

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA



SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

DIPARTIMENTO DI FARMACIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN CHIMICA E TECNOLOGIE

FARMACEUTICHE

Tesi sperimentale

Approccio formulativo nel trattamento cosmetico della pelle psoriasica

Candidata:

Martina Brignone

Relatore:

Prof. Dr Vincenzo Paolo Maria RIALDI

Correlatore:

Prof. Dr Carla VILLA

Anno Accademico 2020-2021

INDICE

| | |
|---|----|
| PREFAZIONE | 4 |
| INTRODUZIONE | 6 |
| LA PSORIASI | 6 |
| EPIDEMIOLOGIA | 7 |
| FATTORI SCATENANTI | 7 |
| PATOGENESI..... | 11 |
| CLINICA | 12 |
| FISIOLOGIA CUTANEA..... | 13 |
| FUNZIONI FISIOLOGICHE DELLA CUTE | 13 |
| PELLE PSORIASICA | 16 |
| SISTEMA IMMUNITARIO CUTANEO E IMPLICAZIONI NELLA PATOLOGIA PSORIASICA..... | 18 |
| L'IMPORTANZA DEI LINFOCITI T | 21 |
| LINFOCITI $\gamma\delta$ T, TIMO E PSORIASI..... | 23 |
| QUADRI CLINICI | 26 |
| TERAPIA: ASPETTI GENERALI | 30 |
| TERAPIA FARMACOLOGICA | 31 |
| PARTE SPERIMENTALE | 40 |
| MATERIALI E METODI..... | 40 |
| APPARECCHIATURE..... | 40 |
| PREPARAZIONE A BANCO | 45 |
| PROCEDURA | 45 |
| RISULTATI PROVA A BANCO..... | 46 |
| PROVA A CASA | 47 |

| | |
|--|-----------|
| PROCEDURA | 49 |
| RISULTATI DELLA PROVA A CASA | 50 |
| PREPARAZIONE PER IMPIANTO PILOTA | 51 |
| RISULTATI DELLA PROVA CON IMPIANTO PILOTA | 53 |
| ADEMPIMENTI LEGISLATIVI..... | 53 |
| VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA | 53 |
| NOTIFICA SU PORTALE CPNP..... | 54 |
| CONCLUSIONI..... | 57 |
| BIBLIOGRAFIA | 58 |
| RINGRAZIAMENTI..... | 61 |

PREFAZIONE

Gli approcci terapeutici sono diversi e dipendono dalla manifestazione clinica della malattia e dalle condizioni generali in cui si trova il paziente. Uno dei fattori più importanti da tenere in considerazione nell'approccio terapeutico è il fatto che durante le fasi di esacerbazione della malattia, occorre evitare un eccessivo accanimento optando per interruzioni cicliche della cura, possibilmente alternando periodi di trattamento farmacologico a periodi in cui si prediliga l'utilizzo di un prodotto cosmetico come supporto; in questo modo si modula la terapia, non relativamente alla singola lesione psoriasica, ma sull'espressività clinica complessiva, considerando che un trattamento di tipo cosmetico può condizionare la prognosi e l'impatto di alcuni effetti collaterali delle terapie farmacologiche a lungo termine.

Nei casi meno gravi il prodotto cosmetico viene impiegato in alternativa o in contemporanea al supporto farmacologico, in altri casi più gravi, invece, viene utilizzato per alleviare gli eventuali effetti avversi determinati da alcuni farmaci o trattamenti specifici.

Il supporto cosmetico mirato nell'approccio terapeutico del paziente psoriasico è uno dei punti principali sul quale verte lo studio di questa tesi sperimentale, ovvero fornire un sostegno concreto alle terapie farmacologiche. Lo studio svolto presso l'azienda Vevy Europe S.p.A. di Genova che si occupa di ricerca e produzione di ingredienti per uso dermofarmaceutico e cosmetico, ha previsto come obiettivo la messa a punto di un prodotto cosmetico di supporto, presentato come emulsione, per il trattamento della cute di tutto il corpo.

La possibilità di svolgere il progetto di questa tesi in un'azienda specializzata - seppur con qualche limitazione dovuta allo stato d'emergenza relativo alla pandemia da COVID-19 - ha reso possibile seguire tutte le fasi di sviluppo del

prodotto: dalla ricerca per ottenere una formulazione idonea, sviluppare un prototipo (sia in laboratorio sia con prove svolte a casa), sul quale è stato possibile svolgere la valutazione della sicurezza, fino alla notifica di tale prodotto sul portale online CPNP (Cosmetic Products Notification Portal), secondo quanto richiesto dal Regolamento Cosmetico Europeo.

INTRODUZIONE

LA PSORIASI

“La psoriasi è una dermatite eritemato-squamosa infiammatoria a decorso cronico, su base genetica, con patogenesi complessa, a prevalenza immunitaria, caratterizzata da eruzioni eritemato-desquamanti a margini netti e di varia dimensione. Prevede fasi di miglioramento, di remissione spontanea e di esacerbazione. È spesso associata ad artropatia”. (1)

La definizione di psoriasi mette subito in evidenza il fatto che si tratta di una patologia complessa infatti, al giorno d’oggi, non si dispone ancora di studi sufficienti al riguardo per avere un quadro completo e chiaro, ma si è arrivati ad alcune conclusioni importanti: la psoriasi è una malattia autoimmune a decorso cronico, che presenta, a tratti, sensibili miglioramenti e talora persistenti remissioni, e colpisce circa il 2% della popolazione mondiale.

A differenza del pensiero comune, non è una malattia infettiva; nonostante ciò, esiste una predisposizione genetica che può rendere un soggetto più predisposto a manifestare la patologia rispetto a un altro.

Si tratta di una patologia molto variabile per la quale non si hanno conoscenze assolute. L’informazione più certa è che si tratta di una patologia di genesi multifattoriale caratterizzata da un’inflammatione cronica della cute per la quale fattori immunologici - che giocano un ruolo determinante - si sommano a fattori genetici e ambientali.

Le remissioni si riscontrano nel 55% dei casi e possono avere una durata minima di un anno fino a un massimo di cinquanta. Come si può evincere da questi primi dati si tratta di una patologia molto variabile il cui esordio precoce è predittivo di una maggiore gravità della malattia.

Si tratta quindi di una patologia con genesi multifattoriale in cui concorrono sia fattori genetici sia ambientali; la patogenesi è complessa e si è visto che fattori immunologici giocano un ruolo determinante.

EPIDEMIOLOGIA

Gli studi in nostro possesso (2) sono stati condotti prevalentemente sulla popolazione dei paesi occidentali e indicano una percentuale di soggetti, manifestanti questa patologia, oscillante fra 1,4% e 4,8 % con valori che risultano superiori nei paesi dell'Europa del nord rispetto a quelli del sud; non si riscontrano differenze per quanto riguarda il sesso (anche se le donne tendono a manifestare la patologia più precocemente rispetto gli uomini) mentre nei neri americani, negli africani e nei mongoli l'incidenza della malattia è inferiore rispetto ai bianchi.

Vi sono diverse manifestazioni cliniche che nella maggior parte dei casi si sviluppano entro il terzo decennio di vita; la psoriasi infantile invece si manifesta in un'età compresa fra i 5 e i 12 anni, spesso in seguito ad una vaccinazione oppure dopo una tonsillite streptococcica.

FATTORI SCATENANTI

La psoriasi è una patologia che presenta una manifestazione latente (genotipica) e una evidente (fenotipica); il passaggio dalla prima alla seconda forma si realizza in seguito ad una serie di fattori scatenanti, che sono di natura endogena e/o esogena.

Al momento si ha una buona conoscenza di questi fattori sul piano clinico, ma i meccanismi con i quali essi innescano i processi che portano al manifestarsi della patologia sono ancora sconosciuti.

Uno dei primi meccanismi di induzione che è stato identificato è quello dovuto ai traumi diretti; infatti, in seguito a un episodio traumatico si manifesta l'evento reattivo che prende il nome di fenomeno di Koebner, ovvero la comparsa, a distanza di una o due settimane, di una lesione psoriasica nella sede in cui è avvenuto tale trauma.

Questo fenomeno è dovuto all'azione delle citochine che vengono rilasciate dai cheratinociti in seguito all'evento traumatico; le citochine hanno la funzione di attivare il processo infiammatorio seguito da un'attivazione delle cellule che appartengono al sistema immunitario della cute e questo si traduce con l'espressione delle molecole di adesione, richiamo e attivazione dei linfociti.

Vi sono altri fattori scatenanti che vanno considerati.

- **FATTORI ENDOCRINI** – Un significativo peggioramento della malattia è stato riscontrato nel periodo premestruale e durante l'assunzione di dosi elevate di estrogeni; inoltre, sono stati riscontrati picchi di incidenza nella pubertà e nella menopausa, mentre la gravidanza sembra non influire sulla manifestazione clinica della malattia.
- **FATTORI AMBIENTALI** - Un miglioramento dello stato patologico viene riscontrato in quei soggetti che si espongono al sole oppure si sottopongono ad eliobalneoterapia (bagni di sole); il problema di questo trattamento è il fatto che dà risultati diversi a seconda del soggetto che vi si sottopone: per soggetti fotosensibili, con un fototipo di tipo I o II, non si riscontra un miglioramento bensì un peggioramento simile al fenomeno di Koebner (in questo caso il trauma è costituito dall'azione dei raggi UV); un effetto collaterale dell'eliobalneoterapia è la possibile induzione di una neoplasia: occorre quindi sempre tenere presente il quadro complessivo del paziente per scegliere il piano terapeutico più corretto e performante per il soggetto.

- **STRESS** – Oltre il 75% dei casi delle recidive e delle esacerbazioni è preceduto da fattori di stress; tuttavia l'aspetto psicologico non si limita a essere un effetto scatenante e assume un'importanza ancora più rilevante dal punto di vista psico-sociale; la lesione psoriasica può interessare grandi regioni del corpo, anche zone esposte che difficilmente possono essere nascoste con un indumento e questo può diventare particolarmente difficile da affrontare per alcuni soggetti che finiscono con ridurre al minimo i contatti sociali per timore di giudizi (è nel pensiero comune che una malattia con manifestazioni cutanee come quella psoriasica possa essere contagiosa, anche se in realtà così non è). Lo stress quindi si può definire come un fenomeno autoalimentante, per cui un soggetto affetto da una grave forma di psoriasi finisce con aumentare il suo stato di stress per ragioni psico-sociali, e quindi presentare un peggioramento delle condizioni nonostante la terapia;
- **FARMACI** - Numerosi sono i farmaci capaci di indurre questa malattia; fra i più frequenti vi sono i beta-bloccanti, il litio, gli antimalarici, i FANS, il progesterone, il cortisone.
- **STILE DI VITA** - L'alcool non sembra influire in modo particolare sull'esacerbazione della patologia, mentre il fumo sembra giocare un ruolo fondamentale; sulla dieta non si hanno ancora informazioni sufficientemente accurate per riscontrare un effettivo beneficio oppure un danno; uno stile di vita corretto, è comunque sempre consigliato da affiancare alla terapia, questo perché i soggetti psoriasici sono dei soggetti più sensibili e uno stile di vita sano può aiutare a migliorare le condizioni fisiche generali.
- **FATTORI GENETICI** - In più di un terzo dei casi è stata dimostrata la familiarità: la presenza di fattori genetici tra i vari fattori scatenanti di questa malattia è forse uno dei più importanti.

Sono in corso studi sul genoma completo di famiglie che manifestano questa patologia allo scopo di poter identificare regioni sul DNA correlate al fenomeno psoriasico; in famiglie italiane è stato identificato un gene sul cromosoma 1 che codifica le proteine di differenziazione cheratocitaria.

Questi studi sono basati sul fatto che la modalità di trasmissione più accertata è quella autosomica dominante; ulteriori indagini (2) in questo ambito hanno permesso di distinguere due tipologie di psoriasi:

1. **PSORIASI DI TIPO I**, caratterizzata da una forte associazione fra HLA (Human Leukocyte Antigen) – CW6 e HDLA-DR7; questo tipo di psoriasi si manifesta entro i 40 anni e presenta una elevata familiarità;
2. **PSORIASI DI TIPO II** che, a differenza della precedente, non presenta l'antigene HLA-CW6 ed esprime HLA-DR7 in minor quantità; si manifesta tardivamente e non presenta una familiarità elevata.

