



Formulato a base di Ratania, Serenoa e Cucurbita*

Per l'acne vulgaris

Parole chiave
Krameria triandra
Serenoa serrulata
Cucurbita pepo
 5-alfa-reduttasi
 Acne

**Francesco Di Pierro¹, Massimo Biondi², Nicola Zerbinati³,
 Valeria Dazio⁴, Giada Maramaldi⁵**

¹ Direzione Scientifica, Velleja Research – Pontenure (PC)

² Dipartimento di Dermatologia, ASL - Piacenza

³ Dipartimento di Dermatologia - Università di Varese

⁴ Responsabile R&D, Reparto Cosmetico, Humana Pharma International - Milano

⁵ Direzione Cosmetica, Indena - Milano

f.dipierro@vellejaresearch.com

INTRODUZIONE

Acne volgare

Il termine 'acne' è dovuto a un errore di trascrizione dal greco: un *ni* al posto di un *mi* nella parola *akmè*, che significa punta, nel senso del più alto grado di qualcosa, e anche fiore; l'acne, come l'esantema, è infatti una 'fioritura' (1).

L'acne si definisce 'volgare' in quanto disturbo straordinariamente comune, largamente diffuso nella popolazione, nel *vulgus*. In effetti ci sono tipologie di acne diverse da quella 'volgare', anche nota come giovanile, e più rare, a eziopatogenesi definita: l'acne neonatale, l'acne da farmaci, l'acne da cortisone, l'acne da alogeni. Da un punto di vista dermatologico l'acne è una patologia autolimitata del follicolo pilo-sebaceo, che comporta difficoltà nella fuoriuscita del sebo, il suo conseguente accumulo nella ghiandola, la flogosi dermo-epidermica che l'accumulo provoca ed, eventualmente, la sua ascessualizzazione. L'acne è quindi una dermatosi infiammatoria del follicolo pilo-sebaceo e del tessuto perifollicolare.

Si localizza soprattutto al volto, alle spalle e al torace ed è caratterizzata dalla presenza di comedoni, papule, pustole o cisti, con esiti talvolta cicatriziali e possibili riacutizzazioni (2). Compare nel 50-60% dei casi prevalentemente nell'adolescenza, ma si può osservare anche nell'adulto come prima manifestazione o come 'riaccensione' di un'acne preesistente. Il disturbo è particolarmente frequente: secondo vari Autori l'acne rappresenta fino al 4-8% di tutte le dermatosi. In Italia la manifestazione acneica riguarda il 30-40% della popolazione tra i 15 e i

20 anni, mentre nella popolazione quarantenne le manifestazioni cliniche si riducono all'1% dei casi negli uomini e al 5% dei casi nelle donne (3).

Eziologia e sviluppo dell'acne

Le cause dell'acne volgare non sono del tutto note. Alcuni fattori però sembrano svolgere un ruolo assolutamente fondamentale nel suo sviluppo. Tra questi l'ipercheratinizzazione del dotto pilo-sebaceo, le variazioni quali-quantitative del sebo, la flora microbica presente, l'aumentata produzione di androgeni e la sensibilità periferica a questi ultimi. L'alterazione più precoce che si manifesta nell'acne è un'eccessiva cheratinizzazione del canale infundibolare responsabile della formazione di comedoni per la presenza di un 'tappo' corneo che blocca l'apertura del follicolo impedendo l'eliminazione del sebo (4).

Le cause dell'ipercheratinizzazione del dotto pilo-sebaceo non sono chiare. Alcuni studi riportano come tale manifestazione sia mediata dagli androgeni; altri Autori parlano di un effetto irritante svolto dai lipidi del sebo; probabilmente vi contribuisce anche una modificazione costituzionale della sostanza cementante e una carenza di enzimi litici endogeni che normalmente favoriscono la dissociazione cellulare.

Il sebo ha comunque una grande importanza nella patogenesi dell'acne. I pazienti affetti da

***Seretop G** sviluppato da *Velleja Research* (Pontenure, PC), prodotto da *Humana Pharma* (MI) e distribuito da *PharmExtracta* (Pontenure, PC).

acne producono una quantità di sebo maggiore rispetto alla popolazione sana e la gravità delle loro manifestazioni cliniche è spesso correlata all'aumentata quantità di sebo. Il sebo è infatti comedogenico e causa infiammazione quando viene iniettato nella cute. La comparsa dell'acne nel periodo neonatale avviene per esempio solo quando le ghiandole sebacee sono ben sviluppate. Inoltre l'acne compare alla pubertà in quanto, proprio in quel periodo, si sviluppano tali ghiandole. Infine, l'acne può essere effettivamente controllata dagli estrogeni o dai raggi X a causa probabilmente dell'attività inibitoria di questi sulle ghiandole sebacee stesse (5).

