

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

***MEDICINALI E PRODOTTI COSMETICI NEL TRATTAMENTO DELLA
ROSACEA***

Relatore

Prof. Silvia Morel

Candidato

Nicoletta Colombara

Anno Accademico 2022-2023

Sessione straordinaria

Ai miei genitori,
pilastri fondamentali della mia vita,
il desiderio di rendervi orgogliosi
mi ha permesso di superare ogni
difficoltà e arrivare fino a qui.

INDICE

INTRODUZIONE	4
LA MALATTIA DELLA ROSACEA	7
CLASSIFICAZIONE DELLA ROSACEA	7
ANATOMIA DELLA PELLE.....	9
FISIOPATOLOGIA.....	12
MICROBIOMA CUTANEO	15
MICROBIOTA INTESTINALE	16
PRODOTTI COSMETICI E CURA DELLA PELLE	21
DETERGENTI.....	26
PRODOTTI IDRATANTI.....	31
MAKE-UP	37
TERAPIA DELLA ROSACEA.....	40
VEICOLI.....	41
ECCIPIENTI.....	45
TERAPIE TOPICHE	47
TERAPIE ORALI.....	55
PREPARATI PER VIA NASALE.....	59
ALTRE TERAPIE	59
METODI INNOVATIVI PER LA TERAPIA DELLA ROSACEA.....	62
NANOPARTICELLE: CLASSIFICAZIONE E CARATTERISTICHE	62
NANOPARTICELLE PER USO TOPICO	68
CONCLUSIONE.....	75
BIBLIOGRAFIA	77
SITOGRAFIA	80
ELENCO ABBREVIAZIONI	81
RINGRAZIAMENTI.....	82

INTRODUZIONE

La rosacea è una malattia infiammatoria della pelle, i cui sintomi sono vari e si manifestano maggiormente sulle aree centrali del viso, come le guance, il naso e le palpebre.

Si manifesta con eritema, rossore, teleangectasie e pustole simili a quelle dell'acne. Quest'ultima caratteristica è stata importante e significativa per la denominazione della malattia che in passato era chiamata "acne rosacea", termine in disuso per non confonderla con l'acne. È anche chiamata con il termine copparosa o, più comunemente, con il termine francese couperose [1].

In Italia le persone colpite da rosacea sono 3.200.000, circa l'8% della popolazione adulta. Per l'andamento cronico degenerativo, per i sintomi che provoca e per le significative implicazioni psicologiche è bene non sottovalutarla, ma solo 1 persona su 10 si rivolge al medico e ottiene una diagnosi.

La rosacea ha una prevalenza di circa il 5,46% della popolazione globale, ma la percentuale è sicuramente superiore in quanto queste percentuali non tengono conto dei pazienti nei quali la malattia non è riconosciuta e quindi diagnosticata [sito A].

La rosacea può avere un impatto importante sull'aspetto di un paziente, infatti tutti i sintomi, come l'irritazione e il bruciore sono significativi sulla qualità della vita. Non sorprende che i pazienti affetti da essa abbiano più alti tassi riportati di ansia e depressione. I sondaggi condotti dalla National Rosacea Society hanno riportato che il paziente evita le interazioni sociali e diminuisce la produttività sul posto di lavoro. Sebbene le terapie attuali non possano curare la malattia, una corretta gestione con il miglioramento clinico della malattia ha dimostrato di migliorare la qualità della vita del paziente [2].

Il sintomo principale della rosacea è l'arrossamento del viso, questo può condizionare diversi aspetti dei pazienti che ne sono affetti: l'88% delle persone ne risente a livello emotivo, il 77% a livello sociale perché questo sintomo può creare situazioni di stress che possono incidere sullo stile di vita, a livello lavorativo il 78% delle persone si sentono in imbarazzo nei rapporti con i propri colleghi e il 72% nei comportamenti relazionali [sito A].

La prevalenza di persone affette da rosacea varia considerevolmente tra le popolazioni e le aree geografiche. La rosacea sembra essere più diffusa tra le persone con carnagione

chiara, rispetto a quelle con una carnagione altamente pigmentata, ma in realtà la rosacea è spesso sottostimata nelle persone con fototipi più scuri a causa della difficoltà di riconoscere i segni clinici, per cui, in molti casi, la diagnosi viene fatta tardivamente, portando a un trattamento inappropriato o inadeguato, a maggiore morbilità, a una malattia incontrollata e progressiva con manifestazioni deturpanti, inclusa la rosacea fimatosa. Pertanto, poiché l'eritema e le teleangectasie sono difficili da osservare in questi pazienti con la pelle più scura, la loro diagnosi dovrebbe concentrarsi su altri segni clinici, come l'edema, l'aspetto secco, l'ispessimento della pelle, le papule e le pustole del viso [3].

Sono più di 40 milioni le persone che soffrono di rosacea al Mondo, con un'età compresa tra i 30 e i 40 anni.

La malattia è più comune nell'Europa settentrionale e occidentale rispetto al resto del Mondo.

In Germania la prevalenza è stata stimata intorno al 2%, in Svezia è stata stimata al 10%, in Irlanda al 14,4% e al 22% in Estonia. La National Rosacea Society (NRS) stima che più di 16 milioni di americani siano affetti da questa malattia. Questa prevalenza variabile può essere dovuta a differenze nei criteri di classificazione, nel campionamento e probabilmente nel bagaglio genetico.

Sebbene la fisiopatologia della rosacea sia poco conosciuta, per quanto riguarda il trattamento, vi sono varie linee guida e in seguito a numerosi studi, gli esperti offrono una diversa gamma di opzioni terapeutiche. L'efficacia degli antibiotici nel trattamento della rosacea suggerisce che i microbi sono un fattore patogeno. Tutti i microrganismi, come batteri, virus, funghi, e acari presenti nella e sulla pelle costituiscono il microbioma cutaneo, compresi i microrganismi residenti, che sono simbiotici e i microrganismi transitori che derivano dall'ambiente e persistono per ore o giorni prima di scomparire [4].

Il microbioma funge da barriera e ha un ruolo protettivo nella pelle. La sua composizione dipende da diversi fattori, come il pH cutaneo, la temperatura, la composizione lipidica e l'umidità, il sesso, l'età, lo stress, l'etnia e l'ambiente [4].

Sono state riportate numerose associazioni tra rosacea e disturbi infiammatori del tratto gastrointestinale e sono stati studiati effetti sia sulla pelle che sul microbiota intestinale [4].

La rosacea è solo una delle molte malattie della pelle che possono colpire l'uomo, ce ne sono altre che possono dare sintomi più gravi e altre meno, una cosa che tutte hanno in comune è sicuramente il disagio che possono provocare.

Non è facile diagnosticare subito la rosacea e molte persone non sanno nemmeno di soffrirne poiché i sintomi possono sembrare deboli, ma una volta diagnosticata le terapie sono innumerevoli.

In questo lavoro di tesi si intende analizzare la terapia per il controllo della rosacea, sia topica che orale, e le vie di rilascio innovative. Inoltre, si valuteranno le misure preventive che dovrebbero adottare i pazienti per prevenire l'aggravarsi della malattia e i coadiuvanti cosmetici, idratanti e detergenti per la cura della pelle.

LA MALATTIA DELLA ROSACEA

La rosacea è un disturbo cutaneo persistente, è stata descritta per la prima volta dal punto di vista medico nel XIV secolo dal dottor Guy de Chauliac, un chirurgo francese.

La rosacea sembra essere diagnosticata in associazione con varie malattie gastrointestinali, tra cui celiachia, sindrome dell'intestino tenue, malattia da reflusso gastroesofaeo, infezione da *Helicobacter pylori* (HP) e crescita batterica eccessiva dell'intestino tenue (SIBO).

CLASSIFICAZIONE DELLA ROSACEA

Per effettuare la diagnosi della rosacea sono necessarie delle valutazioni sul paziente, ovvero conoscere la sua storia clinica, se ha delle patologie e le cure in atto, oltre ad esaminare la pelle.

Nel 2002 NRS, un comitato di esperti, sulla base di caratteristiche morfologiche ha stilato una classifica dei quattro sottotipi della rosacea:

- rosacea eritematosa teleangectasica (ETR), dominata da arrossamento facciale,
- rosacea papulopustolosa (PPR), con protuberanze e brufoli,
- rosacea fimatosa caratterizzata da ispessimento della pelle, più frequente sul naso,
- rosacea oculare che comporta irritazione degli occhi.

Vi sono due caratteristiche diagnostiche importanti: l'eritema fisso al viso che può intensificarsi periodicamente e i cambiamenti fisici. Vi sono, poi, caratteristiche secondarie, che includono sensazione di bruciore, edema, secchezza e manifestazioni oculari. La diagnosi della rosacea si effettua in presenza di almeno una caratteristica diagnostica principale o almeno di due caratteristiche secondarie.

L'eritema centrale al viso può essere indotto o aggravato da fattori scatenanti, tra cui l'esposizione al sole, lo stress emotivo, gli sbalzi termici, il consumo di alcool, l'età, il cibo piccante e i microrganismi [1,5].

I 4 sottotipi di rosacea sono progressivi con un peggioramento nel passaggio da uno all'altro, ma può anche capitare che la malattia si presenti in uno stadio singolo e lì rimanga; per questo la diagnosi deve essere effettuata da un esperto in dermatologia per evitare che si confonda con altre patologie del viso.

La ETR, presenta un decorso cronico difficile da gestire. Generalmente le persone presentano dei segni che li classifichiamo come d'esordio: il volto tende ad arrossire all'improvviso nella parte centrale e la persona percepisce una sensazione di bruciore.

Vi sono persone che tendono ad arrossire più facilmente per svariati motivi, il primo è emotivo, ma anche cambiamenti di temperatura ambientale, l'esposizione al sole, alcuni alimenti, alcolici e variazioni ormonali. Gli episodi di rossore sono temporanei, ma questi si ripetono con frequenza maggiore e durata sempre più lunga. Quando la persona si trova in un momento dove non manifesta i sintomi, si accorge della comparsa di piccoli capillari superficiali che ad ogni episodio di arrossamento si fanno sempre più numerosi, più grossi e più ramificati. Queste sono le teleangectasie che rimangono fisse una volta che si sono sviluppate, così come l'eritema più o meno diffuso che diventa cronico.

La PPR, presenta i segni evidenziati nella ETR, a cui si aggiungono un'inflammazione del volto che porta alla formazione di papule, cioè di piccoli ispessimenti arrotondati, rossi e pustole ovvero bollicine con un contenuto giallo denso. Si potrebbe confondere con l'acne, ma a differenza di quest'ultima, la PPR non presenta punti neri, detti comedoni, tranne quando le due patologie coesistono. La formazione di papulo-pustole è intermittente all'inizio delle manifestazioni, ma con il tempo diventano fisse e possono localizzarsi anche intorno alla bocca e agli occhi [6].

L'ETR e la PPR sono riportate in Figura 1, rispettivamente nella Figura 1A e 1B.