Il gene CW6 è espresso nel 20% della popolazione affetta da psoriasi e si ritiene che questo sia il principale fattore di rischio endogeno per l'insorgenza della patologia. Questo non è però l'unico fattore genetico di rischio, si hanno infatti anche dei geni definiti "di suscettibilità" che sono posti nelle immediate vicinanze del locus C; sono stati evidenziati, in seguito a studi di mappatura, tre geni che potrebbero essere coinvolti:

- gene sul cromosoma 1 (siamo nel contesto del DIFFERENZIAMENTO EPIDERMICO);
- gene sul cromosoma 17q;
- gene sul cromosoma 4q.

Mettendo insieme le informazioni derivanti da tutti questi studi, sono stati identificati 19 loci potenzialmente correlati alla psoriasi su 15 cromosomi; 9 di questi sono stati maggiormente correlati alla patologia e sono stati designati con l'acronimo PSQRS (PSQRiasis susceptibility).

PATOGENESI

Le alterazioni visibili della cute, quelle più evidenti, sono l'iperplasia epidermica e la flogosi dermoepidermica, due fenomeni determinati dall'azione delle citochine liberate durante il processo infiammatorio; numerosi studi hanno poi evidenziato come i due fenomeni siano collegati fra loro e si è riscontrato che le citochine non vengono soltanto prodotte dai cheratinociti e dai linfociti T ma anche da altre cellule coinvolte nel processo patologico: i fibroblasti, gli endotelioцитi, le cellule di Langherans e i dendrociti.

All'iperplasia epidermica è poi associato un aumento della proliferazione cellulare con aumento di otto volte del ritmo mitotico; questo si traduce in una maturazione accelerata dei cheratinociti che anziché impiegare ventotto giorni, come accade per le cellule epiteliali di un soggetto sano, ne impiegano solo quattro, con conseguenti difetti nella loro differenziazione.

L'azione delle citochine viene affiancata anche all'azione di alcuni fattori di crescita; infatti, i cheratinociti psoriasici, esprimono elevati livelli dei ligandi di questi fattori con ulteriore aumento della proliferazione cheratinocitica, tipica di questa patologia.

Vi sono poi molecole quali:

- l'interferone gamma che induce l'espressione sui cheratinociti di molecole capaci di amplificare la risposta immunitaria;
- il TGF che sembra inibire il processo patologico e mediare alcuni aspetti della differenziazione cellulare.

- la filaggrina, il cui deficit presenta un impatto importante sull'aspetto di "funzione barriera" dell'organismo; un'alterazione in contenuto di filaggrina comporta anche un marcato calo della concentrazione di NMF. - Natural Moisturizing Factor (e quindi dell'idratazione dello strato corneo) e alcalinizzazione del pH cutaneo (3); il persistente innalzamento del pH favorisce il rilascio di mediatori proinfiammatori da parte dei cheratinociti; mutazioni a livello dei geni che regolano l'espressione di profilaggrina e filaggrina causano una cascata di eventi avversi che impediscono la normale costituzione di uno strato cutaneo resistente agli insulti del mondo esterno.

Da tutte queste considerazioni si evince che la psoriasi è causata da alterate funzioni cellulari che sono regolate a vari livelli.

Occorre comunque ricordare che l'evento principale che induce il manifestarsi di questa patologia è la presenza di linfociti T attivati, che secernono sostanze della risposta umorale che a loro volta inducono l'attivarsi di uno stato infiammatorio cronico.

CLINICA

Questa patologia presenta una manifestazione principale sulla cute, ma non si limita a creare dei danni a questo livello, infatti, tutti i processi cronici infiammatori vanno a determinare l'insorgere di altre patologie che aggravano ulteriormente il quadro clinico del soggetto in questione (4).

Le comorbilità più importanti riscontrate sono:

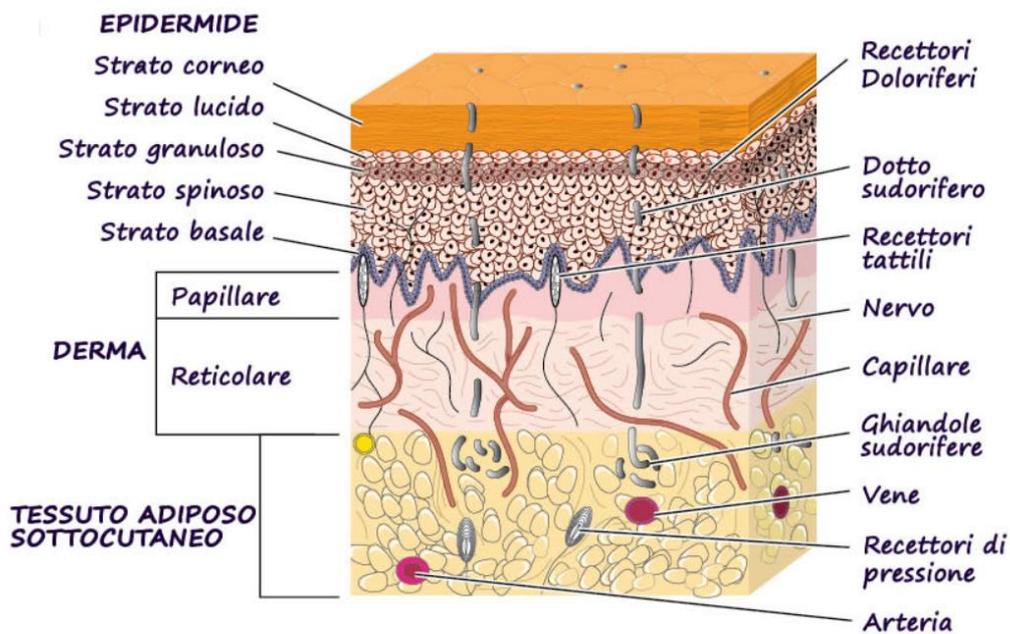
- **CONDIZIONI INFIAMMATORIE IMMUNOMEDIATE:** è appurato che soggetti psoriasici sono più soggetti alla manifestazione di patologie come colite ulcerosa e morbo di Crohn;
- **MALATTIE CARDIOVASCOLARI;**

- **DEPRESSIONE**, presente nel 60% dei casi; si è riscontrato tuttavia un netto miglioramento associando un supporto psicologico alla terapia topica;
- **NEOPLASIE**: rischio di manifestare neoplasie come linfoma o carcinoma a cellule squamose è circa quattordici volte più elevato rispetto a un soggetto non psoriasico.

FISIOLOGIA CUTANEA

FUNZIONI FISILOGICHE DELLA CUTE

La cute è uno degli organi più estesi del nostro organismo. La possiamo considerare multifunzionale poiché possiede numerose funzioni come barriera e protezione, termoregolatrice e sensoriale, eliminazione di sostanze in eccesso oppure tossiche attraverso le sue ghiandole, produzione della vitamina D3 grazie all'azione dei raggi UV.



Sezione e struttura della cute (5)

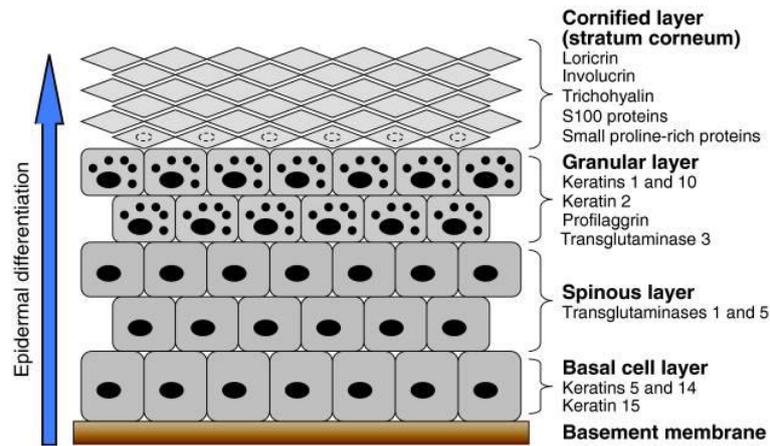
La cute è organizzata in strati:

- l'**epidermide** (più superficiale), di origine ectodermica, è un epitelio pavimentoso stratificato e cheratinizzato che si pone in rapporto con il secondo strato della cute;
- il **derma** (più profondo), è uno strato connettivale di derivazione mesodermica, riccamente vascolarizzato e innervato; conferisce supporto meccanico e metabolico all'epidermide;
- l'**ipoderma** solo qui e nel derma abbiamo il decorrere dei vasi sanguigni e linfatici.

Lo strato epidermico è a sua volta suddiviso in altre componenti in base allo stato di differenziazione delle cellule che lo compongono: basale, spinoso, granuloso, lucido (solo nei palmi delle mani e nella pianta dei piedi) e corneo.

L'unità costitutiva dell'epidermide è rappresentata dai cheratinociti, cellule che nel corso della loro vita vanno incontro a una serie di trasformazioni: inizialmente si trovano in uno stato di intensa attività mitotica proliferativa e alla fine di questo periodo diventeranno cheratinizzati e infine inerti.

Questo processo prende il nome di turnover epidermico per il quale è necessario un lasso di tempo di circa quattro settimane. Questo processo di rinnovamento cellulare inizia nello strato germinativo e continua in quelli successivi terminando con la cheratinizzazione e la desquamazione finale. La quantità di pelle che viene eliminata è progressivamente e continuamente rimpiazzata.



Differenziazione cellulare nell'epidermide (6)

Nello strato basale si ha un unico strato di cellule a forma cubica o prismatica, situato a diretto contatto con la membrana basale; sono queste cellule che garantiscono il rinnovo dei cheratinociti: in seguito alla divisione della cellula basale, una rimane in questa sede e l'altra va a costituire lo strato spinoso, definito anche strato di Malpighi.

Una volta raggiunto lo strato spinoso i cheratinociti assumono una forma poligonale e più voluminosa e da un singolo strato di cellule si passa ad averne da cinque a dieci. In questo strato si localizzano le cellule di Langherans facenti parte del sistema immunitario cutaneo che costituiscono circa il 3%-4% delle cellule presenti.

Proseguendo con il processo di citomorfosi cornea, il cheratinocita raggiunge lo strato granuloso e quindi quello corneo, ovvero lo strato più superficiale dell'epidermide, prima linea di difesa contro le aggressioni dell'ambiente esterno (dovute principalmente alla radiazione luminosa, ai traumi e agli agenti patogeni).

Lo strato corneo è costituito da cellule, chiamate corneociti, che si presentano appiattite e prive di nucleo; fra un corneocita e l'altro vi sono sostanze idrolipidiche fondamentali per conferire caratteristiche di permeabilità e il mantenimento del corretto stato di idratazione della pelle.

Un componente che riveste un ruolo fondamentale nel controllo dell'omeostasi dello strato corneo è la filaggrina (7), una proteina ottenuta dalla defosforilazione della profilaggrina (il suo precursore contenuto nello strato granuloso del peso di circa 400 kDa) che, fra le altre funzioni, dà origine per idrolisi successive a sostanze igroscopiche che compongono l'NMF insieme ad acido urocanico, citrullina, acido pirrolidon-carbossilico, sali e aminoacidi idrosolubili.

La filaggrina inoltre fascia i filamenti di cheratina conferendo resilienza e maggiore resistenza allo strato corneo e creando così un'impalcatura proteica per l'attaccamento delle proteine dell'involucro corneificato con i lipidi dello strato corneo (6).

La mancanza parziale o totale di filaggrina induce il manifestarsi di diverse patologie cutanee, fra le quali anche la psoriasi (3).

PELLE PSORIASICA

Il segno distintivo della psoriasi è l'infiammazione prolungata che porta alla proliferazione incontrollata dei cheratinociti e alla differenziazione anormale di queste cellule; questi due fattori portano allo sviluppo di lesioni cutanee che provocano danni strutturali all'epidermide. (8)

Gli studi istologici mostrano spesso alterazioni della pelle, caratterizzate da un profondo ispessimento dello strato spinoso dell'epidermide (acantosi), ipercheratosi e paracheratosi.

La lesione elementare è una maculopatia eritemato-squamosa, generalmente arrotondata, dai bordi netti; si tratta di una lesione che presenta una colorazione differente rispetto alla cute normale.