Nella patogenesi dell'acne sembra comunque giocare un ruolo importante non solo l'aumentata quantità di sebo ma anche la sua composizione. Esistono infatti acidi grassi comedogenici e acidi grassi non comedogenici. I dati però sulla comedogenicità di alcuni acidi grassi, piuttosto che di altri, meritano ulteriori conferme.

Batteri e acne

Un coinvolgimento batterico nella manifestazione acneica appare oggi certo. Il *Propionibacterium acnes*, un difterioide pleomorfo anaerobio, è il microorganismo predominante a livello infundibulare. Esso è assente nei soggetti sani tra 11 e 20 anni, mentre è presente a una concentrazione maggiore di 100.000 batteri/cm² nei soggetti della stessa età affetti da acne.

Nella cute acneica sono presenti altri microrganismi (ad es. *Streptococcus piogenes* e *Staphylococcus aureus*) ma il *P. acnes* rimane comunque il batterio principale imputato nella patogenesi dell'acne (6).

Alterazioni endocrine e acne (7)

Gli ormoni sessuali svolgono senza dubbio un'azione di primo piano nell'eziologia dell'acne agendo direttamente sulle ghiandole sebacee.

Gli estrogeni ad esempio possiedono un'attività di inibizione della sintesi dei lipidi nelle ghiandole sebacee stesse. Tale azione avrebbe una variabilità individuale ed alcuni soggetti risulterebbero più sensibili di altri. Non del tutto chiaro è invece il ruolo svolto dal progesterone. Esso infatti possiede un'attività sebotrofica evidente solo a dosi molto elevate. Oltre ad estrogeni e progesterone molti altri dati depongono per un'eziologia ormonale. Le alterazio-

ni endocrine riscontrate nei soggetti affetti da acne sono infatti numerose e si caratterizzano, nella quasi totalità dei casi, per un aumento degli androgeni rispetto agli estrogeni. È stato infatti osservato che: al momento della pubertà i livelli di testosterone plasmatico sono più alti nei soggetti con acne, sia maschi che femmine; i livelli urinari dei metaboliti degli androgeni sono aumentati nei giovani con acne; nelle donne con acne è evidente una aumentata conversione tissutale periferica del testosterone in androstenedione; il testosterone incubato *in vitro* con la pelle di donne e di uomini con acne va incontro ad una aumentata conversione in diidrotestosterone (DHT) ad opera dell'enzima 5-alfa-reduttasi. Inoltre numerose altre alterazioni ormonali sono state osservate nei soggetti con acne: nella donna, aumento del testosterone libero, dell'androstendione, del deidroepiandrosterone e dei 17 beta idrossisteroidi liberi; nell'uomo e nella donna aumento del deidro-epiandrosterone solfato.

In pratica il DHT, come anche i suoi analoghi, è in grado di unirsi ad un recettore citoplasmatico nelle cellule della ghiandola sebacea ed è questo complesso che penetra nel nucleo inducendo la sintesi di proteine specifiche che stimolano il trofismo e la secrezione cellulare.

A conferma dell'importanza di queste alterazioni ormonali è evidente come l'acne possa essere aggravata dalla somministrazione di testosterone, di agenti anabolizzanti, di gonadotropine (che agendo su testicoli ed ovaie provocano la produzione di ormoni sessuali), di ACTH e di corticosteroidi, capaci questi ultimi di indurre la comparsa di un'acne steroidea.

La lesione acneica

La lesione elementare può fermarsi alla fase di comedone, cioè all'ostruzione non flogistica del dotto. Di questo comedone, se ne conoscono due forme non sempre concomitanti:

- a comedone chiuso, o punto bianco, in cui l'orifizio del follicolo rimane coperto dallo strato corneo dell'epidermide e il sebo sottostante, raccolto nel follicolo, mantiene il suo colore bianco-giallino;
- b comedone aperto, o punto nero, in cui l'orifizio è reso visibile da un piccolo opercolo scuro, costituito dalla porzione più esterna del secreto se-

baceo, indurito e annerito sia per i fenomeni ossidativi che vi si verificano, sia per l'impregnarsi di polvere ambientale (8).

