddisfazione di coloro che lo utilizzano. I test d'uso, se eseguiti su un ampio numero di soggetti, possono dare una reale valutazione dell'efficacia del cosmetico e delle sue potenzialità di successo, perché tengono conto sia dell'aspetto funzionale (forma tecnica, attivi) che di quello sensoriale (profumazione, packaging, aspetto visivo del prodotto, *texture* durante e dopo l'applicazione).

I nuovi cosmetici anti aging, con il loro bagaglio di test scientifici ed azioni garantite, tendono a sottolineare molto la possibilità di risultati mirabolanti, quasi a voler rincorrere gli effetti della chirurgia plastica. E' stato coniato anche un nuovo termine merceologico "cosmeceutico", intendendo con tale termine un prodotto cosmetico che però prevede azioni "curative" specifiche e quindi da considerarsi più attivo.

Poiché la normativa italiana, fra le azioni previste e riconosciute, non prevede alcuna funzione "curativa" del cosmetico (azione esclusiva del farmaco) il termine è legalmente improprio, ma non vi è dubbio che oggi nel mercato esista questa nuova nicchia. Questa ha molto successo sia tra i dermatologi che tra quei clienti che, per loro sensibilità personale o per esigenze di pelle, prediligono l'uso di cosmetici con un'immagine più funzionale e sicura e meno sensoriale. E' bene tener presente, però, che se ricercando una maggiore efficacia si aumentano in modo significativo le concentrazioni di un determinato attivo o si utilizzano principi attivi di cui sono note controindicazioni di impiego, diventa più facile che si manifestino alcuni **effetti indesiderati**, soprattutto in caso di pelli sensibili o soggetti al limite con la patologia.

I prodotti con elevate concentrazioni di AHA ad effetto **peeling**, per esempio, per la loro azione esfoliante possono risultare irritanti ed è necessario utilizzarli in modo corretto e con la frequenza indicata, per evitare l'insorgere di infiammazioni anche gravi. Ad esempio, la **Retinaldeide**, che tra i derivati della Vitamina A utilizzabili in cosmetica è sicuramente il più attivo, può essere impiegata nella crema solo ad una concentrazione massima dello 0,05% (Allegato III), ed in etichetta viene di norma consigliato di verificare se il prodotto risulta irritante per la pelle prima di utilizzarlo.

E' quindi buona regola, anche per il Farmacista, prima di consigliare un prodotto "a funzionalità molto spinta", considerare in modo adeguato il tipo di pelle del cliente e la sua reattività.

Un altro esempio di attivi in cui potrebbe essere necessario alzare il livello di attenzione riguarda i **fitoestrogeni**, sostanze con "attività ormonosimile", che vengono estratte dalle piante medicinali e sono capaci di interagire con i recettori per gli estrogeni. Attualmente le conoscenze sui rischi connessi all'uso prolungato di alte dosi di **fitoestrogeni** per via topica, soprattutto per quanto riguarda il rischio di tromboembolismo e di neoplasie a carico della mammella e dell'endometrio, sono ancora insufficienti ed il rapporto rischio/beneficio di queste sostanze non è stato ancora adeguatamente stabilito.

E' però sicuramente necessario valutarne la concentrazione d'impiego nel prodotto e adottare criteri di prudenza, per quelle tipologie di persone considerate maggiormente a rischio, a cui viene sconsigliata la terapia ormonale sostitutiva.

Nella discussione *cosmetico verso cosmeceutico*, non ci sono al momento né vincitori né vinti: non esiste una categoria di prodotti cosmetici migliore di un'altra, ma solo il cosmetico più adatto alla persona che lo deve utilizzare, ovvero il prodotto che ne riesce a soddisfare, sia le esigenze proprie di pelle, che le aspettative sensoriali e personali, nel senso più ampio del termine.

Nel caso dei cosmetici *anti aging*, per esempio, il fattore prezzo gioca spesso un ruolo molto importante nella scelta del prodotto: per alcune persone è, infatti, indispensabile che un prodotto antinvecchiamento costi moltissimo, perché il prezzo elevato rappresenta il segno tangibile della sua funzionalità, anche se da un punto di vista scientifico la correlazione prezzo=valore non è affatto dimostrata, per non dire che esistono sul mercato anche prodotti molto costosi di bassa qualità.

Il ruolo professionale del Farmacista si gioca anche e soprattutto nel saper consigliare, al proprio cliente, il prodotto di qualità che meglio soddisfi le sue aspettative e al prezzo più congruo.