Placca eritematosa, è la lesione cutanea principale che caratterizza la psoriasi (9).

Le squame si presentano con una colorazione biancastra, secche, in genere di grandi dimensioni e spesse.

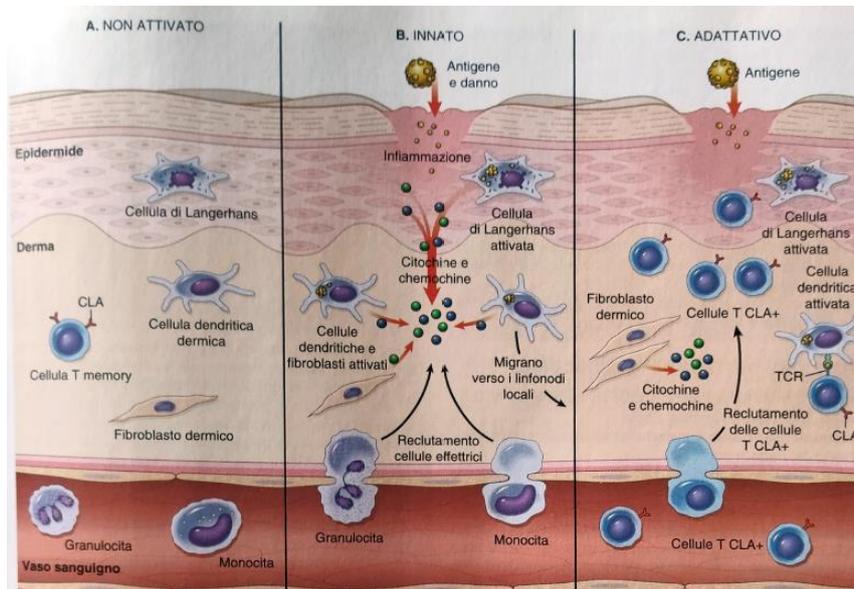
Le dimensioni delle lesioni psoriasiche variano da pochi millimetri (forma guttata) a qualche centimetro (forma nummellare) fino a una decina di centimetri e oltre (forma in placche). La manifestazione delle lesioni di forma guttata e nummellare avviene prevalentemente sulla superficie estensoria di gomiti e ginocchia e nella regione sacrale; la forma a placche interessa maggiormente il cuoio capelluto, la forma eruttiva si estende generalmente al tronco e agli arti, mentre solitamente la forma pustolosa localizzata si concentra sulle superfici palmo-plantari.

Le lesioni psoriasiche si manifestano quindi come delle grosse placche bianco-rossastre (il bianco è dovuto alla presenza di cheratina e il rosso è un aspetto tipico dell'inflammatione) e secche. Nell'area interessata dalla lesione il soggetto colpito avvertirà una sensazione dolorifica e di prurito.

Il supporto cosmetico che si vuole fornire con la formulazione studiata in questo lavoro di tesi e che verrà descritta successivamente permette non solo di idratare l'epidermide, lenire la sensazione di prurito e/o dolore della lesione psoriasica, grazie alla presenza di ingredienti che presentano spiccate proprietà emollienti, ma anche grazie alla presenza di specifiche sostanze che permettono un

incremento della capacità di idratazione e di modulazione dello stato infiammatorio.

SISTEMA IMMUNITARIO CUTANEO E IMPLICAZIONI NELLA PATOLOGIA PSORIASICA



Sistema immunitario cutaneo: A assenza di infiammazione; B risposta del sistema immunitario innato; C risposta del sistema immunitario adattativo (1);

Il sistema immunitario cutaneo è costituito da **barriere fisiche** (cheratina, film lipidico, ecc.) e **barriere chimiche** (pH, sostanze antimicrobiche, lisozima, ecc.).

I **cheratinociti**, che rappresentano circa il 90% delle cellule epidermiche, costituiscono una vera e propria barriera dal punto di vista fisico e chimico e sono in grado di dare inizio alla risposta immunitaria producendo sostanze umorali come chemochine, citochine e altri peptidi antimicrobici attivando così le cellule di Langerhans e i linfociti T.

Il sistema immunitario cutaneo è poi completato dalle **cellule dendritiche** (ponte fra risposta innata e adattativa, cellule di Langerhans e dendrociti dermici), dalle **cellule di Langherans** che svolgono un ruolo importante nell'immunità della cute e che pare operino uno screening degli antigeni (immunosorveglianza) attivandosi quando ne incontrano uno per poi migrare al linfonodo drenante. In questa sede, come cellule dendritiche interdigitate, presentano l'antigene attivando i **linfociti T helper** (CD4+), i **mastociti**, i **neutrofili** e i **macrofagi** (cellule infiammatorie fagocitarie), il **sistema del complemento** e i **linfociti della cute** (10).

I linfociti della cute si possono suddividere in due grandi categorie: i linfociti T e i linfociti B. I linfociti T maturano nella corteccia del timo e sono selezionati in sede midollare, dove vengono suddivisi in una popolazione detta "helper" (CD4+) e in una "citotossica" (CD8+).

Ogni linfocita T presenta sulla propria superficie un recettore antigenico, indicato con l'acronimo TCR (T Cell Receptor), che gli consente di riconoscere il proprio antigene; in altre parole gli consente di svolgere il proprio compito di sentinella del sistema immunitario. I linfociti T CD4 vengono ulteriormente suddivisi in 3 sottotipi funzionali: Th1, Th2 e T reg/Th3.

I linfociti Th1 producono citochine che attivano l'immunità cellulo-mediata e, in particolare, stimolano macrofagi e linfociti citotossici; i linfociti Th2 stimolano i linfociti B a produrre immunoglobuline attivando l'immunità umorale (in particolare IgE); i linfociti Th3 producono citochine antinfiammatorie.

I linfociti T reg sono stati scoperti di recente e hanno un ruolo estremamente importante per reprimere l'attività di altri linfociti T, affinché non inneschino reazioni eccessive che possano portare anche all'insorgenza di stati patologici, come ad esempio uno stato infiammatorio cronico, tipico appunto nella manifestazione clinica della psoriasi.

I linfociti B derivano da cellule ematopoietiche staminali e vengono stoccati all'interno dei follicoli di milza, linfonodi e placche del Peyer. Sono quasi del tutto assenti nella cute in condizioni normali e difendono il nostro organismo da molecole potenzialmente patogene. Possono articolare la loro risposta all'offesa in due modi:

- una **risposta primaria** nella quale i linfociti B che entrano in contatto con l'antigene vanno incontro a selezione clonale e si differenziano in plasmacellule (che secernono IgM e solo successivamente IgG) e in linfociti B memoria.
- una **risposta secondaria** che dipende dalla presenza di linfociti B memoria, i quali hanno una vita media lunga; questo tipo di risposta è caratterizzata dalla produzione di immunoglobuline che eliminano con maggior facilità il patogeno in quanto più affini all'antigene.

Vi sono infine:

- l'**unità vascolare dermica** ("centro di reazione cutaneo" composto da cellule endoteliali delle venule postcapillari dermiche, mastociti perivascolari, dendrociti dermici, macrofagi stanziali e linfociti T);
- le **cellule neurali** e le **terminazioni nervose dermiche** (*network* neurale), categoria rappresentata principalmente dalle cellule di Merkel.

L'IMPORTANZA DEI LINFOCITI T

| Tabella 1 Distribuzione fenotipica delle popolazioni linfocitarie cutanee | | |
|--|--|---|
| Cute | EPIDERMIDE | DERMA |
| Linfociti T | 2-5% dei linfociti T della cute | 95-98% linfociti T della cute |
| | 99% CD8+ | 50-60% CD4 40-50% CD8 |
| | > TCR α/β +/- TCR γ/δ (tranne in topo e bovino) | 90-100% TCR α/β 0-10% TCR γ/δ |
| Linfociti B | Assenti | Rarissimi |

Distribuzione delle popolazioni linfocitarie cutanee nella cute (10)

La psoriasi, come altre malattie infiammatorie della pelle, è correlata all'azione dei linfociti T e pertanto viene descritta come patologia cellule-T mediata.

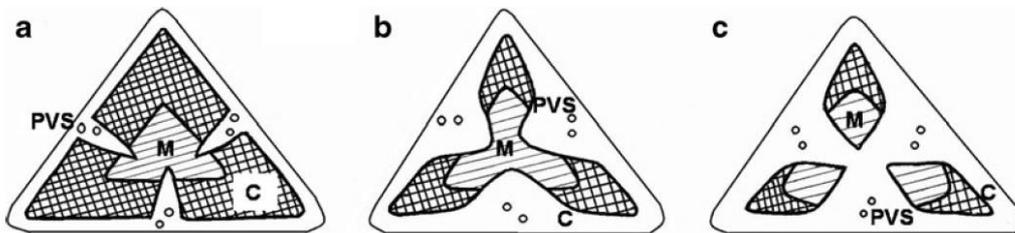
Le cellule T prendono il loro nome dalla ghiandola nella quale si sviluppano, ossia il timo. Questo è un piccolo organo, che raggiunge un peso compreso fra i 20 e i 50 g, suddiviso in 2 lobi, ognuno dei quali presenta una zona più esterna (corticale) che circonda completamente la parte più interna (midollare) (1).

Una delle cellule più rappresentative, dal punto di vista quantitativo, di questo organo sono i linfociti T immaturi, detti anche linfociti T vergini che arrivano al timo dal midollo osseo, fonte per tutti i linfoidi progenitori oltre che delle altre cellule ematopoietiche. Le cellule ematiche mature (fra le quali ritroviamo anche i linfociti), hanno in comune l'origine dalle cellule staminali ematopoietiche pluripotenti, contenute appunto nel midollo osseo (nell'adulto solo metà dello spazio midollare ha funzione ematopoietica).

Dal midollo osseo queste cellule vengono veicolate al timo e qui verranno "addestrate" al riconoscimento di antigeni *self* e *not-self*, attraverso il proprio

recettore per l'antigene, specifico per ogni linfocita che prende il nome di TCR (ogni linfocita T riconoscerà uno e un solo antigene).

Il timo rappresenta quindi un punto cruciale per il corretto funzionamento dei linfociti. Si sviluppa durante la vita fetale, raggiunge la sua massima produzione durante la prima vita postnatale e si riduce progressivamente di dimensioni con decremento della sua specifica produzione durante la giovane età adulta e poi nel corso di tutta la vita adulta attraverso il processo di involuzione legata all'età (11). Va quindi incontro ad un fenomeno fisiologico di atrofizzazione che induce un calo nella produzione dei linfociti T via via che l'atrofia aumenta. .



Schema rappresentativo delle modificazioni, dovute all'invecchiamento, del timo (11)

Dopo lo sviluppo nel timo, i linfociti T vengono trasferiti in tutto il resto del corpo. È quindi evidente che eventuali alterazioni del timo possono condizionare il funzionamento del sistema immunitario.

Il **TCR (T cell receptor)** è un eterodimero formato da due catene polipeptiche unite da ponti disolfuro, nel quale si individua una regione costante e una variabile; i geni che codificano per queste due catene polipeptidiche si riarrangiano durante il processo di maturazione cui sono sottoposti i linfociti T nel timo, generandosi così un'infinità di combinazioni.

Distinguiamo:

- **TCR $\alpha\beta$** che riconosce gli antigeni peptidici esposti da molecole che costituiscono il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC);
- **TCR $\gamma\delta$** , che riconosce direttamente gli antigeni peptidici senza che questi vengano esposti sulle membrane delle molecole del MHC; prendono

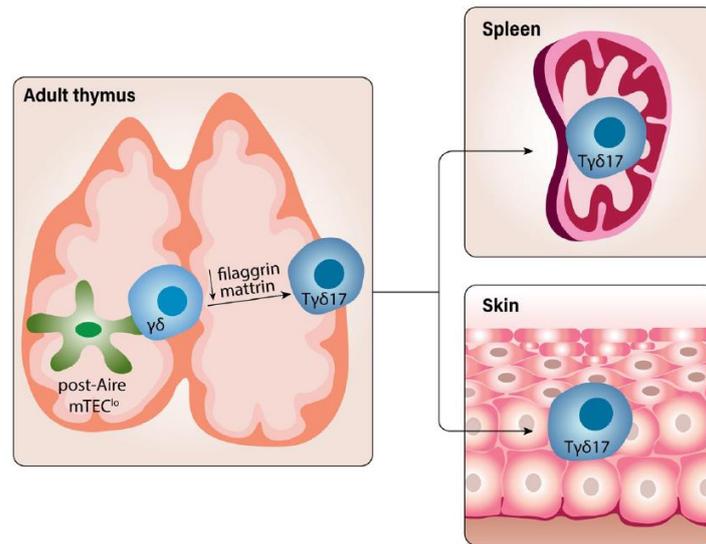
anche il nome di cellule epidermiche dendritiche per la loro particolare morfologia (12);

LINFOCITI $\gamma\delta$ T, TIMO E PSORIASI

Oltre all'importanza del timo nello sviluppo dei linfociti, questa ghiandola presenta altre connessioni importanti con la psoriasi.