In uno stadio più avanzato, attorno al follicolo riempito di sebo, si forma nell'epidermide una reazione infiammatoria, una papula nella quale il comedone acquista un alone arrossato e indurito. È la forma papulosa dell'acne. In questa reazione hanno gioco sia gli acidi grassi del sebo sia, in diversa misura, i batteri potenziali colonizzatori della cute, come il *Propionibacterium acnes*, che possono svilupparsi in questo tessuto. L'ulteriore compresenza dello stafilococco rende la suppurazione più importante. È con queste caratteristiche che si determina la forma papulopustolosa dell'acne che, se severa, può già lasciare cicatrici anche deturpanti (9). Infine, con una componente suppurativa meno evidente, ma con una componente produttiva assai cospicua, arriviamo alla formazione di cisti. Qui la lesione, di aspetto e consistenza nodulare, si approfondisce nel derma, ed è costituita sia dalla raccolta di sebo, sia dalla iperproduzione cheratinica della parete. Se si verifica una rottura di quest'ultima, la fuoriuscita del sebo dà luogo a una reazione flogistica. È l'acne cistica, il cui esito cicatriziale è inevitabile. Le cicatrici dell'acne sono prevalentemente atrofiche, più di rado ipertrofiche o cheloidi (10).

Terapia dell'acne

Sul come l'alimentazione (fritti, salumi, etc) influenzi la manifestazione acneica esistono molte leggende, nessuna con un minimo di sostegno scientifico. Se si dovesse pensare a un trattamento dietetico dell'acne, bisognerebbe tener forse conto della costituzione del sebo e dei possibili effetti di una scelta qualitativa più mirata della sua quota lipidica, privilegiando la componente omega-3 sull'omega-6; ma, di nuovo, nessuno studio serio è stato mai fatto in questa direzione (11).

Il sole certamente ha un effetto terapeutico ed infatti l'acne guarisce o si attenua molto d'estate. Ne risente prevalentemente la componente infiammatoria, che si può giovare anche della terapia radiante con UVA (12).

I farmaci sperimentati nella terapia dell'acne sono numerosi: l'acido azelaico, gli antibiotici, il benzoile perossido, l'acido retinoico, l'isotretinoina (13).

Tra questi farmaci c'è spazio per una scelta differenziata in funzione della qualità della lesione elementare: l'acido azelaico e gli antibiotici hanno effetto primario sulla componente microbica, il benzoile perossido sulla componente flogistica (e un po' meno sulla componente comedonica), l'acido retinoico e l'isotretinoina sulla proliferazione dei cheratinociti e sulla seborrea. In ordine crescente di impiego terapeutico spesso al primo posto viene posto l'acido azelaico (rari effetti irritanti e altri collaterali); al secondo posto gli antibiotici locali (piuttosto efficaci, dalle tetracicline ai macrolidi, alla gentamicina); poi il benzoile perossido (2.5-5-10%) che può, però, determinare irritazione cutanea; infine l'acido retinoico (0.01-0.05%), anch'esso talvolta irritante e per questo da impiegare a concentrazioni crescenti. Nell'acne superficiale, con o senza modesta componente flogistica, con poche e piccole papulo-pustole, appare indicato essenzialmente il trattamento topico. Già in questa fase, comunque, e a maggior ragione se la componente pustolosa tende ad essere più consistente, l'antibiotico per via generale trova un suo spazio d'uso. L'indicazione formale al trattamento per via generale, sia per il benzoilperossido che per l'acido retinoico, sia per gli antibiotici, è l'acne profonda, nodulare o cistica. Sia per l'acne superficiale che profonda i cicli terapeutici, di regola, non coprono l'estate. Durante questa stagione il miglioramento spontaneo consente infatti l'interruzione della farmacoterapia (13).

Infine l'isotretinoina. I suoi effetti, in alcuni casi, durano anche per anni. Agisce sull'infiammazione, sulla secrezione sebacea, sul trofismo della ghiandola sebacea che manda in ipotrofia e sulla cheratosi del dotto. Si somministra alla dose di 0.5 mg/kg per 6 mesi fino a un totale di 120 mg/kg per ciclo (il ciclo può essere ripetuto). Può essere utilizzata anche per via topica (0.05%) con effetti simili a quelli dell'acido retinoico.

La sua prescrizione richiede, nelle donne, negatività al test di gravidanza prima di cominciare, e un trattamento con anti-concezionali durante tutto il ciclo terapeutico: è infatti un farmaco molto teratogeno. Può determinare eritema del volto e secchezza delle mucose in circa la metà dei soggetti trattati; produce infine un aumento delle principali attività enzimatiche del siero e può indurre depressione (14).

MATERIALI E METODI

Composizione e attività dei singoli componenti

In un'ottica di sviluppo di un preparato cosmetico per uso locale capace di coadiuvare i normali trattamenti orali, è stato sviluppato **Seretop G** (*Velleja Research, PC*). Questo, prodotto da *Humana Pharma (MI)*, contiene due formulazioni, A e B, caratterizzate entrambi dalla presenza dei seguenti derivati attivi:

- i estratto secco standardizzato di *Krameria triandra* (0.5%),
- ii estratto oleoso standardizzato di *Serenoa repens* (0.7%),
- iii estratto oleoso standardizzato di *Cucurbita pepo* (2%, espresso come Curbilene).