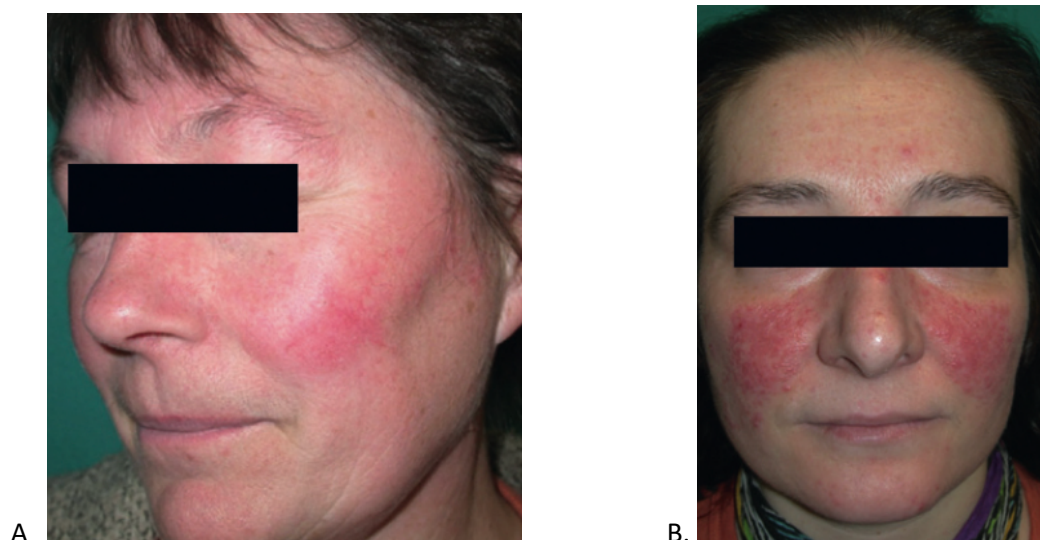


Figura 1: 1A Rosacea eritematosa teleangiectasica, 1B rosacea papulopustolosa [3].

La rosacea fimatosa, si verifica principalmente nel naso, nota come rinfima, ma può anche manifestarsi sulla fronte, sugli zigomi, sul mento o sulle orecchie. È un sottotipo della patologia, dove la pelle risulta essere molto alterata perché inizia a mostrare ispessimenti e irregolarità più o meno estese sotto forma di noduli-placche arrossate. Queste manifestazioni portano a deformazioni estetiche evidenti sul viso, che possono poi provocare problemi psicologici alla persona che ne soffre. A questi sintomi, possono essere aggiunti quelli descritti nei due tipi di rosacea precedenti.

Infine, vi è la rosacea oculare, il coinvolgimento oculare si osserva in più del 50% dei pazienti affetti da rosacea. Gli occhi possono essere interessati da fenomeni infiammatori con un rossore sulle palpebre con margini irregolari, cioè blefariti, o una congiuntivite o un'inflammatione della cornea ovvero cheratiti. La cheratite è la manifestazione più preoccupante che può presentarsi perché può portare a una riduzione della vista. I sintomi che una persona avverte sono simili a quelli di un corpo estraneo nell'occhio oppure bruciore o secchezza interna. Anche in questo sottotipo possono essere presenti i sintomi descritti negli stadi precedenti. Nel caso della rosacea oculare la diagnosi non è facile [6]. La rosacea fimatosa e oculare sono riportate nella Figura 2, rispettivamente nella Figura 2A e 2B.



A



B

Figura 2: 2A Rosacea fimatosa, 2B Rosacea oculare [7,4].

ANATOMIA DELLA PELLE

La pelle è la barriera difensiva più esterna, che protegge il corpo umano dagli attacchi fisici, chimici, microbici e previene la perdita incontrollata di acqua.

La funzione di barriera della pelle risiede nello strato corneo, che è composto da strati di corneociti arricchiti di proteine e lipidi della membrana intercellulare, come ceramidi, colesterolo e acidi grassi liberi. I corneociti vengono sostituiti rapidamente e continuamente per mantenere l'idratazione, la flessibilità e l'integrità strutturale, riparando qualsiasi danno cutaneo.

Una barriera cutanea non funzionale porta alla secchezza della pelle e questo può essere dovuto a una predisposizione genetica, a cause patologiche come eczema, psoriasi o xerosi, al sole, al vento o all'aria condizionata, a una frequente esposizione a sostanze chimiche come saponi o detergenti aggressivi, ai farmaci come statine, diuretici o retinoidi e ad altre cause come l'invecchiamento. La pelle secca presenta un processo di desquamazione difettoso, in cui i corneociti vengono eliminati come squame visibili, causando una consistenza ruvida esteticamente poco attraente e un'eccessiva perdita di acqua transepidermica (TEWL). La pelle secca non è in grado di legare e trattenere efficacemente l'acqua, favorisce la penetrazione di sostanze irritanti, di allergeni e di microrganismi, provocando disagio e prurito, nonché irritazione o arrossamento visibili. Pertanto, è necessario proteggere sia la pelle sana che secca, compromessa da diversi attacchi di vario genere e preservare o ripristinare la sua integrità funzionale e strutturale [8].

L'epidermide è la parte più esterna della pelle ed è formata a sua volta da diversi strati di cellule. Lo strato corneo è lo strato più superficiale della cute ed è stato identificato come la principale barriera alla penetrazione della maggior parte dei farmaci. Lo strato corneo rappresenta lo stadio finale della differenziazione delle cellule epidermiche. Lo spessore di questo strato è tipicamente di 10µm, ma è influenzato da una serie di fattori, tra cui il grado di idratazione e la localizzazione della pelle. Ad esempio, lo strato corneo sui palmi e sulle piante dei piedi può essere, in media, di 400-600µm di spessore, mentre l'idratazione può comportare un aumento di 4 volte dello spessore. Lo strato corneo è costituito da 10-25 file di cheratinociti morti (corneociti) incorporati in una matrice lipidica. I corneociti sono cellule appiattite, allungate, morte, prive di nuclei e altri organelli. Le cellule sono unite tra loro da desmosomi, mantenendo la coesione di questo strato. La struttura eterogena dello strato corneo è composta da circa il 75-80% di proteine, il 5-15% di lipidi e il 5-10% non identificato.

I principali lipidi localizzati nello strato corneo sono le ceramidi, gli acidi grassi, il colesterolo, e il solfato di colesterolo. Questi lipidi sono disposti in doppi strati chiamati

lamelle. I fosfolipidi sono in gran parte assenti, una caratteristica unica per una membrana del mammifero. Le ceramidi sono il più grande gruppo di lipidi nello strato corneo, rappresentano circa la metà della massa lipidica totale, e sono cruciali per l'organizzazione lipidica dello strato corneo. Il modello in mattoni e malta dello strato corneo è stato presentato per la prima volta da Michaels [9]. I mattoni corrispondono a piastre parallele di corneociti cheratinizzati morti e la malta rappresenta la matrice lipidica interstiziale continua. È importante notare che i corneociti non sono a forma di mattone, ma piuttosto poligonali, allungati e piatti (0,2 - 1,5 μm di spessore e 34,0 - 46,0 μm di diametro). La malta non è una matrice omogenea, ma piuttosto i lipidi sono disposti nella fase lamellare (alternanza di strati di acqua e doppi strati lipidici), con alcuni dei doppi strati lipidici nello stato gelo o cristallino.

La matrice extracellulare è ulteriormente complicata dalla presenza di proteine intrinseche ed estrinseche come gli enzimi. Le proprietà di barriera dello strato corneo sono state assegnate ai molteplici doppi strati lipidici che risiedono nello spazio intercellulare. Questi doppi strati prevengono la secchezza dei tessuti sottostanti inibendo la perdita di acqua e limitando la penetrazione di sostanze dall'ambiente esterno [10].

Lo strato corneo intatto è considerata la principale barriera alla penetrazione del farmaco, poiché è impermeabile a quasi tutti i composti e molecole con peso molecolare superiore a 600 Dalton. La diffusione tramite il gradiente di concentrazione è il meccanismo principale mediante il quale avviene la permeazione di un farmaco attraverso la pelle umana.

Esistono due vie generali attraverso le quali i farmaci permeano lo strato corneo: la via transepidermica e la via annessiale, come è riportato in Figura 3 [8].

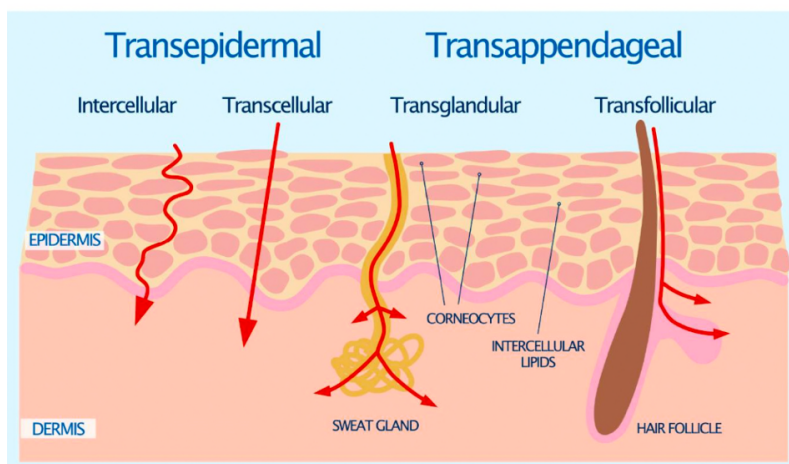


Figura 3: Percorsi di permeazione del farmaco attraverso lo strato corneo [8].

La via transepidermica è un percorso che all'interno contiene due micro-percorsi: la via transcellulare e la via intercellulare.

La via transcellulare è la via più diretta per i farmaci per attraversare la pelle. Richiede che il farmaco attraversi gli strati alternati di corneociti e di matrice extracellulare, composta da circa 4-20 lamelle lipidiche.

La via più comune attraverso la quale i farmaci permeano la pelle è la via intercellulare; quest'ultima coinvolge la diffusione del farmaco attorno ai corneociti e attraverso la matrice lipidica continua.

La via annessiale è quella che coinvolge il flusso delle molecole del farmaco attraverso le ghiandole sebacee e i follicoli piliferi. Queste appendici cutanee forniscono un canale continuo direttamente attraverso la barriera. Tuttavia, è generalmente accettato che poiché la superficie occupata dalle ghiandole sudoripare e dai follicoli piliferi è piccola, in genere solo lo 0,1% della superficie totale della pelle, anche il loro contributo alla permeazione epidermica è solitamente piccolo. Sebbene i dotti sudoripari forniscano un percorso idrofilo attraverso la pelle a causa della secrezione di una soluzione salina acquosa, la permeazione può essere limitata poiché il sudore si sposta nella direzione opposta a quella del farmaco. Inoltre, le ghiandole sebacee sono piene di un sebo ricco di lipidi, che può presentare una barriera ai farmaci idrofili. La via annessiale può essere vitale per gli ioni e le grandi molecole polari che non attraversano liberamente lo strato corneo [8].

FISIOPATOLOGIA

L'esatta fisiopatologia della rosacea è ancora dibattuta, vi è una componente multifattoriale che coinvolge elementi genetici e ambientali che contribuiscono al suo sviluppo e alla progressione. I meccanismi di propagazione della malattia includono risposte neurovascolari, immunità innata e adattativa.

L'infiammazione può essere causata da un disordine infiammatorio, data per esempio da IL-1, IL-3 e IL-8, che porta ad alterazione e dilatazione di piccoli vasi sanguigni, scompenso nel microbioma della pelle.