IL CONSIGLIO DERMOCOSMETICO IN FARMACIA

Il prodotto cosmetico anti aging può essere considerato di fatto un prodotto *idratante/nutriente* funzionalizzato *con attivi specifici* e di conseguenza è molto importante per il suo consiglio tenere in considerazione il tipo di pelle del cliente (secca, molto secca, grassa, mista o normale) e le sue esigenze in termini di idratazione.

Se consideriamo i cambiamenti della pelle con l'avanzare dell'età, ci rendiamo conto che nella **fascia 20-30 anni** l'esigenza primaria è quella di mantenere la pelle ben idratata e nutrita, senza appesantirla: il prodotto anti aging ideale per questa fascia di età è quindi un prodotto idratante, indicato per pelli giovani, arricchito con l'azione di principi attivi ad azione preventiva, come i filtri solari e antiossidanti, o attivi che migliorano la luminosità della cute, come la vitamina C.

Nella **fascia 30-45** cominciano a comparire le prime rughe di espressione e quindi è necessario abbinare ad una base idratante, molto ricca di biopolimeri, oltre che attivi idratanti ed emollienti anche degli attivi "curativi" la cui azione sia mirata a produrre collagene, a ridurre le contrazioni muscolari e a migliorare la densità del tessuto.

Nella **fascia più alta di età**, che comprende l'età della menopausa e oltre, possiamo dire che crescono in parallelo sia le esigenze di nutrimento della pelle che la necessità di contrastare gli effetti del tempo. Anche persone che hanno sempre avuto la pelle normale trovano grande soddisfazione nell'utilizzo di creme ricche e nutrienti in cui sono veicolati attivi ridensificanti, oli vegetali ricchi di acidi grassi insaturi, ceramidi e sostanze che contrastano la mancanza del sostegno ormonale.

Nel consigliare un cosmetico *anti aging* il Farmacista non deve quindi considerare solo gli attivi che lo caratterizzano, ma deve valutare la forma tecnica utilizzata e la qualità/ quantità degli emollienti presenti. L'età infatti non può essere l'unico criterio su cui muoversi: se una cliente pur essendo giovane ha una pelle molto secca, necessiterà di un cosmetico anti aging con spiccate caratteristiche di nutrizione, e analogamente, una quarantenne, con una pelle a bassa esigenza di idratazione, potrà trovare maggiore soddisfazione da un cosmetico anti aging caratterizzato da una texture molto leggera, caratteristica dei prodotti per pelli giovani. Le caratteristiche sensoriali del cosmetico in generale e le sue proprietà di stesura (la cosiddetta *texture*) condizionano moltissimo l'accettazione del prodotto. E' quindi altamente consigliabile far provare sempre al cliente il prodotto, attraverso l'uso di campioncini o con l'ausilio di tester in farmacia: in questo modo il Farmacista può instaurare un dialogo costruttivo con il cliente e meglio comprendere le sue esigenze e aspettative.

Molto importante è anche educare il cliente ad accettare che, con il passare del tempo, crescono le esigenze della pelle e che tali esigenze non possono essere soddisfatte utilizzando un solo prodotto. L'uso di un trattamento intensivo abbinato alla crema anti aging rappresenta un sicuro elemento di successo dell'azione cosmetica anti-invecchiamento a partire dai 35-40

anni di età. Per le pelli più giovani o poco esigenti, il siero può sostituire la crema giorno, soprattutto nei periodi estivi, mentre la crema ad uso quotidiano può essere usata come crema notte, mentre per le età più avanzate o le pelli più esigenti è bene utilizzare entrambi i prodotti, al mattino e alla sera, in sequenza.

Una particolare attenzione deve essere rivolta anche al tipo di detergente utilizzato: il classico sapone o il detergente sintetico di uso comune diventa eccessivamente sgrassante con il passare dell'età.....meglio utilizzare un latte detergente o una crema detergente a risciacquo o i più moderni detergenti polimerici delicati in forma gelificata.

Questo prodotto è davvero efficace?

Quando si tratta di cosmetici anti aging 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 anti aging secondo un approccio "farmaceutico", mirato alla valutazione dei soli effetti biologici ed infatti anche il marketing spesso utilizza questa stessa leva per promuovere il prodotto.

Il prodotto anti aging 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; è preferibile dare una "non risposta" a questa domanda, per esempio facendo a nostra volta una domanda al cliente chiedendogli che cosa lui/lei si aspetta da un cosmetico anti aging... un modo elegante per superare l'*empasse* e cominciare un dialogo costruttivo per il consiglio alla vendita!