La sola formulazione B (*concealer*), oltre ai 3 attivi citati, contiene anche ossido di cromo (0.79%).

Entrambe le formulazioni sono emulsioni O/A, molto evanescenti, non occlusive, senza paraben e senza allergeni. Le formulazioni hanno una bassissima percentuale di lipidi, sia per evitare di 'surgrassare' zone del viso caratterizzate da alte percentuali di sebo, sia per caratterizzare il preparato di effetto purificante e rinfrescante, proprio per l'alta percentuale di fase acquosa.

Il pigmento utilizzato è un ossido di cromo (*Chromium Hydroxide Green* o CI 77288) la cui formula è $Cr_2O_3 \cdot 2H_2O$. Tale pigmento è micro-incapsulato e rilascia il colore verde solo dopo applicazione per rottura meccanica delle microcapsule (nomi INCI dei componenti delle microcapsule: CI 77288, Titanium Dioxide, Mica, Silica Dimethyl Silylate, Polyester-1). Queste ultime sono state associate al biossido di titanio per modulare l'effetto coprente del formulato ed aumentarne l'effetto opacizzante. Il pigmento è stato scelto di colore 'verde' poiché applicato sul rossore dell'infiammazione del brufolo funge da prodotto di 'emergenza', determinando la percezione nell'occhio umano di un affievolimento del rossore per complementarità. Questo effetto può essere spiegato ricorrendo alla teoria dei colori: quando due colori di tinte opposte si sommano (sintesi additiva) si determina che, al variare dell'intensità dei due colori, il risultato finale è costituito dal più intenso dei due, reso però meno saturo ovvero più sbiancato, dalla presenza dell'altro. Quando le inten-

sità dei due colori sono opportunamente bilanciate si ha come risultato finale un colore completamente desaturato, ovvero bianco; questo avviene quando i due colori si annullano a vicenda o meglio si complementano per dare il colore 'acromatico'. Per tale motivo la formulazione *concealer* (B, attivi più pigmento) è stata progettata in tubo con applicatore oftalmico, per localizzare meglio la singola applicazione del preparato e, oltre a ridurre l'infiammazione della pustola, associare un effetto correttivo dovuto al verde che per complementarità con il porpora darà effetto sbiancante, ulteriormente coadiuvato dal biossido di titanio (15).

Ratania

Ratania è il nome comune di alcune delle 17 specie del genere *Krameria*, l'unico genere della famiglia delle *Krameriaceae*. Più comunemente con il termine Ratania ci si riferisce anche ad un rimedio fitoterapico corrispondente all'estratto di radice essiccata di *Ratania peruviana: Krameria triandra* Ruiz et Pavon. La Ratania contiene tannini condensati catechinici e acidi tanninici. La radice di Ratania ha proprietà astringenti dovute essenzialmente alla componente tanninica dei suoi derivati ottenuti per via estrattiva. I derivati delle radici, come anche le radici stesse della *Krameria triandra* sono state impiegate, fin da tempi remoti, dalle popolazioni peruviane per il trattamento delle infiammazioni e delle lesioni del cavo orale, gola compresa, e per tutte quelle forme che oggi noi indicheremo come ragadi anali e mammarie. Circa 2 secoli fa l'impiego medicinale di questa pianta venne introdotto con successo in Europa con le stesse indicazioni poc'anzi menzionate.

Attualmente la pianta è elencata in diverse Farmacopee che ne raccomandano l'impiego nel trattamento dei disordini infiammatori e/o infettivi che colpiscono cavo orale, gola e cute. Più recentemente, grazie al lavoro svolto dal Centro Ricerche Indena (Milano, Italia), è stato messo a punto un particolare derivato lipofilo di *Krameria triandra*, altamente standardizzato e caratterizzato da un'attività anti-batterica e anti-micotica (16). Tali attività sono principalmente legate alla presenza di particolari neolignani e norneolignani a struttura benzofuranica, nei quali l'estratto è arricchito, capaci di inibire efficacemente la proliferazione di molti microrganismi, essenzial-

mente Gram+ e miceti. Tale derivato è oggi oggetto di numerose investigazioni farmaco-cliniche soprattutto nell'ambito della dermatologia clinica e della ginecologia. Sperimentata contro placebo ed applicata per 7 giorni (3 applicazioni al giorno) in forma di crema in soggetti affetti da acne volgare, la ratania ha dimostrato di ridurre nel 10-15% dei soggetti la presenza cutanea di *Propionibacterium acnes*, nel 50% la presenza di *Streptococcus piogenes* e nel 40% la presenza di *Staphylococcus aureus*.