La rosacea è spesso caratterizzata da una dilatazione di piccoli vasi sanguigni della pelle. Istologicamente, si osserva un aumento del numero e del calibro dei vasi sanguigni, è spesso associata ad un aumento delle dimensioni e del numero delle ghiandole sebacee, come iperplasia della ghiandola sebacea. I risultati istologici nella rosacea possono differire a seconda dello stadio e della gravità della condizione. Nelle fasi preliminari, ci

può essere un minimo o nessun cambiamento visibile sull'istologia che con il tempo progredisce insieme con i sintomi che includono: i vasi sanguigni dilatati, l'infiammazione, l'ispessimento della pelle, l'iperplasia della ghiandola sebacea e la fibrosi, visibili a occhio nudo. Nelle fasi avanzate, ci può essere la chiusura follicolare, le teleangectasie, dei grandi depositi di mucina cutanea, l'ispessimento pronunciato e la fibrosi del derma [2].

I pazienti affetti da rosacea mostrano un'espressione e un'attività elevata della proteasi di KLK5. La sovra espressione delle proteasi della serina ha provocato un aumento dell'infiammazione cutanea nei modelli murini. Un'elevata attività della serina proteasi insieme alla deposizione di peptidi derivati dalla catelicidina nella pelle sono stati identificati nelle lesioni infiammatorie di pazienti con rosacea. Un'elevata espressione di recettori toll-like si osserva nelle biopsie cutanee di pazienti con rosacea. I TLR sono recettori innati per il riconoscimento del modello immunitario che svolgono un ruolo nel promuovere l'infiammazione quando vengono riconosciuti prodotti specifici o prodotti da una lesione dell'ospite. Nello specifico, si osserva un'aumentata espressione di TLR2 nei pazienti con rosacea rispetto ad una pelle sana, questa espressione di TLR2 è localizzata in tutta l'epidermide e nelle cellule infiltranti del derma nella pelle con rosacea. La localizzazione dell'espressione di TLR2 coincide con l'espressione di KLK5 nelle biopsie cutanee di pazienti con rosacea. Studi recenti supportano l'attuale comprensione che peptidi antimicrobici, enzimi di trasformazione e recettori toll-like svolgono un ruolo nel mantenimento della rosacea [11].

Il sistema immunitario innato è un sistema di difesa indipendente dell'antigene che fornisce una risposta immediata agli agenti patogeni; anche gli stimoli esterni e chimici possono attivare il sistema immunitario innato. Questo avviene tramite i recettori nel sistema di riconoscimento dei pattern che include recettori toll-like e domini di legame nucleosidici e recettori contenenti ripetizioni ricche di leucina. Quando il sistema immunitario innato viene attivato, si verifica un aumento dell'espressione di citochine infiammatorie e della produzione di peptidi antimicrobici.

Si è scoperto che la forma pro-infiammatoria e angiogenica del peptide antimicrobico catelicidina, LL-37, era sovraespressa nella pelle con rosacea. Quando LL-37 viene iniettato nella pelle del topo, si verifica un'infiammazione cutanea simile a quella osservata nella rosacea.

La forma LL-37 della catelicidina inizia come un pro-peptide inattivo. Quando il sistema immunitario innato viene attivato, il pro-peptide viene scisso dalle proteasi nell'attivo LL-37. La proteasi KLK5 è responsabile della produzione della forma LL-37 della catelicidina [12].

In uno studio si è dimostrato che i pazienti con rosacea hanno un numero e un'attività più elevata di mastociti (MC) nella pelle rispetto agli individui che non presentano questa patologia [9]. Questo suggerisce che i MC possono svolgere un ruolo importante nella patogenesi della rosacea, perché la loro attivazione porta al rilascio di citochine pro-infiammatorie, chemochine, proteasi, peptidi antimicrobici e diversi fattori di crescita. I MC, sono cellule immunitarie innate e partecipano alla difesa dell'organismo. In presenza di LL-37, può verificarsi la degranolazione dei MC, che a loro volta rilasciano citochine pro-infiammatorie come IL-6 e MMP9 potenziando l'infiammazione, facilitando lo sviluppo della rosacea attraverso una risposta immunitaria innata. Lo stress promuove anche la degranolazione dei MC con conseguente rilascio di istamina, triptasi e altri mediatori che promuovono l'infiammazione, causando arrossamento, prurito, eritema e/o sensazione di bruciore [13].

Una teoria a lungo considerata è che l'esposizione alla luce UV contribuisce allo sviluppo della rosacea. Essa si manifesta sul viso, una zona cronicamente esposta al sole, e gli studi hanno dimostrato che il tipo di pelle fotosensibile è un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia. Le esposizioni ai raggi UV possono produrre vasodilatazione cutanea, eritema e conseguente espressione di VEGF, bFGF e IL-8. È stato dimostrato che la luce UV stimola la produzione della sostanza P e del peptide correlato al gene della calcitonina, favorendo un potenziale meccanismo di produzione dell'infiammazione. Le biopsie della pelle colpita da rosacea molte volte presentano segni di elastosi solare, conosciuta anche con il termine di elastosi cutanea, ovvero un'alterazione della pelle causata da un'esposizione prolungata ai raggi UV. La radiazione UV è un potente meccanismo di danno alla matrice vascolare e dermica attraverso la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e la sovraregolazione delle metalloproteinasi della matrice (MMP). Nelle valutazioni istologiche delle biopsie cutanee della rosacea, si è notata una dilatazione dei vasi nelle aree di elastosi solare. In queste zone, la pelle potrebbe non essere in grado di mantenere la normale struttura e funzione dei vasi e, quindi, potrebbe consentire la fuoriuscita e l'accumulo di mediatori infiammatori e di cellule infiammatorie. Va notato che fattori diversi dalla luce UV, inclusi i ROS generati

dall'infiammazione, possono contribuire in modo importante al danno alla matrice extracellulare osservato nella rosacea. Recenti studi epidemiologici suggeriscono che l'esposizione solare può essere un fattore più importante nel sottotipo eritematoso teleangectasico piuttosto che nel sottotipo papulopustoloso [12].

Le specie reattive dell'ossigeno sono state implicate nella patogenesi della rosacea e si è evidenziato che i livelli di ROS nella pelle affetta da rosacea papulopustolosa, PPR, erano più alti rispetto ai normali controlli in una pelle sana. Infatti, alti livelli di ROS possono essere generati dall'esposizione alla luce UV e a sostanze chimiche esterne. Possono anche essere prodotti da leucociti che partecipano all'infiammazione cutanea attiva. I ROS inducono la trasduzione del segnale per attivare risposte proinfiammatorie e percorsi che inducono la produzione di enzimi che degradano la matrice. Queste risposte causano danni alla matrice extracellulare e potenzialmente perpetuano l'infiammazione cutanea. Gli esseri umani, come altri organismi aerobici, hanno sviluppato sistemi antiossidanti endogeni per proteggersi dai danni indotti dai ROS [12].

MICROBIOMA CUTANEO

All'interno della pelle, come in molti altri organi, il microbioma è essenziale nella facilitazione di una corretta funzione immunitaria. Diversi microrganismi tra cui *Demodex folliculorum*, *Bacillus oleronius*, *Staphylococcus epidermidis* e *Cutibacterium acnes* sono stati studiati come potenziali attori nella patogenesi della rosacea. L'attivazione anormale di questi microrganismi del sistema immunitario innato tramite il recettore Toll- like 2 è stata ampiamente studiata. Inoltre, rispetto alla pelle normale, la pelle affetta da rosacea mostra un'espressione maggiore di catelicidina, un peptide espresso da leucociti e cellule epiteliali. Quest'ultimo può provocare effetti diversi, tra cui chemiotassi leucocitari, vasodilatazione, angiogenesi e deposizione di matrice extracellulare. Questi effetti possono contribuire allo sviluppo di uno stato cutaneo disbiotico. La catelicidina può anche rappresentare un collegamento tra rosacea e malattia dell'intestino irritabile (IBD), perché sono stati osservati aumenti significativi di questo peptide nella mucosa del colon di pazienti con IBD [1]. I pazienti con rosacea dimostrano un aumento della densità di acari *Demodex* (sia *Demodex brevis* che *Demodex folliculorum*) nella loro pelle rispetto ai soggetti sani. Questi acari abitano l'unità pilosebacea in cui la loro fonte di cibo è il sebo o le proteine. Sono stati trovati nei pazienti con rosacea livelli maggiori di *D. folliculorum* rispetto ai

controlli. È stato suggerito che lo stesso esoscheletro di *D. folliculorum* provochi la produzione di marcatori infiammatori [1].

È stato dimostrato che il *Bacillus Oleronius* produce proteine antigeniche che potenzialmente svolgono un ruolo in PPR, ETR e rosacea oculare. L'80% dei pazienti con ETR ha evidenziato reattività sierica alle proteine prodotte da *Bacillus Oleronius* rispetto al 40% dei controlli. Uno studio di controllo, riporta che i neutrofili esposti alle proteine delle cellule di *B. Oleronius* dimostra un aumento della chemiotassi, un elevato rilascio di matrice metalloproteinasi-9 e aumentati livelli delle citochine pro-infiammatorie IL-8 e TNFalfa. L'efficacia di antibiotici come le tetracicline nella riduzione dell'infiammazione associata con rosacea evidenzia la teoria di eziologia batterica, essendo che le tetracicline sono inefficaci nell'eradicazione degli acari *Demodex* [1].

Il batterio *Sthaphylococcus epidermidis* è stato rilevato in grande quantità nelle lesioni pustolose di pazienti con rosacea [1]. Allo stesso modo, Whitfeld ha confrontato la pelle affetta da rosacea e quella sana ed hanno rilevato un aumento significativo della crescita di *S. epidermidis* dalle pustole della rosacea. In quest'ultima l'aumento del flusso sanguigno cutaneo al viso porta ad una temperatura elevata che può essere clinicamente rilevabile. *Sthaphylococcus epidermidis*, tra una varietà di altri batteri, si comporta in modo diverso a temperature più elevate, producendo proteine divergenti che possono agire come fattori di virulenza non riscontrabili nei controlli sani. In questo contesto, l'alterato microambiente della pelle colpita dalla rosacea potrebbe potenziare l'esacerbazione dei sintomi dovuti a uno spostamento della microflora [14].

È importante notare che una diminuzione di alcuni microrganismi potrebbe svolgere anche un ruolo nella patogenesi della rosacea. Le aree sebacee come il dorso, il viso e la regione post-auricolare tendono ad essere colonizzate in maniera massiccia dai batteri lipofili come *Cutibacterio acnes*, che idrolizza i trigliceridi presenti nel sebo, liberando acidi grassi liberi con la funzione di acidificare ed ammorbidire la pelle. *C. acnes* è dominante sulla pelle sana e la sua percentuale diminuiva in entrambi i sottotipi di rosacea ETR e PPR [1].

MICROBIOTA INTESTINALE

Da molto tempo si parla dell'asse intestino-pelle, secondo il parere di molti studiosi c'è un collegamento tra la pelle e gli altri organi. Uno studio ha registrato una significativa associazione tra rosacea e una varietà di disturbi sistemici, tra cui allergie, malattie

respiratorie, disturbi gastrointestinali, ipertensione, malattie urogenitali e squilibrio ormonale femminile.

In 50.000 pazienti danesi affetti da rosacea, la prevalenza della celiachia, del Morbo di Crohn, della colite ulcerosa, della crescita eccessiva batterica dell'intestino tenue (SIBO) e la sindrome dell'intestino irritabile (IBS) erano tutte sindromi significativamente più presenti tra i pazienti con rosacea rispetto ai controlli: questo conferma il collegamento asse intestino-pelle [1].