Studi condotti su cavie (12), hanno consentito di scoprire che i linfociti $\gamma\delta$ T vengono prodotti a livello embrionale durante i primi giorni di sviluppo e lasciano il timo per colonizzare i vari distretti dell'organismo, con tempistiche che dipendono dal tipo di tessuto che dovrà riceverli. Sempre nello stesso studio sono stati condotti esperimenti su soggetti umani e si è riscontrata una piccola ma forse cruciale differenza rispetto al caso murino: i linfociti $\gamma\delta$ T umani non sono completamente maturi a livello embrionale come quelli murini, ma completano la loro maturazione nel periodo neonatale. Il microambiente timico è risultato essere fondamentale per lo sviluppo di questi linfociti.

Tali studi hanno poi approfondito il caso specifico di carenza di una matrice stabile di filaggrina in topi nudi e si è riscontrata una presenza elevata di linfociti $\gamma\delta$ T. La mancanza di una matrice stabile di filaggrina è un sintomo e al tempo stesso concausa della manifestazione della psoriasi e del suo peggioramento. In particolare, la mancanza di filaggrina porta a una sovraespressione linfocitaria e ciò spiega come la malattia si instaura e progredisce.



La mancanza di una matrice di filaggrina induce una iperproliferazione di IL-17 da parte dei linfociti $\gamma\delta$ T (12)

In un particolare studio (13) che prendeva come soggetto una capra affetta da timoma, si è riscontrato che lesioni di qualsiasi tipo, associate al timo, inducono un malfunzionamento di tale ghiandola che induce un'espressione errata dei linfociti; nello specifico si è notato che uno dei sintomi del timoma può essere l'insorgenza di psoriasi o altre infiammazioni cutanee come le dermatiti.

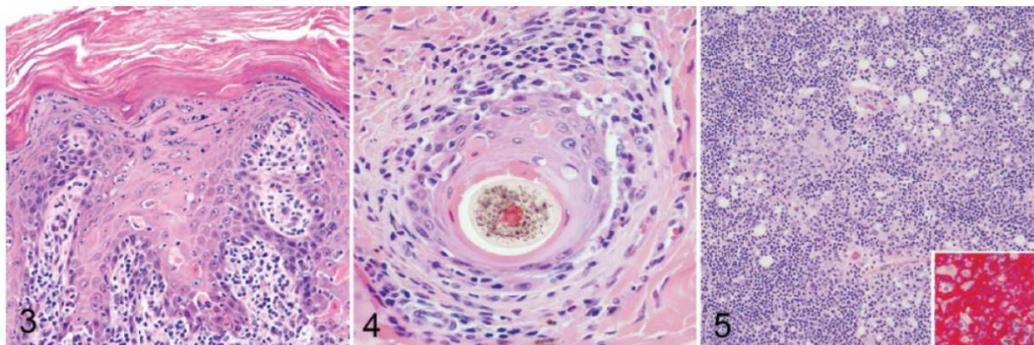


Figure 3 – 5 rappresentano come si presenta lo stato infiammatorio nel tessuto di un timo neoplastico di una capra (13)

Studi più approfonditi (14) sulle patologie cellule-T mediate hanno messo in luce l'importanza dei linfociti $\gamma\delta$ T; queste cellule sono preposte, oltre alle funzioni che svolgono anche altri linfociti T, alla produzione di IL-17A (citochina proinfiammatoria, atta a proteggere il nostro organismo dall'attacco di batteri o funghi), presente in molte malattie di tipo infiammatorio, che induce un

aggravamento delle condizioni di manifestazione di queste patologie (nel caso specifico della psoriasi è emerso che le attività dell'IL-17A e IL 23 giocano un ruolo importante nello sviluppo della malattia).

Vi è una stretta correlazione fra lo sviluppo dei linfociti $\gamma\delta$ T e il timo, sono infatti le prime cellule a colonizzare il timo durante il suo sviluppo embrionale. I legami che si creano fra questi linfociti e il timo sono importanti perché mostrano come una modificazione a livello del timo può compromettere la funzione di queste cellule. Questi studi hanno portato alla conclusione che i linfociti $\gamma\delta$ T, capaci di produrre IL-17A, sono la chiave di volta dello stato infiammatorio che riscontriamo in pazienti psoriasici e in altre patologie infiammatorie che riguardano la cute.

Si è notato inoltre che malformazioni al timo, dovute a difetti di sviluppo o a patologie quali le neoplasie, portano ad un malfunzionamento nello sviluppo dei linfociti T, che si manifesta a sua volta con un mal funzionamento nella capacità di controllo dello stato infiammatorio, anche a livello cutaneo.

Una produzione sregolata di IL-17A (nel derma ad opera dei linfociti $\gamma\delta$ T) porta al manifestarsi di diverse patologie autoimmuni, fra cui la psoriasi; il meccanismo preciso con cui avviene questo fenomeno non è stato ancora del tutto chiarito, ma molte terapie, utilizzate attualmente per il trattamento di diverse manifestazioni cliniche associate alla psoriasi, prevedono un meccanismo mirato contro l'IL-17A e il suo recettore.

QUADRI CLINICI

La psoriasi presenta un polimorfismo clinico, per aspetto, estensione, distribuzione ed evoluzione delle lesioni.

Un'osservazione interessante che emerge da gran parte degli studi effettuati sulla psoriasi è che molto spesso è associata ad altre patologie, come diabete, obesità e patologie cardiovascolari.

Una delle problematiche più gravi correlate a questa patologia è data dal fatto che un terzo dei soggetti ammalati manifesta anche l'insorgere di artrite infiammatoria, disturbi alle unghie e, non meno importante, disturbi psicosociali. La psoriasi è infatti una malattia che condiziona pesantemente la qualità della vita poiché colpisce sia a livello fisico, provocando delle lesioni che possono portare ad una riduzione delle capacità motorie, sia a livello psicologico con aspetti soggettivi e difficilmente quantificabili.

Si distinguono diverse tipologie di psoriasi. La manifestazione clinica più comune, che colpisce oltre l'85% dei casi, è la forma volgare, quella che si presenta con lesioni squamose e arriva a coprire ben oltre il 10% del corpo, nelle forme più gravi della malattia.

PSORIASI VOLGARE



La psoriasi volgare si presenta con placche squamose eritematose, localizzate principalmente sul tronco e sulle superfici estensorie degli arti (15)

Localizzazione: superfici estensorie dei gomiti e delle ginocchia, regione lombosacrale, cuoio capelluto (isolate oppure lo interessano interamente, la linea di demarcazione all'attaccatura dei capelli, la cui crescita viene compromessa), mani.

Aspetto: forma rotondeggiante od ovulare, con bordi netti, spesso si tratta di manifestazioni simmetriche; sulle mani può assumere un aspetto ipercheratosico, con fissurazioni ragadiformi o può presentarsi con lesioni ipercheratosiche circoscritte o a forma di cono.

Decorso: cronico. Questo aspetto è comune a tutte le manifestazioni cliniche della psoriasi.

PSORIASI ERUTTIVA

Si tratta di una delle forme più comuni di psoriasi e viene distinta ulteriormente in psoriasi guttata e psoriasi nummulare; nella prima gli elementi papulosi sono di piccole dimensioni con localizzazione preferenziale sul tronco, nella seconda invece si hanno delle papule più grandi di colore rosso intenso e le lesioni interessano tronco e arti.

PSORIASI INTERTRIGINOSA

Localizzazione: zone delle grandi pieghe (area ascellare, sottomammaria, addominale, inguinale). Si manifesta maggiormente in soggetti obesi e/o diabetici con un aspetto a macule eritematose, lucenti, lisce, spesso macerate e prive di squame.

PSORIASI UNIVERSALE

Si tratta del caso in cui la psoriasi invade quasi tutto l'ambito cutaneo, mantenendo le sue caratteristiche morfologiche e risparmiando solo alcune zone; la desquamazione è particolarmente abbondante.

ERITRODERMIA

Questa particolare forma è causata soltanto da errori terapeutici, come la sospensione improvvisa della terapia steroidea sistemica.

PSORIASI DELLE MUCOSE

Localizzazione: glande, ma può estendersi alla lamina interna del prepuzio; la localizzazione orale è molto rara.

Aspetto: chiazza ben delimitata, eritematosa, con desquamazione modesta o anche assente.

PSORIASI UNGUEALE



Psoriasi ungueale (15)

Molto rara nel bambino; il coinvolgimento ungueale varia dal 10% al 55% dei casi ed è più frequente nella psoriasi artropatica.

Localizzazione: colpisce maggiormente le mani rispetto ai piedi; in genere colpisce più dita ma alle volte il coinvolgimento si limita a una sola unghia.

Aspetto: depressioni cupuliformi sulla superficie della lamina ungueale che prendono il nome di pitting; si formano delle chiazze color rosa salmone che si presentano come aree dai contorni irregolari; onicolisi, distacco della lamina dal letto ungueale; ipercheratosi subungueale, dovuta a un accumulo di squame sotto la porzione distale della lamina ungueale; emorragie a scheggia.

PSORIASI ARTROPATICA

Si osserva nel 5%-7% dei soggetti psoriasici, mentre nel 30%-40% di quelli che ne presentano una forma severa, si riscontra associata ad una particolare forma di artrite infiammatoria. L'età di insorgenza più frequente è compresa fra i 30 e i 50 anni.

PSORIASI PUSTOLOSA



Psoriasi pustolosa localizzata sul palmo di una mano (4).

La caratteristica principale di questa tipologia di psoriasi è la presenza di micropustole amicrobiche.

TERAPIA: ASPETTI GENERALI

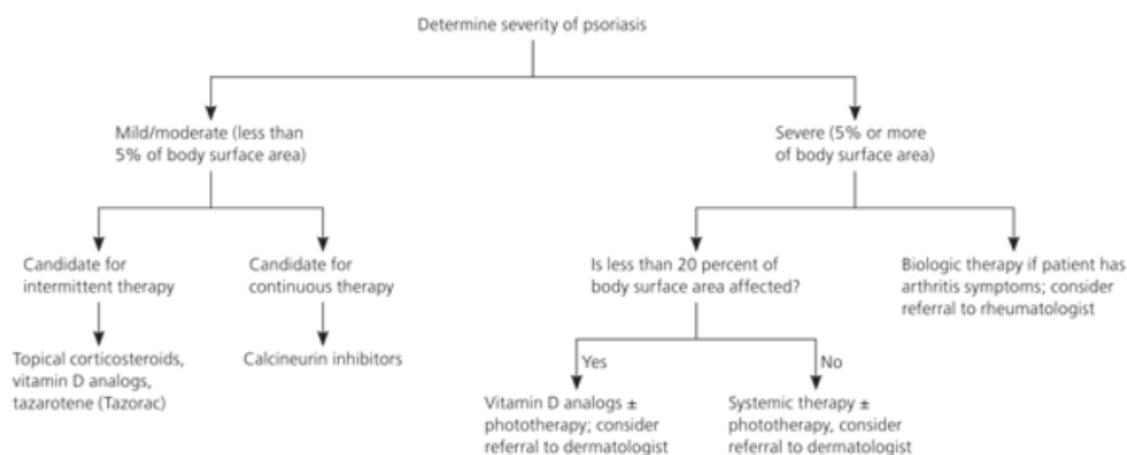
Come in una qualsiasi altra patologia, la terapia deve essere modellata sul paziente. Al primo contatto con il soggetto si seguiranno le linee guida prestabilite, si terrà conto di età, evoluzione della malattia, varietà clinica, sede delle lesioni e successivamente si cercherà di valutare quale approccio sia il migliore (combinazione di farmaci o associazione di politerapia farmaceutica con la fototerapia).