Serenoa

La *Serenoa repens* (sinonimo: *Sabal serrulata*) è una pianta diffusa nelle regioni meridionali degli Stati Uniti (dove è anche nota con il nome di *Saw palmetto*), nel Sud-Europa e nel Nord-Africa. È una palma nana che gli Indiani d'America impiegavano nel XVII secolo per alleviare disturbi genitourinari, per l'atrofia testicolare, per il trattamento della disfunzione erettile e come afrodisiaco. La medicina popolare occidentale la consigliava per incrementare il vigore sessuale e le dimensioni del seno, per l'emicrania e per stimolare la crescita dei capelli. Quest'ultimo uso tradizionale vede oggi l'impiego di *Serenoa repens* nel trattamento dell'alopecia androgenetica, sulla base dello stesso rationale che vede impiegata la finasteride nel trattamento della stessa patologia (inibizione della 5 alfa-reduttasi di tipo 2 dei follicoli piliferi dello scalpo). In effetti, dati preliminari indicherebbero una potenziale efficacia ed applicabilità della serenoa come trattamento dell'alopecia androgenetica. Le evidenze scientifiche più solide però sono relative all'uso del frutto di *Serenoa repens* come adiuvante nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna (stadio I e II) e dei sintomi ad essa associati (17).

La porzione della pianta impiegata a scopi estrattivi è costituita dal frutto. L'estratto di serenoa documentato scientificamente è un estratto lipofilo, standardizzato all'85-95% in acidi grassi e steroli. Ottenuto in condizioni ipercritiche (5°C e 250 atm di pressione) tale olio si ottiene impiegando anidride carbonica liquida, che poi a fine processo si lascia evaporare. L'olio ricavato contiene circa il 95% di acidi grassi saturi e insaturi e circa il 5% di alcoli alifatici e delta-steroli. La prima frazione è responsabile di una forte azione anti-5-alfa-reduttasi. Ovviamente

tale sua azione fa del prodotto uno strumento utile anche in altre problematiche androgene: nell'acne e nell'eccesso di secrezione sebacea (pelle untuosa). Sperimentato contro placebo ed applicato per 7 giorni (3 applicazioni al giorno) in forma di crema in soggetti affetti da acne volgare, l'olio di serenoa ha dimostrato di ridurre nei soggetti trattati la formazione di sebo dell'8% circa (18).

Cucurbita

La *Cucurbita pepo*, o zucca comune, appartiene alla famiglia delle cucurbitacee e viene coltivata in tutto il mondo per scopi alimentari e ornamentali fin dai tempi più antichi (19). Numerose sono le specie conosciute, ma un recente progetto di ricerca ha permesso la selezione (Centro Ricerche Indena, Milano) di una varietà, citrullina, per la produzione di Curbilene®, un estratto ottenuto tramite l'impiego di CO₂ ipercritica dai semi. I principali componenti di Curbilene® sono oli (30-50%) contenenti acidi grassi, prevalentemente oleico, palmitico e linoleico, e trigliceridi, ma anche steroli e squalene. L'uso cosmetico di Curbilene® ne sfrutta la composizione, molto vicina a quella del sebo. In particolare le proprietà ottiche di Curbilene® e la sua affinità per i lipidi cutanei ne hanno permesso la valutazione come opacizzante, soprattutto su pelli grasse e dall'apparenza 'lucida'. L'opacità della pelle è determinata dalla misura della brillantezza, con i due parametri che variano in maniera inversamente proporzionale l'uno con l'altro. La capacità opacizzante di Curbilene® è stata valutata su 10 volontari con l'applicazione di una emulsione contenente l'attivo al 2% sulla fronte, un'area tipicamente grassa.

La brillantezza, misurata con un Brillancemeter (Minolta Multigloss 268), è diminuita in modo statisticamente significativo del 14% subito dopo l'applicazione. Tale riduzione si manteneva evidente anche a 4 e 8 ore. Un'ulteriore evidenza clinica è emersa su 24 volontari che hanno applicato un fondotinta contenente Curbilene® al 2% paragonato alla stessa formula con opacizzanti di riferimento (nylon 12 o kaolino, entrambi al 2%). La formula con Curbilene® ha portato ad una riduzione della brillantezza fino a 5 ore dall'applicazione del prodotto. Tali effetti non sono imputabili a variazioni in termini di composizione quali-quantitativa del sebo ma, più probabilmente, ad

una diminuzione del parametro di viscosità (20).