Helicobacter pylori è un batterio gram-negativo elicoidale che risiede nello stomaco, è uno dei patogeni umani più comuni, probabilmente infetta più del 50% della popolazione generale. È stato riconosciuto come un fattore causale di gastrite cronica, ulcere peptiche e tumori gastrici. La sua presenza all'interno dell'intestino umano è anche collegata a malattie cardiovascolari, respiratorie, neurologiche e autoimmuni, nonché la rosacea, la psoriasi e l'orticaria idiopatica della pelle [1].

È stato riportato che la terapia di eradicazione dell'*H. pylori* ha migliorato i sintomi della rosacea e studi successivi hanno rafforzato questi risultati [15].

Sono stati effettuati diversi studi ed è stata notata una relazione tra alcuni microrganismi, come *Demodex*, l'*Helicobacter pylori*, lo *Staphylococcus epidermidis* e la rosacea. Gli studi sottolineano che questa correlazione può essere il risultato di diversi fattori: l'età, poiché una minore quantità di *C. acnes* è stata osservata nei pazienti caucasici più anziani, la gravità della rosacea e la temperatura della pelle, dato che i pazienti affetti da rosacea hanno una temperatura più elevata che fa sì che *S. epidermidis* mostri attività β -emolitica, il sesso, il pH e l'etnia, tra gli altri. Inoltre, anche gli acari *Demodex* contribuiscono all'infiammazione nella rosacea, poiché la chitina presente nella composizione di questi acari può innescare una risposta proinfiammatoria dei cheratinociti attraverso il TLR-2 e aumentare la produzione di catelicidina, TNF- α e IL-8 innescata dagli antigeni di *B. oleronius* [13].

Anche gli antigeni di *S. epidermidis* svolgono un ruolo importante nell'infiammazione cutanea, poiché sono riconosciuti dal TLR-2. Gli studi sul microbioma della pelle si sono concentrati sull'applicazione topica di probiotici per ripristinare il microbioma cutaneo e, di conseguenza, contribuire all'omeostasi immunologica. I pazienti affetti da rosacea possono avere comorbidità gastrointestinali, il che suggerisce che potrebbe esserci una relazione tra rosacea e microbiota intestinale, anche se l'associazione non è ancora del tutto chiarita. Sui pazienti positivi al test dell'antigene fecale dell'*Helicobacter pylori* è

stata sottoposta una terapia che consisteva in 500 mg di metronidazolo due volte al giorno, 500 mg di claritromicina due volte al giorno e 40 mg di pantoprazolo una volta al giorno; i pazienti sono stati seguiti per un anno e in seguito è stata riscontrata una riduzione significativa dell'intensità dei sintomi clinici della rosacea, ad eccezione delle alterazioni fimatose e delle teleangectasie, che potrebbe essere associata al periodo di tempo più lungo necessario affinché questi due segni clinici si riducano, con un miglioramento maggiore nei pazienti con rosacea PPR rispetto a quelli con rosacea ETR. I probiotici topici sono promettenti nel trattamento della rosacea, tuttavia, sono necessari ulteriori studi: inoltre, il meccanismo d'azione dei probiotici non è ancora del tutto compreso [13]. In un soggetto sano, un microbioma enterico diversificato impedisce il passaggio di sostanze nocive attraverso la superficie della mucosa intestinale. Una compromissione della mucosa, dovuta a modificazioni del microbioma o a malattie autoimmuni, può provocare l'ingresso di sostanze nocive nel flusso sanguigno e colpire i siti periferici. I batteri intestinali residenti possono fungere da fattore scatenante di una risposta immunitaria esagerata e i miglioramenti sia nei sintomi dell'IBD che della rosacea con la terapia orale con metronidazolo supportano questa nozione [1].

Nonostante i risultati altamente contrastanti della ricerca attuale, ci sono alcuni meccanismi ragionevoli per spiegare la possibile associazione tra queste due malattie. La rosacea è una malattia infiammatoria immuno-mediata e di solito si presenta con vampate, arrossamenti e disturbi della pelle, mentre l'HP può indurre infiammazione e vampate probabilmente attraverso il rilascio di agenti angiogenici e vasomotori. In primo luogo, l'HP può aumentare le concentrazioni in vivo di protossido di azoto, che induce vasodilatazione, infiammazione e reazione citotossica. L'HP può anche indurre il rilascio di una proteina altamente immunogenica nelle cellule, il gene A associato alla citotossina, può provocare citochine proinfiammatorie come il fattore di necrosi tumorale (TNF) e l'interleuchina IL-8, causando una serie di reazioni infiammatorie. D'altra parte, l'infezione gastrica da HP è in gran parte correlata all'ipergastrinemia e la gastrina è il componente endogeno per evocare vampate di calore [5].

Sembra esistere una correlazione tra la rosacea e la malattia infiammatoria IBD, poiché entrambe le malattie sono concepite come infiammatorie, si verifica sulla superficie della pelle e sulla mucosa e comporta una reazione immunitaria anormale in persone geneticamente suscettibili. È consolidato che l'IBD è associata a manifestazioni cutanee come eritema nodoso, pioderma gangrenoso e psoriasi.

Il rischio di sviluppare rosacea è quasi triplo durante il periodo immediatamente successivo alla diagnosi di colite ulcerosa, un periodo di attività infiammatoria elevata. Inoltre, il grado di gravità delle IBD è positivamente associato alla gravità della rosacea. Si è visto che le donne statunitensi hanno riportato un'associazione significativa tra rosacea e successivo sviluppo del Morbo di Chron. Studi genetici recenti hanno dimostrato che un certo gene codificante per le proteine MHC di Classe II, svolge un ruolo importante nella patogenesi delle IBD ed è anche associato alla rosacea [1].

Pertanto, gli studi comparativi condotti finora hanno prodotto risultati discordanti riguardo alle differenze nella composizione complessiva del microbiota tra pazienti affetti da rosacea e soggetti sani e il tipo di batteri potenzialmente coinvolti nella rosacea. Queste differenze possono essere dovute alla differenza d'età del paziente, all'etnia e all'ambiente, poiché è noto che tali fattori influiscono sulla composizione del microbiota cutaneo [4].

Uno studio di coorte basato sulla popolazione danese ha riscontrato un aumento dell'incidenza della sindrome dell'intestino irritabile (IBS) nei pazienti con rosacea, mentre nell'analisi dei sottogruppi in base al sesso, l'aumento del rischio di IBS esisteva solo nelle donne, ma non negli uomini. L'associazione della rosacea con l'IBS necessita ancora di ulteriori prove. Anche la rosacea e l'IBS condividono alcune patogenesi comuni. Le cellule mononucleari del sangue periferico di pazienti con IBS producono alti livelli di TNF, che svolge un ruolo nella patogenesi della rosacea. Si è evidenziato che la crescita eccessiva dell'intestino tenue (SIBO) è associata all'IBS; infatti, sembra che il 78% dei pazienti con IBS presentava anche SIBO e l'eradicazione della crescita eccessiva ha eliminato l'IBS nel 48% dei soggetti [5].

Numerosi studi evidenziano il potenziale ruolo patogeno della SIBO nello sviluppo della rosacea. Secondo uno studio di Parodi i pazienti con rosacea avevano 13 volte più probabilità di avere SIBO rispetto ai pazienti di controllo. Inoltre, l'eradicazione della SIBO con la Rifaximina ha portato a una significativa regressione delle lesioni cutanee in quasi tutti i pazienti, che ha persistito nella maggior parte dei pazienti attraverso un controllo di 3 anni [16].

Uno studio ha dimostrato SIBO in quasi la metà dei pazienti con rosacea e la prevalenza era significativamente più alta rispetto ai controlli sani. Inoltre, la maggior parte dei pazienti SIBO-positivi con rosacea presentava rosacea di tipo papulo-pustolare. Tuttavia, un altro studio caso-controllo ha rilevato che l'infezione da HP, piuttosto che la SIBO, era significativamente più diffusa e potrebbe svolgere un ruolo patogeno nella rosacea.

Inoltre, la maggior parte dei pazienti ha presentato arrossamento del viso ed eritema, ma solo il 30% con papulo-pustole. I risultati di questi studi sono coerenti con un'ipotesi proposta in precedenza secondo cui l'HP sembra essere più prevalente nella rosacea eritemato-teleangectasica, probabilmente perché gli agenti angiogenici e vasomotori correlati all'HP possono indurre rossore ed eritema. Tuttavia, la SIBO ha svolto un ruolo più importante nella rosacea papulo-pustolosa rispetto al tipo eritemato-teleangectasico [17].

Il meccanismo sottostante che collega la SIBO alla rosacea rimane non chiarito. È stato ipotizzato con la SIBO un aumento della permeabilità intestinale, che si traduce nella traslocazione di componenti batteriche e citochine proinfiammatorie nella circolazione sistemica e, quindi, si innesca l'infiammazione della pelle. Inoltre, è stato dimostrato che i batteri intestinali imitano gli immunogeni. L'esistenza di SIBO può innescare la rosacea aumentando il TNF o altre citochine, sopprimendo IL-17 e stimolando la reazione immunitaria mediata da T helper 1. Questi risultati forniscono una nuova prospettiva sulla patogenesi e sul trattamento della rosacea in quanto la disbiosi può svolgere un ruolo importante [5].

La celiachia è una lesione della mucosa dell'intestino tenue immuno-mediata, indotta dal glutine e malassorbimento di nutrienti. Uno studio di coorte basato sulla popolazione danese ha rivelato un'associazione significativa di rosacea con la celiachia [5].

PRODOTTI COSMETICI E CURA DELLA PELLE

L'infiammazione cronica, caratteristica della rosacea, può portare a un'ampia gamma di segni e sintomi, tra cui rossore, teleangectasie, papule e pustole infiammatorie e manifestazioni oculari. Inizialmente, la rosacea è caratterizzata da un arrossamento persistente, presentando periodi di remissione e di esacerbazione. Dato che la rosacea modifica l'aspetto del viso, questa dermatosi può avere un impatto psicologico significativo e destabilizzare la qualità di vita dell'individuo correlato. È essenziale istruire il paziente su un'adeguata routine cutanea quotidiana, per gestire la sensazione di secchezza e la sensazione di bruciore [13].

I pazienti affetti da rosacea vengono incoraggiati dai medici a praticare una cura delicata della pelle, con particolare attenzione alla pulizia, all'idratazione e all'uso di filtri solari, a causa della compromissione della funzione di barriera epidermica e della natura sensibile e facilmente irritabile della loro pelle del viso. La gestione della malattia di solito inizia con un'approfondita educazione del paziente per fargli apprendere i fattori scatenanti, quali l'esposizione al sole, i cambiamenti di temperatura, i cibi piccanti e il consumo di alcool. Tenere un diario è anche un mezzo utile per identificare gli stimoli che esacerbano i sintomi. Fattore importante è evitare prodotti cosmetici irritanti mentre l'uso della protezione solare quotidiana è raccomandata visti i ben noti effetti aggravanti dei raggi UV [1].