Se uso il siero non devo usare anche la crema vero?

Siero e crema trattamento sono prodotti complementari da utilizzare in abbinamento, mattina e sera; può essere consigliato durante l'estate, con il clima caldo, usare il siero di giorno (se non contiene attivi fotosensibilizzanti) e la crema di notte.

Posso usare gli integratori antinvecchiamento al posto della crema?

Gli Integratori nutrizionali per la pelle (i cosiddetti nutricosmetici) sono un valido aiuto all'azione antiinvecchiamento, se utilizzati insieme ai prodotti cosmetici topici ma non hanno la medesima funzionalità. Essi contengono gli stessi attivi presenti nei prodotti topici che si distribuiscono, in parte, anche nel distretto cutaneo, ma la loro azione non è mirata al sito bersaglio, come invece nel caso dei prodotti cosmetici. Inoltre i nutricosmetici sono in grado di dare solo effetti biologici, ma non garantiscono il nutrimento e l'idratazione indispensabili alla cura della pelle. E' quindi consigliabile abbinare al cosmetico un integratore alimentare specifico, in particolare dopo i 40 anni.

Quando devo cominciare ad usare un cosmetico anti aging?

Prevenire è meglio che curare...quindi è bene non aspettare che i segni dell'invecchiamento siano visibili!

La fascia di età consigliata per iniziare è quella tra i 30 e i 35 anni, soprattutto se il soggetto è abituato a prendere molto sole o a fare spesso lampade solari! Evidentemente la crema da consigliare, data la giovane età, sarà una crema caratterizzata da una texture leggera, ricca di attivi idratanti, leviganti e che migliorino la luminosità della cute (per es. acido ialuronico, acido lattobionico, retinolo, vitamina C ecc.).

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

E' assai frequente che creme da giorno anti age contengano filtri solari per prevenire gli effetti negativi delle radiazioni ultraviolette sulla cute (*photoaging*) causati in particolare dai raggi UVA (meno energetici ma più penetranti). Per coniugare buoni livelli protettivi e dermocompatibilità molte aziende prediligono l'impiego di filtri fisici (Biossido di Titanio e Ossido di Zinco) o dei nuovi filtri polimerici ad ampio spettro (es. *Tinosorb*) che, non penetrando nella cute, presentano un miglior profilo di sicurezza nell'uso quotidiano.

Per il contorno occhi servono creme specifiche o si possono usare le normali creme viso?

Le creme contorno occhi sono formulate tenendo conto che la zona del contorno occhi presenta una cute molto più sottile e permeabile rispetto al resto del viso e che, per tale motivo, il legislatore raccomanda una maggiore attenzione ai livelli di sicurezza nella formulazione dei prodotti destinati alla applicazione peri-oculare. E' bene quindi consigliare alle clienti di non applicare la normale crema viso in questa zona, ma di 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 picchiettare") per favorire il permanere del prodotto nel punto di applicazione, limitando, così, anche il possibile contatto accidentale con la congiuntiva oculare.

Usare un prodotto anti age adatto ad una fascia di età più avanzata può essere controproducente?

No, ma ovviamente il nostro obiettivo deve essere quello di consigliare il prodotto più adatto al nostro cliente! Non ci sono problemi di "incompatibilità" o di "assuefazione" agli attivi anti age contenuti nei prodotti, ma bisogna ricordare che i prodotti destinati alla fascia di età più avanzata sono di norma più nutrienti e hanno spesso texture più corpose.

Solo se la pelle mostra già problemi di secchezza e richiede un trattamento di nutrizione profonda possiamo tranquillamente consigliare, per esempio come trattamento notte, un

prodotto teoricamente destinato ad una fascia di età più avanzata. Ricordiamoci che il parametro su cui basare il nostro consiglio sono le reali necessità della pelle piuttosto che l'età anagrafica e che i campioni da provare a casa, per qualche giorno, possono essere di grande aiuto per capire le esigenze reali del cliente!

Principi attivi come il coenzima Q sono cosmetologicamente validi?

Assolutamente sì! Il Coenzima Q₁₀ o Ubichinone è una molecola utilizzata da molti anni (tra i primi ad usarlo il marchio Nivea nella grande distribuzione) per le sue ben documentate proprietà antiossidanti e energizzanti.