Il trattamento della psoriasi volgare, che rappresenta la forma più comune e diffusa, si avvale soprattutto di trattamenti topici, rappresentati da emollienti e cheratolitici, che sono associati per riuscire a eliminare le squame, se la zona con lesioni non è troppo estesa; quando la zona di interesse comincia a coprire una superficie ampia, soprattutto in bambini o soggetti anziani, è sconsigliato l'impiego di sostanze cheratolitiche (es. acido salicilico) perché potrebbero presentare un eccessivo assorbimento cutaneo con gravi effetti tossici (salicilismo).

La psoriasi è una patologia cronica per la quale non è stato ancora trovato un trattamento di elezione per l'eradicazione definitiva. Si può quindi intervenire sui sintomi della malattia (il primo passo è sempre quello di ridurre e migliorare le condizioni della lesione psoriasica), cercando di rendere sempre migliore lo stile di vita del paziente, soprattutto in considerazione delle frequenti manifestazioni dolorose associate a prurito.

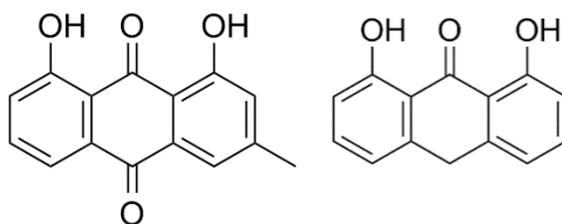
TERAPIA FARMACOLOGICA

Un primo approccio di tipo generale nei confronti di un soggetto che accusa sintomi riconducibili alla psoriasi, è quello che viene mostrato nello schema rappresentato in figura:



Schema approccio generale medico con soggetto psoriasico (4)

Il passo successivo all'allontanamento delle squame è quello di utilizzare dei preparati topici a base di ditranolo, o antralina (derivato dell'acido crisofanico, principio attivo dell'*Aloe arborescens*), a concentrazioni molto basse, applicati per cicli di durata mensile spesso in associazione con esposizione UV. L'effetto indesiderato più grave con questo trattamento è l'irritazione della cute, quindi si possono in alternativa derivati della vitamina D (come ad esempio il calcitriolo), oppure derivati degli acidi retinoidi (hanno comunque l'irritazione come effetto collaterale se usati in modo scorretto).



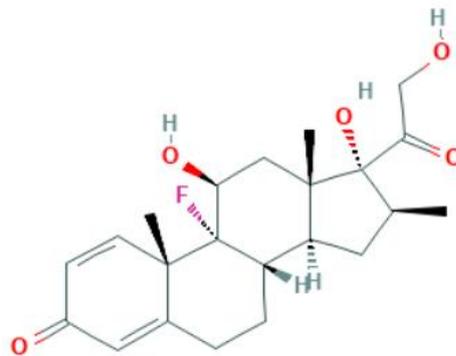
Struttura chimica dell'acido crisofanico e del suo derivato ditranolo (16)

Per localizzazioni particolari quali viso, genitali, o manifestazioni con lesioni particolarmente gravi si preferisce utilizzare preparati topici cortisonici; questi

hanno poi una particolare utilità associati all'acido salicilico, nelle localizzazioni al cuoio capelluto.

I principali farmaci utilizzati per il trattamento topico di una forma moderata di psoriasi contengono:

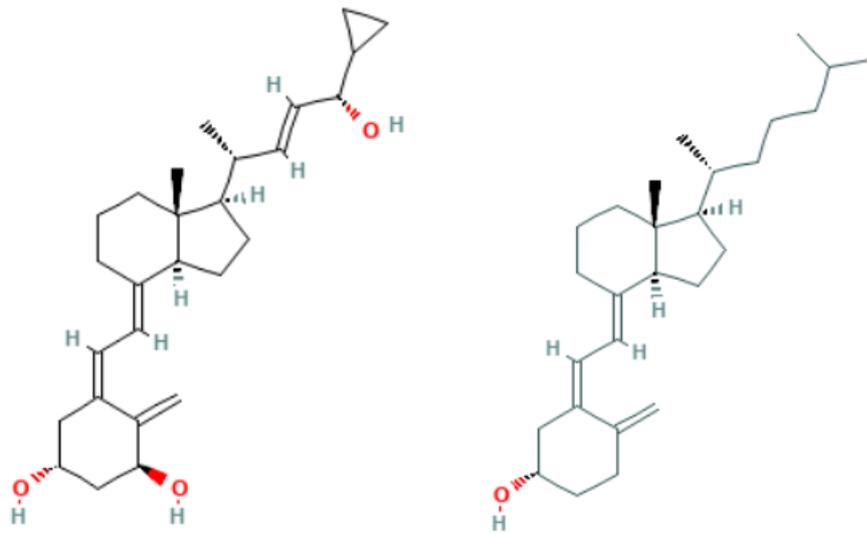
- CORTICOSTEROIDI - uso quotidiano - Il meccanismo d'azione su cui si basa il loro effetto è quello di indurre vasocostrizione e immunosoppressione; con i corticosteroidi si cerca di ridurre lo stato infiammatorio associato alla patologia; gli effetti collaterali più comuni associati al loro utilizzo sono irritazione della zona di applicazione e maggior difficoltà di guarigione delle lesioni. Per questi motivi, il trattamento con corticosteroidi deve essere interrotto periodicamente;



Uno dei corticosteroidi più utilizzati è il betametasone (16)

- TAZAROTENE - da applicare una volta al giorno - viene impiegato anche per il trattamento dell'acne;
- ANALOGHI DELLA VITAMINA D - da applicare due volte al giorno - sono utilizzati soprattutto per il trattamento della patologia in età pediatrica in quanto risulta una via più sicura con minori effetti collaterali. Effetti migliori sono stati registrati dall'associazione di vitamina D o suoi analoghi come il calcipotriolo in associazione con corticosteroidi; la vitamina D, come i suoi analoghi, agisce (17) creando un legame con il proprio recettore intracellulare, correlato alla funzione dell'espressione

del gene associato alla proliferazione cellulare; se il recettore si trova legato, indurrà una minor proliferazione cellulare,



Struttura chimica del calcipotriolo e della vitamina D (18)

Quando le lesioni diventano estese e molto gravi, si associano al trattamento topico trattamenti con raggi UV di tipo A e B, anche fra loro associati. Si tratta di un approccio efficace che prende il nome di fotochemioterapia che non è purtroppo applicabile in tutti i casi. I soggetti che presentano un fototipo di tipo 0 o 1, ossia i più fragili e sensibili alla radiazione luminosa, seguendo questo tipo di trattamento andrebbero incontro ad una serie di effetti collaterali anche molto gravi. Effetti collaterali importanti si possono comunque riscontrare anche in fototipi meno sensibili, quali insorgenza di tumori della pelle, eritemi, scottature, fotoinvecchiamento cutaneo, fotosensibilizzazione.



“Prima e dopo” soggetti con una psoriasi lieve-moderata trattati con laser (19)

L'obiettivo di questa tecnica è quello di modulare la risposta immunitaria nella sede della lesione psoriasica. Spesso, per ottenere un effetto migliore si associa alla fotochemioterapia, un trattamento laser (19) che presenta un'azione anche sul microcircolo. La terapia laser è più facile da affrontare e solitamente il grado di soddisfazione del paziente è più elevato, però si può applicare solo ad aree specifiche del corpo e non a zone troppo estese, condizione non limitante la fotochemioterapia.

Nelle forme più complesse di psoriasi che non rispondono bene ai trattamenti topico e fototerapeutico, bisogna iniziare un trattamento di tipo sistemico, utilizzando altre tipologie di farmaci. Una grossa novità è rappresentata dai farmaci biologici, che mirano ad inibire importanti processi immunologici alla base della patogenesi di questa malattia: anticorpi monoclonali, citochine ricombinanti e proteine di fusione. Il target specifico per queste terapie è l'IL-17A, che, come abbiamo visto precedentemente, è un protagonista nel fenomeno infiammatorio cronico che caratterizza la psoriasi.

Nel corso degli anni la ricerca si è molto orientata sui farmaci inibitori dell'IL-17A.

Il primo a essere stato approvato e utilizzato per il trattamento della psoriasi è stato il **secukinumab**, un anticorpo monoclonale umano; gli studi hanno riscontrato un notevole miglioramento della lesione psoriasica nel 75% dei casi trattati. A seguire è stato approvato il **ixekizumab**, che sostanzialmente ha ricalcato i successi ottenuti con il secukinumab.

Un maggiore successo è stato ottenuto dall'impiego del **brodalumab**; approvato l'anno successivo rispetto al primo: dopo il trattamento con questo farmaco, più dell'80% dei soggetti trattati ha riscontrato un notevole miglioramento dello stato patologico.

Gli studi sulla sicurezza dei tre farmaci hanno riscontrato una serie di effetti collaterali che sono anche da rimandare all'azione stessa del farmaco.

Il più comune risulta l'insorgenza della *Candida albicans*, dovuta a una delle attività fisiologiche di IL-17^o, ossia partecipare nella risposta umorale innata per contrastare l'azione dei microorganismi. Altri effetti indesiderati sono la cefalea e la diarrea.



Un uomo di 18 anni con grave psoriasi cronica a placche. Il trattamento con secukinumab ha portato a una grossa svolta nell'arco di tre mesi (20).

Vi sono tuttavia soggetti che non rispondono in alcun modo alle terapie sopracitate. Questo sarebbe da attribuirsi al fatto che vengono espresse delle

isoforme di IL-17° in quanto, con target anche solo leggermente modificato, questi farmaci non hanno efficacia. Per ovviare a questo inconveniente l'orientamento della ricerca è verso una terapia che inibisca una serie di citochine e non solo alcune specifiche di esse.

Altri farmaci che vengono impiegati per un trattamento di tipo sistemico sono:

- ACITRETINA, un retinoide di sintesi utilizzato in combinazione alla fototerapia;
- CICLOSPORINE, principi attivi con effetto immunosoppressivo, utilizzato per modulare la risposta immunitaria dell'organismo che innescano un immediato miglioramento dei sintomi, ma non possono essere utilizzate per un lungo periodo, presentano molte interazioni con altri farmaci ed effetti collaterali;
- METOTRESSATO, antineoplastico utilizzato solo su soggetti che possano tollerare i suoi importanti effetti secondari.

IL PRODOTTO COSMETICO COME ADIUVANTE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Definizione di prodotto cosmetico presente nell'articolo 2, "Definizioni", del Regolamento (CE) n. 1223/2009, Regolamento cosmetici:

"Qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere applicata sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti o sulle mucose della bocca allo scopo esclusivamente o prevalentemente di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli, mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei". (21)

Il supporto cosmetico, approvato dalle linee guida per il trattamento della psoriasi, prevede l'utilizzo di ingredienti emollienti, umettanti, idratanti e altre sostanze che mirano a preservare l'omeostasi dello strato corneo.

L'obiettivo principe (22) è cercare di migliorare il più possibile l'idratazione dello strato corneo, in modo da evitare o contrastare il fenomeno della desquamazione.

I prodotti sono generalmente associati ad altri trattamenti, ad esempio corticosteroidi per uso topico, per rendere la terapia più performante.

EMOLLIENTI

In uno studio del 2009, è stato dimostrato che l'utilizzo di ingredienti emollienti (23), in concomitanza con la corticoterapia, può effettivamente aiutare il soggetto psoriasico nella gestione della malattia, andando a ridurre l'incidenza delle riacutizzazioni e prolungando la fase di latenza.

Gli emollienti non vengono utilizzati solo per sostenere la terapia di tipo farmacologico, ma vengono impiegati anche per migliorare l'assorbimento delle radiazioni UV; abbiamo visto precedentemente come la fototerapia può essere

d'aiuto nel trattamento di questa patologia (24). I raggi UV incontrano molte più difficoltà nell'attraversare le placche psoriasiche rispetto ad una cute normale, questo perché la cute psoriasica presenta uno strato corneo più spesso e le placche, anche se in parte, riescono a riflettere la radiazione; gli emollienti possono incrementare le capacità di assorbimento nei soggetti psoriasici, fino a raggiungere gli strati più profondi dell'epidermide. L'uso quotidiano di emollienti è pertanto raccomandato per tutti i pazienti psoriasici (25), insieme a terapie topiche attive durante una riacutizzazione.