Altri fattori scatenanti possono essere: le emozioni come stress e ansia, l'esercizio fisico intenso e le condizioni di salute. Alcuni di questi fattori, come le temperature calde, agiscono direttamente innescando la vasodilatazione, mentre altri fattori aumentano l'infiammazione cutanea attraverso meccanismi distinti. Per questo motivo, l'educazione del paziente sulle misure non terapeutiche è essenziale, in quanto può aiutare a prevenire e controllare le esacerbazioni [18].

Un aspetto che si ritiene importante e da tenere sotto controllo è l'alimentazione, perché la dieta può potenziare la sintomatologia della rosacea. Infatti, i clinici suggeriscono di evitare cibi piccanti e bevande alcoliche. Si possono indicare diverse tipologie di cibi che aumentano i sintomi e i segni di varie malattie della pelle. Gli alimenti correlati al calore, come le bevande calde, quali il caffè e il tè, agiscono come fattori esacerbanti, così le bevande correlate all'alcol, il vino e i superalcolici, i cibi con la capsaicina, quali alcune spezie e i peperoni, cibi legati all'aldeide cinnamica, un composto che si trova in numerosi

alimenti, come pomodori, agrumi, cannella e cioccolato. Il calore e la capsaicina attivano diversi canali vanilloidi (TRPV1-6) che causano vasodilatazione e iperalgesia indotta dall'infiammazione, con conseguenti vampate di calore e bruciore. L'olio di senape e l'aldeide cinnamica attivano i recettori TRPA1, causando sintomi di vampate. Negli ultimi anni è stata individuata una connessione tra intestino e cute, che rende importante per i pazienti con rosacea l'assunzione di fibre, perché esse contribuiscono a un microbioma intestinale sano e alcune fibre vegetali svolgono anche il ruolo di prebiotici. Inoltre, ai pazienti affetti da rosacea è consigliata l'assunzione di probiotici, poiché alcuni ceppi possono agire sulla pelle, migliorando la funzione di barriera e diminuendo la sensibilità. Tuttavia, alcuni studi iniziano a dimostrare che gli acidi grassi omega 3, ovvero l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), possono inibire in modo competitivo le vie pro infiammatorie, essendo substrati delle prostaglandine, e che lo zinco può avere un'azione antiossidante e antinfiammatoria ed è essenziale per lo sviluppo del sistema immunitario innato. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per dimostrare che questi nutrienti specifici alleviano i sintomi della rosacea [18].

Gli altri due fattori che possono peggiorare i sintomi della rosacea sono l'alcol e il tabacco. Da un lato, l'alcol scatena vampate transitorie, accelerando la progressione della malattia e aumentando il rischio di sviluppare la rosacea; dall'altro, la nicotina, presente nel tabacco, ha un'azione angiogenica e può scatenare i sintomi della rosacea. Uno studio ha rivelato la più alta prevalenza di rosacea ETR nei fumatori attivi, e questa prevalenza potrebbe essere associata agli effetti della nicotina. Poiché si tratta di due sostanze che possono influire negativamente sulla vita del paziente, questi pazienti dovrebbero essere avvisati dell'importanza di limitare l'assunzione di bevande alcoliche e dovrebbero evitare di fumare [18].

Altri elementi che contribuiscono negativamente ai pazienti affetti da rosacea sono l'uso estensivo di maschere facciali, che possono scatenare diverse dermatosi facciali, poiché forniscono un ambiente caldo, umido e occlusivo che porta alla disbiosi della flora cutanea [18].

Nel 2018, la Society for Dermopharmacy ha pubblicato delle linee sull'uso dei cosmetici nella rosacea. Le proprietà galeniche di questi prodotti, così come i risultati degli studi condotti per quanto riguarda la loro efficacia e tolleranza, dovrebbero essere ben documentati e messi a disposizione di professionisti, come dermatologi e farmacisti, per

dare una consulenza ai pazienti con rosacea. Gli autori hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di acqua micellare, crema e siero in 50 pazienti caucasici con rosacea e hanno osservato una significativa riduzione dell'eritema facciale e dei sintomi associati alla rosacea. Inoltre, hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di una crema idratante per il viso quotidiana SPF 30+ colorata sulla pelle incline alla rosacea in 33 donne con rosacea da lieve a moderata ed eritema non transitorio in termini di copertura dell'arrossamento della pelle e sensazioni di secchezza cutanea, segnalando che la crema idratante ha migliorato l'aspetto della pelle dei pazienti inclini alla rosacea. Uno studio su 42 soggetti ha dimostrato che un regime composto da una schiuma, una crema solare quotidiana e una crema da notte ha migliorato l'idratazione della pelle e la funzione di barriera cutanea [19].

I prodotti per la cura della pelle da utilizzare nella rosacea devono essere adattati alle esigenze della malattia della pelle in termini di composizione e proprietà galeniche. Se questo viene considerato attentamente, la cura della pelle può dare un contributo sostanziale alla gestione della rosacea, durante la terapia farmacologica o tra intervalli di terapia, per alleviare le reazioni cutanee come bruciore e vasodilatazione [20].

La cura della pelle gioca un ruolo fondamentale nella gestione della rosacea, una delle accortezze che i pazienti dovrebbero attuare per evitare di danneggiare la barriera cutanea è di detergere la pelle usando prodotti delicati con un pH neutro o leggermente alcalino. È stato istituito un comitato globale Rosacea Consensus (ROSCO), il quale si impegna ad informare i pazienti sulla loro problematica. Le linee guida ROSCO riportano che la routine di cura della pelle dei pazienti dovrebbe comprendere l'applicazione di creme solari con un fattore di protezione solare SPF>30 e la pulizia della pelle con detergenti delicati e per pelle secca. Inoltre, ROSCO suggerisce l'applicazione frequente di idratanti di qualità, che hanno la capacità di riparare e mantenere la funzione di barriera dello strato corneo, migliorare l'idratazione della pelle e ridurre al minimo la probabilità di irritazione cutanea. Inoltre, è possibile utilizzare un trucco correttivo per gli arrossamenti [13].

Le radiazioni solari sono un fattore scatenante per l'esacerbazione della rosacea, quindi, l'uso di una protezione solare è importante e deve contenere filtri per i raggi UVB e UVA. Inoltre, è essenziale scegliere formulazioni con un alto contenuto di acqua e un basso contenuto di lipidi; quindi, consigliare ai pazienti di applicare frequentemente la protezione solare, perché queste formulazioni idrofile sono meno resistenti all'acqua e al sudore.

Si ricorda anche l'applicazione frequente di idratanti di qualità, che hanno la capacità di riparare e mantenere la funzione di barriera dello strato corneo, migliorare l'idratazione della pelle e ridurre al minimo la probabilità di irritazione cutanea, infine si può utilizzare un trucco correttivo per gli arrossamenti, in modo da ridurre al minimo gli effetti psicologici negativi che l'aspetto facciale caratteristico della rosacea ha su questi pazienti [13].

Tutti i detergenti e le creme comprendono molti ingredienti diversi con proprietà diverse, per questo è difficile per i pazienti discernere quali prodotti e ingredienti saranno benefici per la loro pelle.

È importante educare i pazienti che l'uso quotidiano di un delicato detergente, è parte integrante della gestione della rosacea. È stato dimostrato che un'adeguata cura della pelle contribuisce a migliorare i segni e i sintomi e può ridurre la potenziale irritazione cutanea. La cura generale della pelle e le strategie terapeutiche per i pazienti con rosacea sono progettate per ripristinare l'integrità funzionale dello strato corneo, ridurre l'arrossamento del viso, diminuire l'infiammazione e sopprimere la formazione o l'attività delle specie reattive dell'ossigeno ROS e possono generalmente essere applicate a tutti i sottotipi cutanei di rosacea, sebbene le terapie mediche siano state più efficaci nella rosacea papulopustolosa e nella fase infiammatoria del sottotipo fimatoso.

Le persone affette da rosacea riferiscono sempre una pelle sensibile come conseguenza della compromissione della funzione di barriera epiteliale o delle sue esacerbazioni. In questa patologia, le formulazioni di fluidi detergenti sono le più consigliate, poiché possono essere rimosse senza acqua. Ad esempio, i syndet sono meno irritanti, in quanto possono ridurre al minimo la secchezza della pelle e presentano un pH neutro o leggermente acido, questi devono essere applicati sul viso con movimenti circolari e poi rimossi con delicatezza. Quando l'uso di detergenti richiede il risciacquo, la pelle deve essere accuratamente risciacquata con acqua tiepida per garantire che tutto il prodotto detergente venga rimosso e successivamente asciugata con un asciugamano morbido. Questi prodotti non dovrebbero contenere tensioattivi, come il sodio lauril solfato (SLS), perché possono irritare la pelle. Inoltre, i pazienti con rosacea dovrebbero essere incoraggiati a evitare gli esfolianti chimici o fisici e i prodotti a base di alcol, perché possono causare arrossamenti esercitando un'azione abrasiva.

La rimozione del trucco nei pazienti affetti da rosacea dovrebbe essere effettuata utilizzando detergenti cutanei poco schiumogeni e privi di lipidi e solventi volatili,

responsabili di un peggioramento del rossore del viso a causa del loro effetto nocivo sui lipidi intercellulari. Un'altra possibile alternativa è rappresentata dalle creme detergenti, che possono essere particolarmente utili nei pazienti con rosacea secca che necessitano di una rimozione completa del trucco, in quanto queste creme garantiscono sia la rimozione del cosmetico che una delicata pulizia della pelle.

Attualmente, le salviette per il viso, asciutte o umide, possono essere utilizzate in alternativa ai detergenti delicati e alle creme detergenti, devono essere inumidite prima dell'uso. Esse contengono un'agente detergente, che di solito è un syndet, e il panno stesso consente di lavare la pelle. Se le persone affette da rosacea scelgono queste salviette, si dovrebbe consigliare loro di scegliere panni a trama aperta, in quanto la pulizia della pelle sensibile deve essere meno aggressiva per evitare arrossamenti del viso. Esistono anche panni che hanno un effetto idratante e detergente allo stesso tempo, in quanto il lato strutturato contiene il prodotto detergente e il lato liscio contiene la crema idratante. Dopo aver deterso la pelle, si può applicare l'acqua termale micronizzata per il suo effetto calmante [13].

Esiste un considerevole numero di prove a sostegno del fatto che una cura della pelle impropria può incitare o peggiorare segni e sintomi visibili di PPR e ETR e che una cura della pelle adeguatamente selezionata contribuisce al miglioramento di entrambi i disturbi. Sia i pazienti di sesso maschile che quelli di sesso femminile con rosacea riferiscono comunemente che la loro pelle è spesso molto sensibile a molti prodotti per la cura della pelle e per un uso personale. Si ritiene che detergenti e creme idratanti possano integrare la terapia nelle persone affette da rosacea, promuovendo la riparazione dell'epidermide attraverso una pulizia delicata. L'idratazione e l'uso di ingredienti delicati non aggraveranno la loro pelle già infiammata e sensibile.

Il detergente ideale funziona rimuovendo lo sporco, l'olio, gli inquinanti ambientali e i batteri nocivi della pelle senza interrompere o rimuovere i lipidi benefici, le proteine e la flora normale che contribuiscono all'integrità, alla funzione e alla salute della pelle, ma i detergenti efficaci nella rimozione di sporco, olio e batteri non sono in grado di distinguere tra lipidi, proteine o batteri buoni o cattivi. Pertanto, i detergenti che forniscono un'efficace pulizia della pelle, in sostanza, danneggiano o privano alcuni dei suoi componenti essenziali, come i lipidi, le proteine e il fattore di idratazione naturale (NMF). I pazienti con ETR e PPR hanno una barriera di permeabilità compromessa e la

pelle sensibile, quindi, si raccomanda ai pazienti con rosacea di utilizzare detergenti delicati che non esacerbano la loro malattia della pelle [13].