Disegno sperimentale

Presso l'ASL di Piacenza e sotto l'egida dell'Università degli Studi di Varese, una valutazione clinica, aperta e in singolo cieco, è stata condotta su 35 pazienti ambosessi, di età compresa tra i 14 ed i 21 anni, con acne papulo-pustolosa, caratterizzata per la presenza di una cute poco comedonica, ma con papule e pustole numerose e seborrea oleosa molto evidente. Tutti i soggetti sono stati arruolati in accordo con i parametri standard di presenza di acne localizzata sulla fronte, sulle guance, sulle aree zigomatiche e sul mento. Tutti i soggetti arruolati non erano stati oggetto di alcun tipo di trattamento anti-acne da almeno 8 settimane, erano al corrente delle finalità dell'indagine e hanno avviato la sperimentazione dopo aver firmato il consenso informato. Criteri d'esclusione all'arruolamento erano: presenza di acne non volgare; utilizzo di preparazioni anti-acne in un periodo inferiore alle 8 settimane che precedevano l'arruolamento; terapia in corso con cortisonici, antibiotici, ormoni, anti-androgeni e anti-coagulanti; uso di contraccettivi orali; presenza di patologia a reni e/o fegato; mancata firma del consenso informato.

I 35 soggetti sono stati divisi in 2 gruppi. Il primo (Gruppo A, 25 soggetti) è stato trattato con i 2 preparati sopra descritti contenenti rispettivamente estratti di ratania, serenoa e cucurbita (emulsione viso) ed estratti di ratania, serenoa e cucurbita con ossido di cromo (*concealer*). Ai soggetti del gruppo A è stato chiesto di applicare l'emulsione viso 3 volte al giorno (circa 10 ml per applicazione) ad intervalli regolari nell'arco della giornata per 14 giorni sull'intera area del volto. Ai medesimi veniva anche proposto l'impiego del *concealer* da applicarsi sulle aree del volto particolarmente eritematose per trattare e ridurre l'aspetto fortemente cromatico delle lesioni papulo-pustolose. Il secondo (Gruppo B, 10 soggetti) è stato trattato, con le medesime modalità di applicazione, con i 2 preparati base sviluppati rispettivamente senza i 3 attivi estrattivi (emulsione viso) e senza i medesimi ma con l'ossido di cromo (*concealer*). I parametri considerati al momento dell'arruolamento e al t=14 sono stati: comedoni, papule, pustole, pelle untuosa. Si è quindi proceduto ad

un conteggio delle pustole e delle aree infiammatorie peri-lesionali e ad una valutazione clinica della seborrea oleosa. Conteggio e valutazione sono stati poi trasformati secondo una scala analogico visiva (VAS) in accordo con il modello di *Scott-Huskisson* (0= lesione inesistente; 10= lesione massima) (21).

Al t=14 sono stati inoltre valutati tollerabilità e comparsa di effetti avversi. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato prima della prima applicazione. Nessun paziente ha abbandonato lo studio, che è stato quindi completato da tutti i 35 arruolati. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il test del *t* di Student, e una significatività con $p < 0.05$ è stata considerata accettabile.

RISULTATI

Già dopo 14 giorni di applicazione le 2 preparazioni a base di ratania, serenoa, cucurbita e ossido di cromo sono in grado di ridurre sostanzialmente la presenza di papule/pustole nel volto (-60% circa) come anche l'untuosità cutanea (-55% circa) (Tab 1).

La preparazione non ha evidente effetto sui comedoni, anche se una lievissima diminuzione non significativa sembrerebbe manifestarsi.

La preparazione (Tab 2) risulta poi essere assolutamente ben tollerata con 1 solo soggetto su 25 (Tab 3) che lamenta una piccola irritazione cutanea che comunque scompare entro 5-10 minuti dall'applicazione.

Pur non essendo stata fatta nessuna valutazione numerica sul solo effetto *concealer*, questo è stato accettato e vissuto bene da tutti i volontari trattati. Questi, soprattutto se di sesso femminile, dichiaravano di essere da tempo abituati all'uso di un pigmento verde ad effetto coprente formulato in preparazioni di *make-up*. A tal riguardo dichiaravano inoltre di preferire l'impiego del pigmento in crema che non il ricorso al medesimo in preparazioni che spesso poco lasciano alla traspirazione cutanea. L'effetto coprente del pigmento in crema risultava ovviamente abbastanza totale e, in dipendenza della capacità di scelta di un corretto dosaggio da parte dell'utilizzatore, la presenza di alone verde, prossimale alla zona di applicazione che confina con la cute non acneica, non si manifestava anche quando la preparazione si 'asciugava' sulla cute.