Le problematiche di stabilità, dovute alla sua elevata reattività chimica, tendono a favorirne l'utilizzo in prodotti di formulazione semplificata con caratteristiche più "farmaceutiche" e meno "cosmetiche" o in integratori alimentari; inoltre, il fatto di essere un antiossidante, conosciuto e utilizzato da molto tempo, limita sicuramente l'interesse del marketing cosmetico che predilige proporre sempre "nuove" molecole (tra gli antiossidanti oggi sono molto più *appealing* l'Acido Lipoico o il Ferulico...).

Per me ormai non c'è più nulla da fare ... sono troppo vecchia!

Queste cose si dicono ma non si pensano, soprattutto oggi che le aspettative di vita sono molto alte e che molte persone anziane conducono una vita molto attiva. Non a caso in profumeria e nella grande distribuzione esistono cosmetici specifici per la fascia over 60, pubblicizzate da *testimonial* molto famose.

In Farmacia questo segmento è ancora relativamente poco visibile e spesso le nostre clienti sono meno propense ad investire in quella che può sembrare "una causa persa".

La pelle anziana invece ha più delle altre bisogno di cure specifiche: consigliare una crema anti aging ad azione nutriente (ad es. ricca di lipidi epidermici e/o di lipidi vegetali) potrà sicuramente soddisfare le esigenze di idratazione e nutrimento, indispensabili per mantenere in buono stato la cute. Il tempo non tornerà indietro, ma il giusto grado di *comfort* alla pelle è importante a qualsiasi età!

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 crema cosmetica, per quanto miracolosa, possa costare 350€?*) e la fiducia che riponiamo nell'azienda produttrice. Una azienda seria mette in primo piano il dialogo con il Farmacista e risponde volentieri a tutti i suoi quesiti, perché proprio su questo rapporto di fiducia si fonda il suo successo commerciale.

Che differenza c'è tra formulazioni di prodotti presenti nella grande distribuzione e farmacia es. L'Oreal / Vichy / Nivea / Eucerin?

Il prodotto della grande distribuzione è pensato per un cliente “pragmatico” che desidera qualità ed efficacia ad un prezzo conveniente, poco attento ai dettagli (confezione, profumo, texture ecc.), che preferisce “servirsi” da solo senza intermediari, disposto a cambiare spesso prodotto, soprattutto se c'è una convenienza economica (es. offerta sconto).

Il cliente che si rivolge alla Farmacia è alla ricerca di qualcosa di più, è più esigente e attento ... vuole un prodotto efficace e gradevole, ma che sia anche sicuro per la pelle e per fare questo si rivolge al Farmacista per un consiglio.

La fiducia nel Farmacista è la leva principale su cui si basa l'acquisto e quindi è disposto a spendere anche un po' di più e tende a rimanere fedele a quel prodotto per lungo tempo.

La formulazione dei cosmetici della linea di Farmacia deve essere quindi molto più curata e mirata a soddisfare le esigenze specifiche del cliente, ma anche quelle del Farmacista che si pone di fatto come garante di una “qualità dermatologica” (assenza di allergeni, basso uso di conservanti o assenza degli stessi, innovazione tecnologica delle materie prime e dei veicoli ecc. ecc.) che sia ben coniugata con la funzionalità e la gradevolezza sensoriale del cosmetico (un esempio eclatante lo si ha quando si confrontano i prodotti solari venduti nella grande distribuzione o in Farmacia!).

In altre parole possiamo dire che la differenza principale tra la linea di grande distribuzione e quella di Farmacia prodotta dalla stessa azienda (es: L'Oreal vs Vichy o Nivea vs Eucerin) non risiede tanto nelle materie prime utilizzate ma è riconducibile, piuttosto, alla cura con cui il prodotto viene formulato e al tipo di cliente da soddisfare: nel primo caso sarà il consumatore finale, ma nel secondo l'interlocutore principale è il Farmacista!

Guida alla lettura 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 ecc.).
- ✓ 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 ecc.).

e quali ingredienti possono invece rappresentare:

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

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.