DETERGENTI

Esistono quattro categorie di agenti detergenti per la pelle che sono: i veri saponi (sapone), i detergenti sintetici in barre (syndet) e detergenti liquidi, le barre combinate (combar) antimicrobiche, i detergenti liquidi privi di lipidi.

Il vero sapone (sapone) viene creato attraverso un processo chiamato saponificazione, che è la reazione chimica che si verifica quando un grasso, come il sego (grasso di bovino), e un alcalo, come la liscivia, vengono combinati per creare sali alcalini di acidi grassi a catena lunga. Il pH tipico di un vero sapone è compreso tra 9 e 10. I saponi sono potenti detergenti che svolgono un ottimo lavoro nel rimuovere sebo e detriti dalla pelle, ma possono rimuovere i lipidi intercellulari benefici e danneggiare le proteine dello strato corneo (SC). La rimozione di lipidi e proteine benefiche compromette lo strato corneo come evidenziato da un aumento della TEWL, disidratazione, desquamazione alterata e aumento della penetrazione delle sostanze applicate topicamente, aumentando quindi la sensibilità e l'irritazione della pelle nei pazienti con rosacea [6].

I syndet sono detergenti sintetici che contengono meno del 10% di sapone e in genere hanno un pH acido/neutro (5,5-7) simile al pH della pelle. I panetti syndet in generale sono progettati per fornire una pulizia efficace della pelle con rimozione minima dei lipidi e delle proteine dello strato corneo essenziali, rendendo questi tipi di detergenti meno irritanti rispetto alle tradizionali saponette. Sono disponibili anche come detergenti liquidi syndet.

In un esperimento condotto sulla pelle del braccio, i cambiamenti ultrastrutturali della pelle sono stati monitorati dopo il lavaggio con un sapone e un panetto di syndet delicato utilizzando una combinazione di misurazioni, tra cui TEWL, microscopia elettronica e microscopia elettronica a trasmissione. I risultati di questo studio hanno dimostrato chiaramente i cambiamenti nell'ultrastruttura della pelle dopo molteplici lavaggi con il sapone. La microscopia elettronica ha rivelato cambiamenti nella morfologia della superficie della pelle, incluso un significativo sollevamento delle cellule e un aumento della rugosità superficiale con danni significativi alle regioni lipidiche e proteiche dopo il lavaggio con il sapone. Al contrario, nelle stesse condizioni, la pelle lavata con syndet mostrava una morfologia superficiale ben conservata e regioni lipidiche e proteiche ben

conservate. Lo studio ha anche dimostrato una correlazione tra TEWL elevato e danni all'ultrastruttura dello strato dopo l'uso del sapone, illustrando chiaramente il potenziale del sapone di danneggiare lo strato corneo e la delicatezza del syndet in confronto [6].

Le barre combinate (combars), sono saponette antibatteriche che contengono una combinazione di tensioattivi per sapone e tensioattivi syndet con un agente antibatterico aggiunto. Sebbene gli agenti antibatterici contenuti in combars siano utili per ridurre i batteri nocivi, possono anche eliminare la normale flora cutanea e causare un aumento della secchezza e dell'irritazione della pelle. Poiché i pazienti affetti da rosacea possono già avere uno squilibrio della flora cutanea e problemi di secchezza e sensibilità della pelle, in generale, i combars non sono l'ideale per i pazienti con rosacea [6].

Data la natura sensibile della pelle ETR e PPR, i detergenti privi di lipidi e i syndet sono adatti per i pazienti affetti da rosacea. Tuttavia, all'interno dei sottotipi dei detergenti privi di lipidi e dei syndet ci sono molte altre proprietà di questi detergenti che ne determinano la delicatezza, come il tipo di tensioattivo utilizzato nel detergente, il grado di interazione del tensioattivo con le proteine e i lipidi della pelle, il pH del detergente e il grado di idratazione o disidratazione della pelle causata dalla pulizia.

I tensioattivi sono gli ingredienti principali nei detergenti responsabili della rimozione di oli o unto e residui dalla superficie della pelle. La misura in cui un tensioattivo è in grado di detergere la pelle è relativa alla sua concentrazione micellare critica (CMC), che indica l'efficacia di un tensioattivo nel solubilizzare lo sporco sulla pelle e disperderli in soluzione. Più basso è la CMC, maggiore è l'efficacia del tensioattivo e minore è la quantità necessaria nella formula detergente. Tuttavia, un'elevata efficacia detergente (o una bassa CMC) di solito è correlata a un numero maggiore di effetti deleteri sull'integrità e sulla funzione dello strato corneo.

Tuttavia, non si può generalizzare che tutti i tensioattivi cationici e anionici siano il gruppo di tensioattivi più irritante per la pelle perché lo specifico tensioattivo utilizzato, oltre alla sua carica molecolare, ha un effetto importante sul potenziale irritante. Ad esempio, confrontando il potenziale di irritazione e la penetrazione di due tensioattivi anionici, sodio lauril solfato e sodio cocoil isetionato, il sodio lauril solfato può causare una significativa irritazione cutanea e penetrazione, mentre il sodio cocoil isetionato ha mostrato un'eccellente compatibilità cutanea. Nonostante il potenziale di alcuni tensioattivi anionici di irritare la pelle, sono ancora i tensioattivi primari utilizzati oggi,

anche in formulazioni di detergenti delicati, grazie alle loro eccellenti caratteristiche schiumogene.

I tensioattivi cationici, come il cloruro di benzalconio, possono avere effetti altamente irritanti e citotossici sulla pelle, ma sono generalmente utilizzati per le loro eccellenti proprietà antimicrobiche.

Per ridurre al minimo il potenziale di irritazione dei tensioattivi anionici e cationici in un detergente, questi tensioattivi possono essere utilizzati in piccole quantità e possono essere combinati con altri tensioattivi anfoteri e non ionici per minimizzare il loro potenziale di irritazione e gli effetti negativi sullo strato corneo.

I tensioattivi che interagiscono con le proteine dello strato corneo sono deleteri per la salute generale della pelle a causa della loro capacità di interrompere e danneggiare le proteine dello strato, questo danno può provocare cambiamenti nell'integrità dello strato corneo che portano a irritazione, infiammazione ed essiccazione cutanea, che alla fine possono portare a cambiamenti visibili associati a secchezza e irritazione. Si ritiene che l'interazione delle teste polari dei tensioattivi con le proteine dello strato corneo faciliti la penetrazione dei tensioattivi e di altri ingredienti detergenti negli strati più profondi della pelle. La penetrazione più profonda di questi ingredienti può causare irritazione o una risposta infiammatoria nella pelle sana o, nel caso di pazienti affetti da rosacea, esacerbare l'infiammazione e l'irritazione che potrebbero già essere presenti a seconda dell'entità della rosacea. Tuttavia, per un tensioattivo con una data lunghezza di catena, maggiore è la dimensione del gruppo di testa, minore è la tendenza a causare rigonfiamento proteico e conseguenti danni. Questo può essere uno dei motivi per cui il sodio cocoil isetionato, con il suo gruppo di testa più grande, è più blando del sodio lauril solfato. Inoltre, l'interazione della testa carica del tensioattivo con le proteine della pelle riduce anche la capacità di queste proteine di legare e trattenere l'acqua, consentendo una maggiore evaporazione e la conseguente disidratazione dello strato corneo [6].

I medici dermatologi dovrebbero consigliare ai loro pazienti affetti da rosacea di lavare il viso con movimenti delicati con la punta delle dita. Lavare il viso con acqua calda o fredda può innescare un rossore e lavare il viso con una superficie ruvida o un lavaggio vigoroso può irritare ulteriormente la pelle già sensibile di un paziente con ETR o PPR. L'uso di un detergente può essere veramente più efficace nella rimozione di oli e residui superficiali, come un vero sapone o un detergente con bassa CMC, sulla pelle sensibile di un paziente con ETR o PPR, probabilmente causerà un'esacerbazione della loro

compromissione sottostante e può scatenare segni e sintomi. I pazienti con ETR o PPR che usano detergenti delicati e ben formulati come i syndet e detergenti privi di lipidi con un pH da neutro a leggermente acido possono non solo evitare l'esacerbazione del loro disturbo cutaneo, ma possono anche notare benefici aggiuntivi in combinazione con le terapie che vengono usate per curare la rosacea [6].

Ci sono studi clinici che hanno studiato i benefici dei detergenti syndet delicati e dei detergenti privi di lipidi nei pazienti con ETR o PPR.

Subramanyan et al hanno valutato il vantaggio di una detersione delicata con syndet per pelli sensibili (Dove sensitive skin bar, Unilever) rispetto a una vera saponetta (tipo non divulgato) nella pelle intrinsecamente sensibile di pazienti con dermatite atopica, acne, vulgaris e rosacea [21].

I risultati hanno mostrato un miglioramento autovalutato e valutato dal dermatologo nei pazienti che utilizzavano la barretta syndet rispetto al sapone vero. Lo studio ha coinvolto pazienti con rosacea e ha confrontato l'effetto dell'uso della syndet più metronidazolo per la pelle sensibile rispetto a una saponetta in aggiunta al metronidazolo topico su 70 pazienti con rosacea moderata. Hanno utilizzato 35 pazienti la syndet più metronidazolo topico e 35 la vera saponetta più metronidazolo topico durante tutto il periodo di studio. I dermatologi hanno valutato i pazienti per eritema, desquamazione e secchezza e hanno chiesto informazioni su bruciore, formicolio, prurito e senso di oppressione durante tutto il periodo di studio. I pazienti hanno preferito l'uso del detergente syndet e hanno riportato un miglioramento significativo di prurito, irritazione e formicolio rispetto a quelli che utilizzavano il sapone vero; infatti, i pazienti che hanno usato il vero sapone hanno riportato un aumento di secchezza, prurito, irritazione e formicolio. La valutazione cutanea effettuata dal dermatologo ha evidenziato un miglioramento di tutti i segni e sintomi tipici della rosacea, utilizzando la syndet rispetto al sapone vero; tuttavia, nessuno di questi risultati era statisticamente significativo. Questo studio riporta le misurazioni oggettive dello stato di idratazione e dello stato di barriera utilizzando la TEWL, il/i sottotipo/i di rosacea, il tipo di saponetta e di eritema monitorato. Anche con tutti i limiti elencati, secondo gli autori, uno degli aspetti più importanti di qualsiasi regime di trattamento è il miglioramento percepito dal paziente nella loro malattia della pelle e ottenuto con l'uso del syndet contro il sapone vero in questi pazienti con rosacea [6].