Tabella 1 Effetti di un preparato multi-componente (A) e di placebo (B) somministrati per 14 giorni a 35 soggetti affetti da acne volgare

Gruppo	Comedoni		Papule/Pustole		Pelle untuosa	
	t=0	t=10	t=0	t=10	t=0	t=10
A (n=25)	3.6±0.3	3.2±0.2	5.9±0.6	1.8±0.5*°	6.5±0.5	2.4±0.5*°
B (n=10)	3.8±0.4	3.9±0.4	6.0±0.6	5.4±0.4	6.7±0.3	6.2±0.5

°Media ± DS: score clinico secondo il modello di Scott-Huskisson (0-10)
*p < 0.05 vs t=0; °p < 0.05 vs gruppo B

DISCUSSIONE

La terapia dell'acne si basa normalmente su 2 pilastri fondamentali: l'uso di preparazioni orali ad azione primariamente anti-microbica (antibiotico), o sebo-normalizzante (derivati dell'acido retinoico), o anti-ormonale (antiandrogeni, pillola anticoncezionale); e l'uso di preparati locali con le medesime potenzialità sopra descritte fatta eccezione per l'azione sebo-normalizzante. Non esistono infatti sebo-normalizzanti, o sebo-riduttori, topici. In caso di eccessiva produzione di sebo, e nell'impossibilità di agire farmacologicamente con derivati dell'acido retinoico, l'unica possibilità è l'utilizzo di preparazioni anti-lucido (*anti-matting*) che, 'asciugando' l'eccesso di sebo, opacizzano il volto dando l'impressione di un'azione anti-sebo. In realtà 'asciugare' la produzione eccessiva di sebo induce l'effetto opposto: la ghiandola sebacea produce ancora più sebo. Si instaura quindi un circolo vizioso dal quale è difficile uscire (22). In realtà un'azione opacizzante può essere ottenuta senza 'rimuovere' il sebo dalla cute (operazione che altrimenti segnala alla ghiandola la necessità di produrre nuovo sebo) ma utilizzando una matrice oleosa che invii un segnale opposto (il sebo non viene rimosso ma, apparentemente, aumenta) e che sia in grado di modificare la viscosità del sebo stesso agendo quindi sulla sua capacità di riflettere la luce incidente. L'untuosità è infatti un effetto visivo legato al potere di rifrangenza della luce posseduto dalle molecole costituenti il sebo. L'uso dell'olio di cucurbita si è dimostrato in grado di ridurre efficacemente il potere di rifrangenza della luce caratteristico del sebo umano, agendo sul parametro viscosità ma senza alterare la chimica qualitativa del sebo stesso. La sua applicazione genera quindi un rapido effetto opacizzante con minor effetto di riflessione della luce e riduzione dell'effetto

Tabella 2 Tollerabilità di un preparato multi-componente (A) e di placebo (B) somministrati per 14 giorni a 35 soggetti affetti da acne volgare

Gruppo	Ottima	Buona	Discreta	Scarsa
A	19/25	5/25	1/25	0/25
B	9/10	1/10	0/10	0/10

Tabella 3 Effetti avversi di un preparato multi-componente (A) e di placebo (B) somministrati per 14 giorni a 35 soggetti affetti da acne volgare

Gruppo	Eventi avversi	Tipologia	Drop-out
A	1/25	lieve irritazione	0/25
B	0/10	-	0/10

'pelle untuosa'. Il tutto senza rimuovere dalla cute il sebo stesso e impedendo quindi l'instaurarsi del circolo vizioso descritto prima. Oltre a questo è possibile ottenere una reale azione sebo-regolatrice ricorrendo all'impiego di antagonisti della 5-alfa-reductasi. Questi si legano al recettore specifico impedendogli di commutare, a livello dell'epitelio della ghiandola sebacea, il testosterone circolante nel ben più attivo DHT, in periferia. Formulato in forma di emulsione l'olio di serenoa è ad esempio in grado di esercitare un'azione sebo-normalizzante agendo sulla sensibilità periferica della ghiandola sebacea al testosterone. L'azione combinata quindi dell'olio di cucurbita associato all'olio di serenoa consente un immediato effetto direttamente opacizzante associato ad un successivo effetto di sebo-normalizzazione e, quindi, antinfiammatorio/lenitivo.

Ultimo aspetto è quello della contaminazione batterica, sempre presente e caratteristica per qualità, nella pelle del soggetto acneico. A questo scopo l'impiego della ratania è stata in grado già dopo poche applicazioni di ridurre la percentuale di soggetti positivi a *P. acnes*, *S. piogenes* e *S. aureus*.

Sulla base di quanto riportato è stata ipotizzata una doppia formulazione, con o senza pigmento (l'emulsione con il pigmento risulta più utile per contrastare

l'acne con una forte componente eritematosa), da impiegarsi nel trattamento topico dell'acne e da abbinarsi, eventualmente, alle diverse terapie orali.