- Ricordiamo che la denominazione degli ingredienti segue la Nomenclatura INCI (International Nomenclature Cosmetic Ingredients) che è stata scelta come “linguaggio comune” dalle associazioni di industrie europee e americane (Colipa e CTFA).
- Come avviene per tutti i linguaggi, anche in questo caso esiste un dizionario ufficiale il cui uso permette di aumentare il proprio livello di conoscenza dei prodotti.
- In etichetta gli ingredienti vengono riportati in ordine quantitativo decrescente fino all'1% in peso. Al di sotto di questa percentuale gli ingredienti sono riportati in ordine sparso.
- I derivati vegetali sono denominati con il nome botanico della pianta (sistema internazionale di Linnè) con indicazione specifica della parte da cui è stata ottenuta.
- Gli ingredienti comuni che non hanno un nome scientifico standard sono riportati con la denominazione latina (Aqua, Paraffinum liquidum).
- Il profumo viene indicato con il termine generico PARFUM, (la fragranza con il termine AROMA), ma se è presente uno dei 26 allergeni esso risulta inserito nella lista degli ingredienti.
- I coloranti vengono riportati secondo il **Color Index Number**.

Ricordiamo inoltre che la legislazione prevede la possibilità di omettere un ingrediente per il quale sia stata chiesta dall'azienda la clausola di riservatezza, a tutela del segreto industriale. Se il prodotto non riporta la data di scadenza, è obbligatoria in etichetta la presenza del simbolo **PAO (Period After Opening)** che indica per quanto tempo dopo l'apertura (espresso in mesi) l'utilizzo del cosmetico può essere considerato sicuro.

N.B. L'analisi di ciascun prodotto è stata condotta nel modo più impersonale possibile, cercando la massima oggettività di valutazione; essendo consapevoli che la sola lettura dei dati riportati in etichetta (lista degli ingredienti + informazioni della casa produttrice) può non essere sufficiente a interpretare correttamente il prodotto, si invitano le aziende produttrici a segnalare eventuali imprecisioni o carenze riscontrate.

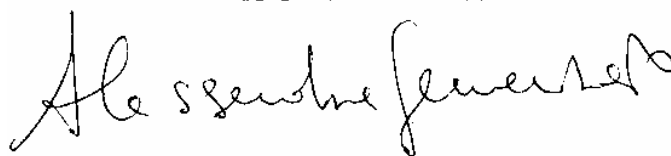
Questo lavoro è stato realizzato con la consulenza di

Dott.ssa Alessandra Semenzato - Docente di Chimica dei prodotti cosmetici, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Padova.

Un ringraziamento alla **Dott.ssa Antonella De Lazzari** per la sua collaborazione al progetto.

Coordinamento scientifico a cura di Unifarm S.p.A.

UNIVERSITA' DI PADOVA
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Via Marzolo n° 5
35131 PADOVA - ITALY

A handwritten signature in black ink, reading "Alessandra Semenzato". The signature is written in a cursive, flowing style.

BIBLIOGRAFIA

1. Caputo R., Monti M., *Manuale di dermocosmetologia medica*, Raffaello Cortina, Milano, 1995
2. Terranova Ferdinando, *Fisiopatologia dell'idratazione cutanea*, Tecniche Nuove, Milano, 2006
3. Waller Jeanette M. and Maibach Howard I., *Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, pH, thickness and ultrasound echogenicity*, Skin Research and Technology 11, 2005, pp. 221-235
4. Waller Jeanette M. and Maibach Howard I., *Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water and lipid content and structure*, Skin Research and Technology 12, 2006, pp. 145-154
5. Borellini Umberto, - *Aging e Anti aging – Cosmetologia*, Ala editrice, 2002
6. Galimberti Damiano, *L'anti aging – Giovani più a lungo*, Xenia Edizioni, 2004
7. Kyriazis Marios, *La medicina antinvecchiamento*, Red Edizioni, 2007
8. Kosmadaki M.G., Gilchrest B.A., *The role of telomeres in skin aging/photoaging*, Micron 35, 2004, pp. 155-159
9. McEwan Paul A., Scott Paul G., Bishop Paul N., Bella Jordi, *Structural correlations in the family of small leucine-rich repeat proteins and proteoglycans*, Journal of Structural Biology 155, 2006, pp. 294-305
10. Roughley P.J., *The structure and function of cartilage proteoglycans*, European Cells and Materials Vol. 12, 2006, pp. 92-101
11. Yeqing Geng, David McQuillan, Peter J. Roughley, *SLRP interaction can protect collagen fibrils from cleavage by collagenases*, Matrix Biology 25, 2006, pp. 484-491
12. Green Barbara A., Ph. R., Wildnauer Richard H., Ph. D., Edison Breda L., *Lactobionic Acid – a Novel Polyhydroxy Bionic Acid for Skincare*, NeoStrata Company, Inc., Princeton, NJ, USA
13. Prevedello Mauro, *Cosmetologia*, Tecniche Nuove, Milano, 2005

Finito di stampare
Febbraio 2009