Draelos et al hanno riportato uno studio clinico che ha valutato soggettivamente e oggettivamente il beneficio dell'utilizzo di un detergente non alcalino privo di lipidi

(Cetaphil Gentle skin Cleanser, Galderma Laboratories, LP, Fort Worth, Texas) in 30 pazienti con PPR da lieve a moderata la cui malattia era stata clinicamente stabile per un periodo di sei mesi. Lo studio ha incluso un periodo intermedio di due settimane prima del periodo di studio attivo di due settimane in cui i pazienti hanno utilizzato solo syndet per la pelle sensibile (barra per la pelle sensibile Dove). Non sono stati consentiti idratanti o farmaci aggiuntivi durante il periodo intermedio o lo studio stesso. L'uso di un periodo di lavaggio di due settimane in cui i soggetti hanno utilizzato solo syndet per la pelle sensibile e un periodo di studio di due settimane in cui i soggetti hanno utilizzato solo il detergente non alcalino, ha consentito un confronto intra-individuale tra syndet e il detergente non alcalino. Sebbene un confronto intra-individuale sia vantaggioso, un progetto di studio potrebbe confrontare a faccia divisa dei prodotti per ridurre al minimo altre variabili confondenti. Tuttavia, gli studi sulla faccia divisa sono pieni di limiti, specialmente con i detergenti. Lo studio conclude inoltre che syndet dimostra una diminuzione dell'idratazione della pelle rispetto al detergente non alcalino [22]. Tuttavia, osservando da vicino i dati, si nota una chiara diminuzione dell'idratazione nel periodo intermedio, ma questa diminuzione dell'idratazione non è migliorata o peggiorata durante il periodo di studio attivo di due settimane. Questo dato è di difficile interpretazione. La mancanza di cambiamento dello stato di idratazione durante il periodo di studio può essere vista in due modi diversi. In primo luogo, il detergente non alcalino è disidratante quanto syndet o, in secondo luogo, il detergente non alcalino non provoca alcun cambiamento nello stato di idratazione della pelle. È opinione degli autori che questo disegno di studio non consentisse un confronto accurato tra i due prodotti e il loro livello di idratazione [22].

Esaminando entrambi gli studi clinici di Subramanyan e Draelos c'è una chiara soddisfazione del paziente e un beneficio clinico percepito dal paziente nei segni e nei sintomi della rosacea con l'uso di detergenti delicati, come il detergente liquido non alcalino privo di lipidi e il syndet per pelli sensibili. Inoltre, vi è anche un miglioramento clinico oggettivo valutato dal dermatologo con l'uso di entrambe le formulazioni detergenti delicate. Lo studio di Draelos suggerisce la superiorità del detergente liquido non alcalino privo di lipidi rispetto al detergente syndet; tuttavia, lo studio era limitato e gli autori hanno suggerito alcune limitazioni che non permettono conclusioni definitive senza ulteriori studi [6].

Dato che entrambi gli studi discussi sopra hanno utilizzato syndet nella loro sperimentazione, sembra ragionevole concludere che il detergente non alcalino può offrire maggiori benefici ai pazienti con ETR e PPR rispetto a syndet per pelli sensibili, che offrirà maggiori benefici rispetto al sapone.

Tuttavia, nel complesso, vi è una cospicua assenza di dati e studi clinici su larga scala che confrontino specifici prodotti detergenti delicati nei pazienti con rosacea. Pertanto, i medici devono trarre le proprie conclusioni sulla base dell'esperienza clinica e dei dati disponibili sulla preferenza del prodotto [6].

PRODOTTI IDRATANTI

I prodotti idratanti sono formulati specificamente per promuovere, mantenere la pelle sana, giovane e fresca. La pelle idratata è carnosa, luminosa ed elastica, mentre la pelle disidratata ha un aspetto stanco, in particolare intorno agli occhi, opaca e priva di elasticità. Le creme idratanti sono utilizzate anche per gestire le condizioni della pelle secca e pruriginosa al fine di ridurre i segni clinici di irritazione e secchezza (es. desquamazione e rugosità) e per diminuire le sensazioni percepite di oppressione e prurito. In effetti, le creme idratanti spesso costituiscono un punto fondamentale nelle strategie di gestione della pelle. Ad esempio, l'uso di creme idratanti è una strategia di trattamento di prima linea insieme ai corticosteroidi topici per la gestione della rosacea.

I pazienti con rosacea devono essere istruiti su quali detergenti e creme idratanti utilizzare e su come utilizzare questi prodotti, anche per quanto riguarda il coordinamento con i farmaci topici. Durante una riacutizzazione acuta di ETR o PPR, la sensibilità della pelle del viso si intensifica portando a una ridotta tollerabilità cutanea con sintomi di bruciore che si verificano dopo l'applicazione di molti comuni agenti di contatto, inclusi molti prodotti per la cura della pelle. In tali casi, i pazienti devono essere istruiti ad effettuare un'asciugatura delicata dopo la pulizia del viso, a volte con un ritardo di diversi minuti, prima di applicare una crema idratante. In alcuni casi, potrebbe essere necessario un ritardo fino a 30 minuti. Il presunto ragionamento alla base del ritardo nell'applicazione della crema idratante dopo la pulizia del viso è l'osservazione che molti prodotti per la cura della pelle tendono ad essere più irritanti quando la pelle è bagnata. Successivamente, per un periodo di tempo man mano che la tollerabilità migliora, i pazienti possono ridurre il tempo di ritardo di cinque minuti a settimana fino a quando non sono in grado di idratare subito dopo la pulizia. Fortunatamente, con l'attuale disponibilità di detergenti e creme

idratanti delicati che sono meno inclini a indurre irritazione cutanea a causa delle loro caratteristiche di formulazione, il tempo necessario per una detersione delicata seguita dall'applicazione della crema idratante può essere notevolmente ridotto [6].

I prodotti idratanti migliorano l'idratazione della pelle e aumentano il contenuto di acqua fornendo direttamente acqua alla pelle dalla sua fase acquosa e aumentando l'occlusione per ridurre e prevenire TEWL. Inoltre, l'applicazione di una crema idratante leviga la superficie cutanea riempiendo gli spazi cutanei parzialmente desquamati e ripristina la capacità dei doppi strati lipidici intercellulari di assorbire, trattenere e ridistribuire l'acqua. Alcune creme idratanti possono inibire la produzione di citochine e prodotti pro-infiammatori bloccando l'attività della ciclossigenasi, fornendo così un effetto lenitivo sulla pelle infiammata, come nell'eczema. Le creme idratanti possono anche avere effetti anti prurito in quanto possono controllare varie citochine per ridurre il prurito della pelle. Inoltre, le creme idratanti a base acquosa, possono fornire un effetto di evaporazione sulla superficie della pelle, riducendo così i sintomi del prurito. Gli idratanti contenenti oli minerali hanno dimostrato di essere utili nelle dermatosi infiammatorie, come la psoriasi, dove c'è una maggiore attività mitotica epidermica. È stato dimostrato che le creme idratanti contenenti acido ialuronico promuovono l'accelerazione della guarigione delle ferite, mentre le creme idratanti contenenti filtri solari forniscono foto protezione. Inoltre, alcune creme idratanti mostrano attività antimicrobica contro i microbi presenti sulla superficie della pelle. Infine, l'uso di creme idratanti può migliorare la qualità della vita, poiché la pelle liscia e idratata svolge un ruolo positivo nella vita sociale e nella soddisfazione psicologica del paziente [8].

Una combinazione degli ingredienti giusti in una formula idratante ha il potenziale di migliorare una disfunzione della barriera di permeabilità che è caratteristica di ETR e PPR e ha il potenziale di alleviare molti dei segni e sintomi associati alla rosacea cutanea. Durante i periodi di entrambi i sottotipi di quiescenza o durante le riacutizzazioni attive, i pazienti con ETR o PPR possono manifestare comunemente sintomi di pelle sensibile o con una maggiore progressione alla secchezza e alla desquamazione della pelle del viso, correlati con l'aumento della TEWL centofacciale e che sembra spiegare la sensibilità cutanea comune a molti pazienti con ETR o PPR. Pertanto, i pazienti con ETR o PPR trarranno enormi benefici da un'adeguata selezione di prodotti per la cura della pelle che aumentano l'idratazione della pelle, mitigano il danno alle proteine dello strato corneo, limitano il danno e l'eliminazione dei lipidi, non contengono sostanze che aumentano

l'irritazione cutanea o l'integrità dello strato corneo e depositano in modo ottimale lipidi, umettanti e agenti occlusivi cosmeticamente accettabili che accelerano la riparazione dello strato corneo [6].

I componenti standard in una crema idratante per il viso olio in acqua convenzionale includono circa l'80% di acqua, il 5% di umettanti, il 4% di emollienti/occlusivi, il 6% di emulsionanti, il 2% di silicati, lo 0,3% di addensante, lo 0,4% di conservante e lo 0,2% di profumo. Sul mercato esistono diverse eccezioni per quanto riguarda gli ingredienti e la loro relativa proporzione. Le variazioni nelle formulazioni si basano sui progressi dei veicoli e degli ingredienti e sono: la capacità di depositare lipidi e altri ingredienti che migliorano la barriera di permeabilità per accelerare la riparazione, la capacità di depositare ingredienti specifici che servono a migliorare l'idratazione della pelle attraverso l'umettanza (es. glicerina, acido ialuronico, ecc), la capacità di fornire occlusività che provoca una riduzione più immediata del TEWL, l'incorporazione di ingredienti specifici nella formulazione con concentrazioni e rapporti appropriati, un alto grado di soddisfazione del paziente e di accettabilità cosmetica in termini di consistenza complessiva del prodotto e "*texture*", spalmabilità, percezione dell'eleganza e mancanza di odore o appiccicosità, evitare il più possibile ingredienti con un'alta propensione ad essere allergici o irritanti [6].

La funzione di base di una crema idratante è fornire idratazione attraverso meccanismi diretti e/o indiretti.

Un meccanismo diretto avviene attraverso l'occlusione pura (p. es., paraffina), poiché la disidratazione viene ritardata rapidamente attraverso l'inibizione del TEWL evaporativo, ma il miglioramento totale dell'idratazione della pelle è inferiore rispetto all'uso di altri ingredienti che possono fornire umettanza e/o essere incorporati nel doppio strato lipidico intercellulare.

I meccanismi indiretti includono l'uso di umettanti che funzionano per trattenere l'acqua all'interno dello strato corneo e/o lipidi fisiologici che sono attivamente impacchettati in corpi lamellari a livello dello strato granuloso e depositati nello strato corneo superiore all'interno del doppio strato lipidico intercellulare. Quest'ultimo meccanismo indiretto mostra un inizio più lento della riparazione della barriera poiché richiede tempo prima che si verifichi l'incorporazione fisiologica dei lipidi, tuttavia, gli effetti riparativi sulla barriera di permeabilità sono più prolungati.

Gli idratanti primari possono essere suddivisi in due tipi: lipofili o idrofili. Gli idratanti idrofili sono anche noti come umettanti, mentre gli idratanti lipofili comprendono gli emollienti e gli occludenti. I componenti degli idratanti sono spesso uguali o simili ai componenti naturali dello strato corneo. Sono generalmente utilizzati in combinazione, con alcuni ingredienti che forniscono una sovrapposizione di caratteristiche.