Come mostra la piccola prova clinica (aperta, contro placebo) oggetto di questo lavoro, l'applicazione per 14 giorni dei 2 formulati riduce in maniera apprezzabile (più del 50%) sia la presenza di papule e pustole sulla pelle del volto che l'effetto 'pelle untuosa' tipica dei soggetti affetti da acne volgare. Non stupisce invece l'assenza di effetti sui comedoni. Il preparato non ha infatti proprietà comedolitiche. L'assenza di questa capacità è comunque di scarsa rilevanza in relazione al successo che le semplici pratiche come la 'pulizia del viso' hanno nella eliminazione dei comedoni.

Lo studio conferma quanto già pubblicato, clinicamente, con preparazioni locali a base di ratania (anti-microbiche), di serenoa (sebo-regolatorie) e di cucurbita (opacizzanti); ed è un ulteriore passo avanti in quanto conferma la possibilità cosmetologica di unire insieme questi 3 principi attivi associandoli ulteriormente ad un pigmento, spesso impiegato in assenza di altri attivi, capace di contrastare il rossore al volto che spesso colpisce i soggetti con acne volgare.

Presto verranno svolte nuove investigazioni cliniche finalizzate all'osservazione del decorso clinico dell'acne in soggetti trattati per periodi più lunghi (90 giorni) con il formulato in oggetto, da solo e associato a terapie orali con

derivati dell'acido retinoico o con tetracicline.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Niemeier V, Kupfer J, Gieler U (2006)** *Acne vulgaris* - psychosomatic aspects *J Dtsch Dermatol Ges* **4**(12) 1027-1036
- 2 Roebuck HL (2006)** Acne: intervene early *Nurse Pract* **31**(10) 24-43
- 3 Schäfer T, Kahl C, Rzany B (2010)** Epidemiology of acne *J Dtsch Dermatol Ges Mar*; **8** Suppl 1:S4-S6
- 4 Ruiz-Maldonado R, Tamayo L (1983)** Retinoids in keratinizing diseases and acne *Pediatr Clin North Am* **30**(4) 721-734
- 5 Youn SW (2010)** The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies *Clin Dermatol* **28**(1) 8-11
- 6 Dessinoti C, Katsambas AD (2010)** The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies *Clin Dermatol* **28**(1) 2-7
- 7 Thiboutot D (2001)** Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies *Semin Cutan Med Surg* **20**(3) 144-153
- 8 Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A (2004)** Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment *Clin Dermatol* **22**(5) 367-374
- 9 Witkowski JA, Parish LC (2004)** The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne *Clin Dermatol* **22**(5) 394-397
- 10 Layton AM (2001)** Optimal management of acne to prevent scarring and psychological sequelae *Am J Clin Dermatol* **2**(3) 135-141
- 11 Costa A, Lage D, Moisés TA (2010)** Acne and diet: truth or myth? *An Bras Dermatol* **85**(3) 346-353
- 12 Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ (2004)** Guidelines for treating acne *Clin Dermatol* **22**(5) 439-444
- 13 Eichenfield LF, Fowler JF Jr, Fried RG, Friedlander SF et al (2010)** Perspectives on therapeutic options for acne: an update *Semin Cutan Med Surg* **29**(2 Suppl 1) 13-16
- 14 Merritt B, Burkhart CN, Morrell DS (2009)** Use of isotretinoin for *acne vulgaris* *Pediatr Ann* **38**(6) 311-320
- 15 Shah SK, Alexis AF (2010)** Acne in skin of color: practical approaches to treatment *J Dermatolog Treat* **21**(3) 206-211
- 16 Garini M, Aldini G, Orioli M, Facino RM (2002)** Antioxidant and photoprotective activity of a lipophilic extract containing neolignans from *Krameria triandra* roots *Planta Med* **68**(3) 193-197
- 17 Barnes J (2009)** Saw palmetto. *Serenoa repens*. Also known as *Serenoa serrulata*, *Sabal serrulata* and the dwarf palm *J Prim Health Care* **1**(4) 323
- 18 Indena, Internal file**
- 19 Dvorkin L, Song KY (2002)** Herbs for benign prostatic hyperplasia *Ann Pharmacother* **36**(9) 1443-1452
- 20 Indena, Internal file**
- 21 Scott J, Huskisson EC (1979)** Accuracy of subjective measurements made with or without previous scores: an important source of error in serial measurement of subjective states *Ann Rheum Dis* **38**(6) 558-559
- 22 Kircik L, Friedman A (2010)** Optimizing acne therapy with unique vehicles *J Drugs Dermatol* **9**(5 Suppl ODAC Conf Pt 1) s53-s57