L'agente emolliente andrebbe utilizzato non solo come trattamento "leave-on", ma si dovrebbero utilizzare anche nella detergenza quotidiana, aggiunti o sostituiti al sapone tradizionale per migliorare le condizioni di barriera della cute e per ammorbidire e ridurre le squame.

I prodotti emollienti vengono classificati in base alla loro consistenza:

- leggera (emulsioni solide o liquide);
- profonda (unguenti, particolarmente utili quando le squame sono più difficili da rimuovere);

Il loro utilizzo è considerato sicuro ma, come per ogni sostanza, vi è tuttavia la possibilità di reazioni avverse, come ad esempio in caso di allergie da contatto e irritazioni (fenomeni, individuali).

CERAMIDI

Le ceramidi sono dei derivati ottenuti da sfingosina e acidi grassi, naturalmente presenti nella cute (sono la componente lipidica più abbondante nello strato corneo); svolgono diverse funzioni e sono estremamente importanti per quanto riguarda i concetti di barriera cutanea e giusto grado di idratazione. La loro importanza è anche dovuta al coinvolgimento nella proliferazione cellulare e

nella via di segnalazione dell'apoptosi, tramite attivazione di diverse molecole di trasduzione del segnale (26). Un brusco calo nella concentrazione di ceramidi presenti nello strato corneo è considerato causa eziologica importante di diverse malattie cutanee, fra le quali proprio la psoriasi.

La riduzione nella produzione delle ceramidi, per quanto riguarda la psoriasi, è da riferirsi a un danno nella via di sintesi definita “de novo”; la sua efficienza viene intaccata dallo stato infiammatorio che si instaura come tipico andamento di questa patologia.

Studi condotti (27) nel loro utilizzo, come trattamento aggiuntivo a quello farmacologico, hanno dimostrato risultati positivi e incoraggianti. L'approccio all'uso di queste sostanze è suggerito in alcuni studi scientifici (28) che hanno evidenziato come, nei soggetti psoriasici, si verifichi una diminuzione della produzione di ceramidi all'interno dello strato corneo. Una loro integrazione, pur non essendo questa una soluzione definitiva, può essere pertanto un valido aiuto per mitigare la manifestazione della malattia.

PARTE SPERIMENTALE

Il lavoro sperimentale è stato suddiviso in sei fasi.

- Prima fase: identificazione degli ingredienti e studio della formulazione.
- Seconda fase: preparazione a banco del prototipo sviluppato e relativi studi di stabilità.
- Terza fase: prove a casa durante il periodo di *lockdown*.
- Quarta fase: preparazione in impianto pilota.
- Quinta fase: valutazione della sicurezza del prototipo finale.
- Notifica del prodotto sul portale CPNP.

MATERIALI E METODI

APPARECCHIATURE

VETRERIA

Utensili da laboratorio quali spatole, bilance e agitatori magnetici con piastra riscaldante, sonde termiche, pipette.

OMOGENIZZATORE DA BANCO SILVERSON

Utilizzato per la preparazione a banco ovvero la parte che concerne la ricerca e lo sviluppo dei prototipi; utile per la produzione piccole quantità di emulsioni, unguenti o gel.

PHMETRO

Strumento utilizzato per la misurazione del pH, utile nelle fasi di preparazione e di controllo del prodotto.

TURBOEMULSORE MAMBRETTI (CAPACITA' 5 LITRI) - IMPIANTO PILOTA

Macchinario dotato di una vasca in acciaio inox AISI 316 di forma cilindrica per il contenimento del prodotto, con doppia camicia, verticale, fondo e coperchio bombati; sul fondo del fusore è posta una turbina emulsionante, mentre ancorati al coperchio sono installati gli elementi per la miscelazione (pala rotante e raschiatore).

Il vuoto viene creato e mantenuto automaticamente in un range prefissabile dall'operatore, tramite una pompa per il vuoto ad anello liquido.

Il riscaldamento avviene grazie alla circolazione di acqua calda nella camicia.

Il raffreddamento è effettuato mediante circolazione di acqua fredda nella stessa camicia ed è controllato da una valvola ciclica.

MATERIE PRIME

Gli ingredienti utilizzati sono tutti conformi al Regolamento REACH (CE) n. 1907/2006. Durante le fasi di preparazione sono state rispettate le norme GMP (Good Manufacturing Practice). Questi requisiti sono necessari per l'ottenimento di un prodotto standardizzato, sempre sicuro, efficace, stabile e commercializzabile all'interno dell'Unione Europea.

Tutte le materie prime utilizzate nella formulazione sono state fornite dall'azienda Vevy Europe S.p.A. di Genova.

C12-20 ACID PEG-8 ESTER (XALIFIN 15 N-P)

Massa pastosa bianco-avorio (pf 40°C-50°C) con odore lieve caratteristico.

Si tratta di un emulsionante non-ionico ottenuto da acidi grassi di origine vegetale, ad alta capacità veicolante e di rilascio, che permette la realizzazione di

emulsioni olio in acqua estremamente stabili, destinate soprattutto al trattamento di pelli sensibili, come appunto la pelle di un soggetto psoriasico; lascia un tocco leggero sulla pelle e rende il prodotto facile da applicare.

C₁₀₋₁₈ TRIGLYCERIDES (NESATOL N-P)

Liquido oleoso giallo chiaro, odore lieve fruttato.

Trigliceride eudermico sebosimile. Ottimo ingrediente emolliente.

Pollen Extract (and) Glycine Soja (Soybean) Oil, Unsaponifiables (and) Olea Europaea (Olive) Oil, Unsaponifiables (and) Triticum Vulgare (Wheat) Germ, Oil Unsaponifiables (FILAGRINOL N-P):

Liquido oleoso giallo ambrato con odore lieve caratteristico.

Sostanza funzionale, composta da frazioni di insaponificabili botanici, che modula la produzione di filaggrina, proteina epidermica sintetizzata a livello dello strato granuloso dell'epidermide.

Raccomandato per il trattamento di pelli sensibili e secche, arrossate e danneggiate (come si presentano le pelli dei soggetti psoriasici) e anche per contrastare il fenomeno dell'invecchiamento cutaneo; presenta anche spiccate proprietà antiossidanti.

ISOPROPYLBENZYL SALICYLATE (AND) ISODECYL SALICYLATE (SALYCUMINOL)

Liquido oleoso giallo chiaro che può cristallizzare a seconda della temperatura a cui si trova, con odore leggero caratteristico.

Modulatore della risposta infiammatoria a livello topico e privo di azione a livello sistemico, con marcata attività cheratoplastica.

ACETYLATED GLYCOL STEARATE; SOLIDO CEROSO BIANCO (CETACENE)

Cera non convenzionale, con ottime proprietà emollienti e veicolanti, migliora la stabilità e l'omogeneità della formulazione e conferisce una sensazione di pelle vellutata dopo l'applicazione.

PHENOXYETHANOL (AND) SODIUM DEHYDROACETATE (AND) SORBIC ACID (AND) UNDECYLENIC ACID (UNDEBENZOFENE-C P-F)

Liquido oleoso quasi incolore, con odore leggero caratteristico.

Utilizzato come conservante.

PEG-20 MYRISTATE (AND) PEG-20 PALMITATE (XALIDRENE)

Massa cerosa bianca con odore leggero caratteristico.

Coemulsionante per emulsioni olio in acqua.

WATER, HYDROLYZED GLYCOSAMINOGLYCANS, BETA-GLUCAN, CELLULOSE (HYALURAMINE-S)

Liquido da bianco a giallo chiaro, inodore.

Precursore dei mucopolisaccaridi, conferisce idratazione profonda.

KRAMERIA TRIANDRA ROOT EXTRACT(ACS-ANTICYTOSTRESSOR)

Liquido marrone rossastro con odore caratteristico.

Modulatore della produzione cutanea degli stress-ormoni, con proprietà protettive/preventive e ricostitutive/riparative.

OLIGOPEPTIDES FROM ENZYMATIC HYDROLYSIS OF RICE PROTEIN
[RICE OLIGOPEPTIDE] (INTEGRINE-60)

Liquido giallo chiaro, con odore leggero caratteristico.

Modulatore della produzione di sostanze fondamentali per la salute della cute quali, Collagene I, Collagene IV, Collagene VII, Collagene XIII, Elastina, Fibronectina e Filaggrina.

OSSIDO DI ZINCO

Composto inorganico, si presenta come una polvere bianca inodore; viene ad essere impiegato perché possiede proprietà capaci di lenire gli stati di irritazione.

FITOESTESINA

Miscela di oli essenziali con effetto desensibilizzante cutaneo.

PREPARAZIONE A BANCO

In questa fase è stata utilizzata una formulazione che prevedeva anche l'aggiunta di un sistema tampone, successivamente eliminato, perché ritenuto non necessario.

| FASE | MATERIE PRIME | QUANTITÀ % |
|------|---|------------|
| A | XALIFIN 15 N-P | 16,00 |
| A | NESATOL N-P | 5,00 |
| A | FILAGRINOL N-P | 10,00 |
| A | SALYCUMINOL | 1,50 |
| A | CETACENE | 3,00 |
| A | UNDOBENZOFENE-C P-F | 1,30 |
| B | ACQUA DEMINERALIZZATA | 43,16 |
| B | XALIDRENE | 4,00 |
| B | HYALURAMINE-S | 2,00 |
| B | ACS-ANTICYTOSTRESSOR | 2,00 |
| B | INTEGRINE-60 | 1,50 |
| B | LATTICO ACIDO DCG | 1,30 |
| B | SODIO FOSFATO BIBAS. 12H ₂ O DCG | 4,74 |
| B | ZINCO OSSIDO | 0,50 |
| C | FITOESTESINA | 4,00 |

PROCEDURA

Obiettivo: produrre 400 grammi di emulsione da utilizzare per effettuare le verifiche di stabilità.

In un becher si pesano tutti i componenti della fase A eccetto l'Undobenzofene che verrà pesato separatamente in un altro becher perché da aggiungere a caldo, appena prima di unire le fasi A e B. In un secondo becher, destinato a contenere il volume finale della preparazione, si pesano tutti i componenti della fase B ad eccezione dell'ossido di zinco, pesato a parte su un vetrino da orologio.

In un terzo becher si pesa l'unico componente della fase C.

Dopo aver completato tutte le pesate si trasferiscono i becher su due piastre e si scalda la fase A ad una temperatura di 70° e la fase B a una temperatura di 65°C, entrambe sotto agitazione continua (agitatore magnetico), controllando il raggiungimento della temperatura desiderata con una sonda.

Raggiunte le temperature indicate si aggiungono, sotto agitazione, l'Undobenzofene e l'ossido di zinco rispettivamente nel becher contenente la fase A e in quello contenente la fase B.

Si agita per alcuni minuti la fase B fino a completa dispersione dell'ossido di zinco e in seguito si versa a filo la fase A nella fase B. Si continua a emulsionare (indicativamente per quattro minuti) e con l'aiuto di una spatola ci si assicura che tutta la massa venga a contatto con il turboemulsore.

Successivamente l'emulsione viene raffreddata in un bagno di acqua fredda sotto miscelazione lenta e regolare. Raggiunta la temperatura ambiente si aggiunge la fase C sotto agitazione per favorire l'incorporazione omogenea della Fitoestesina.

Alla fine della preparazione si misura il pH della formulazione che deve essere compreso nel range 5,5 - 6,5.

RISULTATI PROVA A BANCO

PROVE DI STABILITÀ DELL'EMULSIONE

Si valutano le proprietà organolettiche del prodotto: aspetto omogeneo lucido, colore rosato, profumazione leggera caratteristica, conferita dalla Fitoestesina. Queste caratteristiche sono rivalutate a distanza di tempo nelle diverse aliquote preparate per effettuare gli studi di stabilità necessari per valutare, e quindi assicurare, il mantenimento delle proprietà intrinseche e dell'aspetto organolettico del prodotto finale.

Si suddivide il prodotto in quattro aliquote; ogni aliquota è inserita all'interno di contenitori trasparenti da 30 mL e ogni contenitore sarà usato per porre il prodotto in diverse condizioni: in frigorifero alla temperatura di 5°C, in camera calda alla temperatura di 55°C, in camera calda alla temperatura di 37°C, alla luce diretta del sole (condizioni più spinte prevedono l'utilizzo di lampade UV) e al buio (campione di riferimento).

A due settimane dalla preparazione, sono state valutate le proprietà organolettiche (aspetto, colore, odore) ed è stata rieseguita la misurazione del pH. L'osservazione è stata quotidiana e i parametri sono stati registrati in un'apposita tabella.

Nel campione a 55°C si nota una differenza della colorazione dell'emulsione: il prodotto di controllo ha una colorazione rosa chiara mentre il campione sottoposto ad elevata temperatura presenta una colorazione rosa/arancione più scura. Si osserva inoltre una separazione delle due fasi. L'alterazione dell'integrità dell'emulsione risulta accettabile ai fini della stabilità nella condizione di stress termico estremo.

Nei restanti quattro campioni le condizioni iniziali non sono variate.

Si è riscontrato un progressivo e moderato calo del pH; si sono quindi confrontate le prove di stabilità di questo prototipo con uno precedente che non prevedeva l'utilizzo di un sistema tampone e si è riscontrato che il pH tendeva a diminuire meno rispetto alla formulazione eseguita per la metodologia da banco; pertanto, si è stabilito di eliminare il tampone con acido lattico e sodio fosfato.

PROVA A CASA

È stato proposto di provare a replicare l'esperienza di laboratorio a casa per sfruttare al meglio il periodo di *lock down* e acquisire indipendenza nella

preparazione. L'azienda ha pertanto fornito tutto il materiale necessario per riprodurre l'esperimento.



Materiale fornitomi per la prova a casa (29)

| FASE | MATERIE PRIME | QUANTITÀ % |
|-------------|--------------------------------|-------------------|
| A | XALIFIN 15 N-P | 16,00 |
| A | NESATOL N-P | 5,00 |
| A | FILAGRINOL N-P | 10,00 |
| A | SALYCUMINOL | 1,50 |
| A | CETACENE | 3,00 |
| A | UNDOBENZOFENE-C P-F | 1,30 |
| B | ACQUA DEMINERALIZZATA | 43,16 |
| B | XALIDRENE | 4,00 |
| B | HYALURAMINE-S | 2,00 |
| B | ACS-ANTICYTOSTRESSOR | 2,00 |
| B | INTEGRINE-60 | 1,50 |
| B | LATTICO ACIDO DCG | 1,30 |
| B | SODIO FOSFATO BIBAS. 12H2O DCG | 4,74 |
| B | ZINCO OSSIDO | 0,50 |
| C | FITOESTESINA | 4,00 |

PROCEDURA

Obiettivo: produrre 200 g di emulsione ripetendo la procedura “a banco” a casa.

In un becher si pesano tutti i componenti della fase A eccettuato l'Undobenzofene che verrà pesato separatamente in altro becher perché sarà necessario aggiungerlo a caldo, appena prima di unire le fasi A e B; in un secondo becher, utilizzato per contenere il volume finale della preparazione si pesano tutti i componenti della fase B a eccezione dell'ossido di zinco, pesato a parte su una lente. In un terzo becher si pesa la fase C.

Si trasferiscono i becher in una pentola su fonte di calore, contenente acqua calda, per riprodurre un bagno maria. Si scalda la fase A alla temperatura di 70° e la fase B alla temperatura di 65°C, entrambe sempre sotto agitazione, con l'ausilio di una bacchetta di vetro e si controlla il raggiungimento della temperatura desiderata con un termometro (da cucina).



Step di riscaldamento delle due fasi. (29)

Raggiunte le temperature indicate si aggiungono, sotto agitazione, l'Undobenzofene e l'ossido di zinco, rispettivamente nel becher contenente la fase A e in quello contenente la fase B. Si miscela per alcuni minuti la fase B fino a completa dispersione dell'ossido di zinco utilizzando un frullatore a immersione e in seguito si versa a filo la fase A nella fase B. Si continua a emulsionare (indicativamente per quattro minuti).

Successivamente, l'emulsione viene raffreddata in un bagno di acqua fredda sotto agitazione lenta e regolare. Raggiunta la temperatura ambiente si aggiunge la fase C e si continua a miscelare per favorire l'incorporazione omogenea della Fitoestesina.

Alla fine della preparazione si misura il pH della formulazione: non avendo a disposizione un pHmetro, si è utilizzata la cartina tornasole.

RISULTATI DELLA PROVA A CASA

Si valutano le proprietà organolettiche del prodotto: aspetto omogeneo lucido, colore rosato, ha una profumazione caratteristica data dalla Fitoestesina

Dopo due settimane dalla preparazione, la formulazione presenta una colorazione leggermente più scura, dovuta probabilmente all'utilizzo di un contenitore trasparente lasciato per errore all'esposizione diretta della luce.



Risultato finale prova a casa (29)

PREPARAZIONE PER IMPIANTO PILOTA

| FASE | MATERIE PRIME | QUANTITÀ % |
|------|-----------------------|------------|
| A | XALIFIN 15 N-P | 16,00 |
| A | NESATOL N-P | 5,00 |
| A | FILAGRINOL N-P | 10,00 |
| A | SALYCUMINOL | 1,50 |
| A | CETACENE | 3,00 |
| A | UNDOBENZOFENE-C P-F | 1,30 |
| B | ACQUA DEMINERALIZZATA | 49,20 |
| B | XALIDRENE | 4,00 |
| B | HYALURAMINE-S | 2,00 |
| B | ACS-ANTICYTOSTRESSOR | 2,00 |
| B | INTEGRINE-60 | 1,50 |
| B | ZINCO OSSIDO | 0,50 |
| C | FITOESTESINA | 4,00 |

PROCEDURA

Obiettivo: produrre 1 Kg di emulsione;

Inizialmente si pesano tutte i componenti della fase A ad eccezione del conservante che si pesa separatamente, e si scaldano su piastra sotto agitazione continua fino alla temperatura di 70°C; raggiunta tale temperatura si aggiunge il conservante agitando manualmente o con l'agitatore magnetico.

Si carica la fase B, ad esclusione dell'ossido di zinco, direttamente nel fusore e si in leggero eccesso prestabilito di acqua per compensare le perdite dovute alla formazione di vapore.

Si chiude la macchina, si aziona il miscelatore planetario alla velocità più bassa e la pompa da vuoto a un valore compreso fra i 500 mmHg e i 600 mmHg. Una volta raggiunta la temperatura di 50°C, si stacca il vuoto e si aggiunge l'ossido di zinco a pioggia, dopo l'aggiunta si ristabilisce il vuoto e si porta la massa a una temperatura di 65°C continuando a omogeneizzare a una velocità più elevata sempre mantenendo il vuoto.

Raggiunta la temperatura di 65° C si procedere con l'unione delle due fasi. Mantenendo il vuoto si aspira la fase oleosa dal basso, con un apposito tubo: si può verificare una perdita di vuoto dovuta all'aspirazione di aria ed eventualmente si riporta il valore della pressione intorno ai 600 mmHg.

Si continua a omogeneizzare e si azionano sia il miscelatore planetario sia il turboemulsore alla velocità più alta per ottenere l'emulsione, che si protrae per alcuni minuti. Una volta conclusa questa fase si spegne la pompa per il vuoto e il turboemulsore.

Successivamente, si procede al raffreddamento per mezzo di una valvola ciclica, che regola il flusso di acqua fredda nella camicia dell'impianto, e si mantiene in azione il miscelatore alla velocità più bassa; una volta raggiunta la temperatura di 30°C si riduce il vuoto fra 650 mmHg e 700 mmHg.

Al composto ottenuto si aggiunge la fase C utilizzando un apposito imbuto posto sul cielo dell'impianto, mantenendo le condizioni di vuoto e miscelando con le pale a velocità minima fino a ottenere un composto omogeneo. Questa fase impiega circa 30 minuti.

A una prima verifica si è riscontrata la presenza di alcuni grumi dovuti probabilmente a un raffreddamento non omogeneo; si è rimediato riprendendo mescolazione e omogeneizzazione dell'intera massa.

RISULTATI DELLA PROVA CON IMPIANTO PILOTA

Il pH era 6,24, conforme al range stabilito.

Anche per questa prova la formulazione ha conservato tutte le caratteristiche descritte nella prova a banco e ha superato le prove di stabilità a breve termine, quindi risulta essere idonea per l'utilizzo.

ADEMPIMENTI LEGISLATIVI

Il campione ottenuto è stato trattato come un potenziale prodotto definitivo, ottemperando a tutti gli step legislativi necessari per la sua commercializzazione. È stata effettuata pertanto la valutazione della sicurezza della formulazione ottenuta ed è stata eseguita la notifica sul portale CPNP.

VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA

Articolo 10 "Valutazione della sicurezza" del Regolamento (CE) n. 1223/2009, Regolamento cosmetici:

"Al fine di dimostrare la conformità di un prodotto cosmetico all'articolo 3, la persona responsabile garantisce che i prodotti cosmetici, prima dell'immissione sul mercato, siano stati sottoposti alla valutazione della sicurezza sulla base delle informazioni pertinenti e che sia stata elaborata una relazione sulla sicurezza dei prodotti cosmetici a norma dell'allegato I". (21)

| VALUTAZIONE SICUREZZA N° 341 | | | DITTA : VEVEY EUROPE S.p.A – GENOVA (GE) | | | | | | | |
|--|------------|-----------|--|----------|--------------------|---------|-------------|-----------------------------|---------|----------|
| LIVELLO DI ESPOSIZIONE delle materie prime (MP) per l'uso normale e prevedibile nel prodotto finito (PF) | | | | | | | | | | |
| EMULSIONE TRATTAMENTO PSORIASI | | Cod. Int. | g / applicazione (g/app) | | | | 3,43 | Dose prodie (g) | | 7,82 |
| Linea " VEVEY" rif.n° 15560 | | 58.5539 | n° Appl. / die | | | | 2,28 | Assorbimento (%) | | 100 |
| Materie Prime (I.N.C.I) | CAS Number | MoS | % nel prodotto finito | Titolo % | % effettiva nel PF | mg/App | mg X n° App | Assorbimento (mg/Kg/prodie) | | |
| | | | | | | | | Uomo | Donna | Bambino |
| Aqua | 7732-18-5 | n.d | 51,986 | 100 | 51,98550 | 1783,01 | 4065,266 | 58,0752 | 81,3053 | 406,5266 |
| C12-20 Acid PEG-8 Ester | 68908-68-9 | 499,52 | 16,000 | 100 | 16,00000 | 548,77 | 1251,200 | 17,8743 | 25,0240 | 125,1200 |
| C10-C18 Triglycerides | 85665-33-4 | 959,08 | 5,000 | 100 | 5,00000 | 171,49 | 391,000 | 5,5857 | 7,8200 | 39,1000 |
| Olea Europaea Oil Unsaponifiables | 8001-25-0 | n.d | 5,0000 | 100 | 5,00000 | 171,49 | 391,000 | 5,5857 | 7,8200 | 39,1000 |
| Acetylated Glycol Stearate | n.d | 213,13 | 3,000 | 100 | 3,00000 | 102,89 | 234,600 | 3,3514 | 4,6920 | 23,4600 |
| Alcohol | 64-17-5 | 511,51 | 3,00000 | 100 | 3,00000 | 102,89 | 234,600 | 3,3514 | 4,6920 | 23,4600 |

Esempio di valutazione della sicurezza (30)

NOTIFICA SU PORTALE CPNP

Articolo 13 “Notifica” del Regolamento (CE) n. 1223/2009, Regolamento cosmetici:

“Prima di immettere sul mercato il prodotto cosmetico, la persona responsabile trasmette alla Commissione le seguenti informazioni in formato elettronico:

- a) la categoria del prodotto cosmetico e il nome o i nomi che consentono la sua identificazione specifica;
- b) il nome e l’indirizzo della persona responsabile presso la quale viene tenuta ad immediata disposizione la documentazione informativa sul prodotto;
- c) il paese di origine in caso di importazione;
- d) lo Stato membro in cui deve essere immesso sul mercato il prodotto cosmetico;
- e) le informazioni che consentano di contattare una persona fisica in caso di necessità;
- f) la presenza di sostanze sotto forma di nanomateriali e:
 - i) la loro identificazione compresa la denominazione chimica (IUPAC) e altri descrittori come specificato al punto 2 del preambolo agli allegati da II a VI del presente regolamento;
 - ii) le condizioni di esposizione ragionevolmente prevedibili;
- g) il nome e il numero Chemical Abstracts Service (CAS) o il numero CE di sostanze classificate come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione (CMR), di categoria 1A o 1B, ai sensi dell’allegato VI, parte 3 del regolamento (CE) n. 1272/2008;
- h) la formulazione quadro che consenta di effettuare un trattamento medico pronto ed adeguato in caso di alterazione della salute.

Il primo comma si applica altresì ai prodotti cosmetici notificati a norma della direttiva 76/768/CEE.” (21)

Per poter accedere al portale CPNP, è prima necessario autenticarsi su ECAS (fornisce l'autorizzazione generale per il collegamento ad alcune applicazioni dell'UE) e successivamente occorre ottenere un'autorizzazione da SAAS (fornisce l'autorizzazione e identifica la persona responsabile sul portale CPNP).

Una volta entrati nel portale si troveranno diversi menù a tendina con scelte obbligate.



Come si presenta il portale (31)

Il portale tiene memoria dello storico di tutte le notifiche fatte da ciascun utente.

Una volta che il prodotto è stato notificato non potrà più essere eliminato: si potrà modificare la notifica oppure si potrà indicare che quel determinato prodotto non è più in produzione ma la notifica rimarrà sul portale.

Per l'emulsione studiata in questa tesi si è proceduto ad effettuare una notifica per un nuovo prodotto a flacone singolo.

Il portale richiede informazioni di tipo commerciale, regolatorio e tecnico, che sono obbligatorie.

Oltre alla composizione del prodotto, determinate sostanze (ad esempio: vitamina A e derivati, glicoli, oli essenziali, solventi) devono essere indicate con la quantità precisa, espressa in percentuale.

Viene poi richiesta un'immagine dell'etichetta.

L'etichetta dell'emulsione prevede l'inserimento degli ingredienti in ordine decrescente di quantità presenti all'interno della formulazione, come sotto riportato:

“Aqua, C12-20 Acid PEG-8 Ester, C10-18 Triglycerides, Olea Europaea Oil Unsaponifiables, Acetylated Glycol Stearate, Alcohol, Glycine Soja Oil Unsaponifiables, PEG-20 Palmitate, Triticum Vulgare Germ Oil Unsaponifiables, Krameria Triandra Root Extract, PEG-20 Myristate, Phenoxyethanol, Isopropylbenzyl Salicylate, Isodecyl Salicylate, Pollen Extract, Hydrolyzed Glycosaminoglycans, Zinc Oxide, Cinnamomum Zeylanicum Leaf Oil, Curcuma Longa Root Oil, Zingiber Officinale Root Oil, Thymus Vulgaris Flower/Leaf Oil, Sorbic Acid, Undecylenic Acid, Sodium Dehydroacetate, Beta-Glucan, Hydrolysed Rice Protein, Cellulose, Phenethyl Alcohol, Ricinoleth-40, Polysorbate 20, Cinnamal, Citral, Eugenol, Limonene, Linalool”

In ultimo occorre indicare gli allergeni che sono presenti all'interno della formulazione.

A conclusione della notifica viene rilasciata un'attestazione in formato pdf che deve essere conservata a garanzia dell'avvenuta notifica per quello specifico prodotto finito.

CONCLUSIONI

Con il lavoro svolto in questa tesi è stato possibile mettere in evidenza come un prodotto cosmetico funzionale possa rappresentare un valido trattamento di supporto per la pelle di un paziente psoriasico.

Grazie all'efficacia comprovata di specifiche sostanze funzionali e al sinergismo di queste con gli altri ingredienti della formulazione si può migliorare l'efficacia del trattamento farmacologico e mitigarne gli eventuali effetti indesiderati.

Si è anche presentato l'iter da seguire per realizzare e commercializzare un prodotto cosmetico: dalla scelta degli ingredienti, alle fasi di progettazione e sviluppo, alla produzione, ai controlli analitici e di stabilità, alla valutazione della sicurezza, alla notifica del prodotto finito sul portale CPNP, come previsto dal Regolamento, a piena tutela del consumatore.

Spero che questo studio possa suscitare un maggiore interesse sull'effettivo beneficio che un prodotto cosmetico mirato può fornire nel trattamento di supporto di diverse patologie a manifestazione cutanea.

BIBLIOGRAFIA

1. Cotran, Robbins e V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, J.C. Aster. *Le basi patologiche delle malattie- Malattie degli organi e degli apparati*. [a cura di] Vincenzo Eusebi. VIII. s.l. : Casa editrice Edra. Vol. 2.
2. Carinelli, Tullio, Giannetti, Alberto e Rebora, Alfredo. *Manuale di dermatologia medica e chirurgica*. VI. s.l. : Mc Grow – Hill Education, 2017.
3. Armengot-Carbo, M., Hernández-Martín, Á. e Torrelo, A. Filagrina: papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. Vol. 106, p. 86-95.
4. *Psoriasis*. WEIGLE, NANCY e McBANE, SARAH. 2013, Am Fam Physician, p. 626-633.
5. [Online] <https://www.collageneliquido.com/derma.html#1>.
6. *Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease*. Sansilands, Aileen, et al. 22 APRILE 2009, Journal of Cells Science.
7. *HUMAN STRATUM CORNEUM HOMEOSTASIS: THE RELEVANCE OF FILAGGRIN AND OF INDUCERS OF FILAGGRIN PRODUCTION*. U., Giacomoni Paolo. s.l. : RELATA TECHNICA, 2016.
8. *Skin Barrier Dysregulation in Psoriasis*. Andreas, Orsmond, et al. 2021, International journal of Molecular Sciences.
9. Lawley, Thomas J. e Templeton, Stephen F. *Atlante delle manifestazioni cutanee delle malattie sistemiche*. s.l. : The McGraw – Hill Companies, 2009.
10. Roccabianca, Paola. Il sistema immunitario cutaneo. *Quaderni di dermatologia, Anno 12, n. 1*. Milano : DiPAV - Sezione di Anatomia Patologica - Facoltà di Medicina Veterinaria, 2007.
11. *Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview*. Rezzani R, Nardo L, Favero G, Peroni M, Rodella LF. 2014, Age (Dordr).
12. Mia Hamilton, Jee, et al. *$\gamma\delta$ T cells and inflammatory skin diseases*. 2020. p. 61-73.

13. *Thymoma-associated exfoliative dermatitis in a goat: case report and brief literature review*. Alex D., Byas, et al. 2019, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, p. 905-908.
14. *Syndecan-1 Regulates Psoriasiform Dermatitis by Controlling Homeostasis of IL-17-Producing $\gamma\delta$ T Cells*. Anil Kumar, Jaiswal, et al. 2018, *J Immunol*, p. 1651-1661.
15. *Psoriasis Pathogenesis and Treatment*. Rendon, Adriana e Schäkel, Knut. 2019, *International journal of molecular sciences*.
16. PUBCHEM. [Online] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9782>.
17. *Topical Therapies in Psoriasis*. Torsekar, R. e Gautam, Manjyot M. 2017, *Indian Dermatol Online J.*, p. 235-245.
18. pubchem. [Online] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288783#section=2D-Structure>.
19. *Innovations in Psoriasis Management: Based on Selected Presentations from the Symposium for Cosmetic Advances & Laser Education (SCALE) Virtual Congress—July 24 to 26, 2020*. Lequang, Jo Ann. 2020, *J Clin Aesthet Dermatol.*, p. 8-23.
20. *Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis*. Gisondi, Paolo, Del Giglio, Micol e Girolomoni, Giampiero. 2017, *Int J Mol Sci*.
21. Regolamento (CE) n. 1223/2009.
22. *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies*. Alan, Menter, et al. 2009, *J Am Acad Dermatol*.
23. *Emollient for maintenance therapy after topical corticotherapy in mild psoriasis*. Seité S, Khemis A, Rougier A, Ortonne JP. 2009, *Exp Dermatol*.
24. *The impact of emollients on phototherapy: A review*. Manuela L., Asztalos, et al. 2013, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Vol. 68, p. 817-824.
25. *Diagnosis and management of mild to moderate psoriasis*. Roux, Emma Le e Frow, Helen. 2020, *Prescriber*, p. 9-17.

26. *A study on altered expression of serine palmitoyltransferase and ceramidase in psoriatic skin lesion.* KK, Hong, et al. 2007, J Korean Med Sci.
27. *Ceramide- and Keratolytic-containing Body Cleanser and Cream Application in Patients with Psoriasis: Outcomes from a Consumer Usage Study.* Rosso, James Q Del. 2019, J Clin Aesthet Dermatol, p. 18-21.
28. *Lipidomic Analysis Reveals Specific Differences between Fibroblast and Keratinocyte Ceramide Profile of Patients with Psoriasis Vulgaris.* W, Łuczaj, et al. 2020, Molecules.
29. Foto personale.
30. Vevy Europe S.p.A. - via Semeria, 16A - 16131 Genova - Italia.
31. CPNP. [Online] <https://webgate.ec.europa.eu/cnpn/public/tutorial.cfm>.
32. Anastasi, Giuseppe. *TRATTATO DI ANATOMIA UMANA, IV edizione volume primo.* Milano : Edi-Ermes, 2012.
33. Giuseppe anastasi, Carlo Tacchetti. *ANATOMIA UMANA - Atlante.* Milano : edi-ermes, 2013. Vol. 1.
34. Robbins e Cotran. *Robbins and Cotran Pathlogic basis of disease.* [a cura di] Vincenzo Eusebi. [trad.] Milano trans-Edit Group Srl. ottava. Milano : Edra, 2010. Vol. Primo.
35. *The Dynamics of the Skin's Immune System.* Alan V., Nguyen e Athena M., Soulika. 2019, International journal of molecular sciences.

RINGRAZIAMENTI

Una tesi di laurea, per molte ragioni, rappresenta una delle esperienze più significative per chi porta a compimento gli studi universitari.

Rappresenta anche una sorta di passaggio di rito che segna il congedo e per me questa esperienza ha rappresentato l'opportunità di acquisire nozioni aggiuntive e di dare uno sguardo a ciò che mi può aspettare nel mondo del lavoro.

A questo proposito trovo doveroso ringraziare il Professor Vincenzo Paolo Maria Rialdi, per avermi dato l'opportunità di collaborare con persone molto capaci che a loro volta mi hanno insegnato molto e per avermi dato il supporto necessario a portare a compimento questo lavoro, trasmettendomi la passione che prova per questo ambiente.

Ringrazio anche la Professoressa Carla Villa sempre disponibile e cordiale, mi ha trasmesso l'entusiasmo e la fiducia necessari per fare del mio meglio nella stesura di questa tesi.

Una dedica speciale va ora alle persone che mi hanno sostenuto e supportato in questi anni:

ai miei genitori per avermi dato l'opportunità di ampliare la mia istruzione affrontando la carriera universitaria, a mia mamma, una Mamma sempre presente che mi ha insegnato il valore della costanza e della pazienza, al "Mio papà" che di cose me ne ha insegnate tante e spero non perda la voglia di farlo negli anni che verranno, perché "difficile è solo quello che non si sa".

A mia sorella Chiara, punto di riferimento costante in ogni decisione, tormento costante perché mi vuole troppo bene, fonte di ispirazione nel seguire sempre i propri sogni e i propri obiettivi senza farsi abbattere dalle cose che ci circondano e a Silvio, che in questi anni più che un cognato si è dimostrato un amico sincero, sempre disposto ad offrire il proprio aiuto senza aspettarsi qualcosa in cambio.

Con immenso affetto ringrazio Federico, senza il quale non avrei avuto la serenità necessaria per affrontare questo percorso, questi anni di distanza ci hanno messo alla prova e mi hanno insegnato che con un po' di determinazione e fatica, tutto è possibile e spero che siano soltanto la rampa di lancio per gli anni a venire.

Un grazie inaspettato va a tutte quelle persone che, in questi anni, hanno saputo accogliermi nella loro vita, insegnandomi cose nuove, nuovi punti di vista e che mi hanno consentito di migliorare dal punto di vista personale.

Martina