Gli umettanti sono sostanze igroscopiche e penetrano prontamente nello strato corneo e agiscono come spugne biologiche attraendo e trattenendo l'acqua nella pelle, prelevandola dal derma o dall'ambiente quando l'umidità atmosferica è >80%. Possono anche far evaporare l'acqua nell'ambiente e, quindi, devono essere utilizzati con agenti occlusivi per ridurre o prevenire il TEWL e contribuire a migliorare la funzione di barriera epidermica e l'idratazione. Alcuni umettanti possiedono anche proprietà emollienti. Alcuni degli umettanti sono componenti naturali della pelle, molti dei quali rispecchiano i prodotti fisiologicamente derivati della filaggrina e sono indicati come fattore di idratazione naturale (NMF). Molti umettanti sono le stesse molecole che formano l'NMF, come l'acido lattico, l'acido pirrolidon carbossilico (PCA) e gli amminoacidi. Umettanti come glicerolo, triacetina e polioli sono stati tradizionalmente inclusi nelle formulazioni a base acquosa, come i geli per migliorare l'effetto idratante e occlusivo che mancano ai geli rispetto a creme e unguenti [8].

Il grado di idratazione della pelle offerto da ciascun umettante dipende dalla sua capacità di legare l'acqua e la sua capacità di penetrare nella pelle. La glicerina è uno degli umettanti più ampiamente utilizzati ed efficaci, sebbene concentrazioni elevate possano produrre viscosità dopo l'applicazione. L'NMF funziona come "umettante naturale" all'interno dei corneociti dell'epidermide. L'importanza di un corretto equilibrio idrico dei corneociti è che gli enzimi proteolitici, coinvolti nella rottura dei corneodesmosomi e nella successiva desquamazione del "singolo corneocita", sono idrolitici e richiedono un adeguato contenuto di acqua per funzionare in modo ottimale. In assenza di un adeguato contenuto di acqua, si ha una scissione incompleta dei corneodesmosomi, che si traduce nella perdita di corneociti raggruppati che sono visibili clinicamente come squame [6].

Gli emollienti simulano i doppi strati intracellulari dello strato corneo; questi migliorano la percezione della pelle, riempiendo gli spazi tra i corneociti, e forniscono lubrificazione, conferendo un senso di morbidezza: queste funzioni migliorano l'aspetto generale e la consistenza della pelle. Alcuni emollienti comuni includono gli acidi grassi essenziali, come l'acido linoleico, acido stearico, acido oleico, alcoli grassi, che si trovano in vari

lipidi naturali (es. grasso di lana, olio di palma, olio di cocco). Questi acidi grassi essenziali possono essere ossidati in eicosanoidi e sono coinvolti nelle vie infiammatorie e nel sistema immunitario. Gli emollienti sono materiali progettati per far sentire e apparire liscia la pelle. Alcuni emollienti, oltre a migliorare le qualità organolettiche della pelle, presentano proprietà occlusive, contribuendo così alla riduzione della TEWL [6]. Gli ocludenti agiscono come sebo e lipidi naturali presenti sulla pelle. Riducono la TEWL formando una pellicola barriera idrofobica sulla superficie della pelle per prevenire l'evaporazione dell'acqua dallo strato corneo, intrappolando l'acqua negli strati più superficiali della pelle. Hanno un effetto più pronunciato se applicati sulla pelle leggermente inumidita. Gli ocludenti comuni includono paraffina bianca, lanolina e cere. Alcuni idratanti lipofili, come la paraffina, possono entrare nello spazio intercellulare dello strato corneo e diventare parte della struttura lipidica per fornire una maggiore barriera alla perdita di acqua. La paraffina è spesso considerato uno degli ingredienti idratanti più efficaci per la pelle secca, che ha dimostrato di ridurre il TEWL di oltre il 98%. Al contrario, altri ocludenti tra cui olio minerale, silicone e lanolina, riducono il TEWL di circa il 20-30%.

Gli svantaggi della maggior parte degli ocludenti sono la sensazione di unto, la potenziale allergenicità e l'odore. Gli ocludenti formano uno strato sulla superficie della pelle che è scarsamente permeato dall'acqua e idrata ritardando l'evaporazione dell'acqua. In Figura 4 è riportato il meccanismo d'azione delle creme idratanti [8].

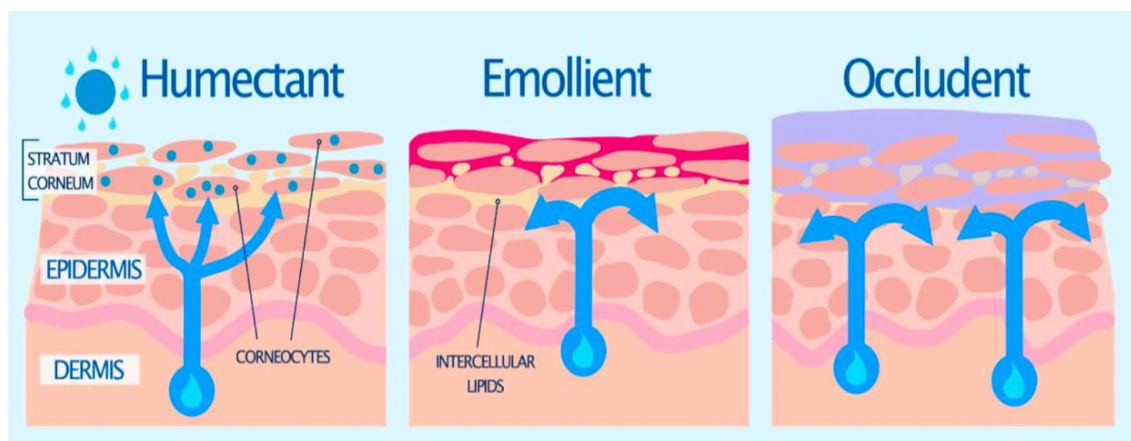


Figura 4: Il meccanismo d'azione delle creme idratanti [8].

Oltre ai tre tipi principali di idratanti primari, molti prodotti contengono anche idratanti secondari, che offrono ulteriori benefici idratanti o migliorano quelli offerti dal gruppo primario. La nuova generazione di creme idratanti tende a contenere questi ingredienti

secondari per promuovere la riparazione della barriera. Esempi di tali ingredienti sono le ceramidi, gli acidi grassi liberi e il colesterolo, che aiutano a sostituire i lipidi carenti in alcune malattie della pelle caratterizzate da compromissione della barriera, come l'eczema e la psoriasi.

La Niacinamide, vitamina B3, è un altro ingrediente secondario, che ha dimostrato di ridurre il TEWL, rafforzare la barriera cutanea, migliorare la biosintesi della ceramide e di altri lipidi, prevenire il trasferimento dei melanosomi dai melanociti ai cheratinociti e possedere un effetto anti-età. Altri ingredienti secondari includono vitamine, come le vitamine C ed E. Questi antiossidanti proteggono le membrane cellulari dallo stress ossidativo e mantengono la rete di collagene nella pelle. È noto che gli estratti botanici dell'avena sopprimono il rilascio di istamina a dosi molto basse, contribuendo a rimpolpare la pelle, ridurre le rughe e ripristinare la barriera naturale della pelle [8].

Ci sono due criteri importanti per la scelta di una crema idratante di qualità. La prima caratteristica è che deve contenere una miscela sinergica di idratanti, umettanti, emollienti e occludenti, che contribuiranno a migliorare l'efficacia. La seconda caratteristica è che deve avere qualità piacevoli per l'aderenza del paziente. Come regola generale, più pesante è la crema idratante, migliore è l'effetto, ma è necessario bilanciare la pesantezza di una crema idratante con ciò che il paziente è disposto a utilizzare.

Gli idratanti per il viso sono generalmente composti da olio vegetale/minerale o dimeticone, glicole propilenico, glicerina e acqua in quantità sufficiente per formare una lozione o una crema. Gli idratanti per il viso possono essere sviluppati per ogni tipo di carnagione regolando l'occlusività dell'ingrediente idratante primario; per la carnagione grassa sono generalmente prive di olio, composte da acqua e dimeticone, non comedogeniche e ipoallergeniche. Gli idratanti progettate per pelli normali/miste contengono prevalentemente acqua, olio vegetale/minerale o dimeticone e glicole propilenico con piccolissime quantità di paraffina bianca. Gli idratanti per la pelle secca contengono acqua, olio vegetale/minerale, glicole propilenico e paraffina.

Gli idratanti per il corpo sono disponibili in una varietà di formulazioni, tra cui lozioni, creme e unguenti: le lozioni sono generalmente la formulazione più popolare. Le lozioni per il corpo sono generalmente emulsioni olio in acqua contenenti il 10-15% di olio, il 5-10% di umettante e il 75-85% di acqua. Più specificamente, sono composti da acqua, olio vegetale/minerale, glicole propilenico, acido stearico e petrolato. La maggior parte contiene anche un emulsionante, come la trietanolammina stearato. Possono essere usati

umettanti come glicerina o sorbitolo. Altri additivi includono vitamine A, D ed E e agenti lenitivi come l'aloè o l'allantoina.

Le creme per le mani sono emulsioni olio in acqua con il 15-40% di olio, il 5-15% di umettante e il 45-80% di acqua. L'aggiunta di derivati siliconici può rendere la crema per le mani resistente all'acqua dopo 4-6 lavaggi. La maggior parte delle creme per le mani sono a base di paraffina glicerina, cere e dimeticone [6].

MAKE-UP

Il make-up, riduce il rossore che può essere molto evidente nelle persone affette da rosacea ed è importante dal punto di vista psicologico per il paziente mimetizzare il rossore, rendendo il viso più armonioso. Questi cosmetici non devono contenere profumi e non devono essere irritanti o sensibilizzanti a causa della scarsa tolleranza della pelle con rosacea.

Dopo la pulizia e l'idratazione della pelle, si possono applicare cosmetici colorati per mascherare il rossore; infatti, si utilizzano tipicamente cosmetici di colore verde, che aiutano a neutralizzare il rossore. Infine, si può applicare la polvere cosmetica pigmentata di verde, mentre se il paziente intende usare il fondotinta è opportuno utilizzare cosmetici verdi, che favoriscono l'effetto *camouflage* per minimizzare il rossore. L'applicazione di cosmetici è particolarmente utile per i pazienti che non presentano arrossamenti gravi. Per i pazienti con arrossamenti gravi, per i quali l'applicazione di cipria o fondotinta non è sufficiente a coprire il rossore, è necessaria l'applicazione di vasocostrittori prima dell'uso di cosmetici. Quando l'uso di vasocostrittori non è appropriato, si dovrebbe usare un fondotinta opaco. L'uso di fondotinta permette di mimetizzare le imperfezioni cutanee e l'eritema caratteristici della rosacea, ma è necessario usare struccanti nel momento della pulizia del viso che possono danneggiare la barriera cutanea poiché possono contenere sostanze irritanti o troppo aggressive per la pelle infiammata di un paziente con rosacea. In questo senso, Tang et al. [23] hanno formulato una base cosmetica costituita da nanocristalli di canapa e cellulosa (CNC) per ridurre i danni alla pelle causati dai prodotti per la pulizia del viso, poiché questa formulazione ha proprietà di facile pulizia conferite dall'effetto di adsorbimento della cellulosa che non danneggia la cute. I CNC sono biodegradabili, biocompatibili, hanno un'ampia superficie, una bassa densità e un'eccellente stabilità. Tuttavia, i CNC hanno forti legami idrogeno intermolecolari, che rendono difficile la loro dissoluzione nei solventi oleosi. Pertanto, in questa formulazione,

i gruppi idrossilici sono stati sostituiti dall'acido polilattico (PLA), che è atossico, biocompatibile, biodegradabile, bioassorbibile, ha una buona resistenza meccanica ed è facile da ottenere, dando origine a canapa/ CNC-g-PLA per migliorare la sua dispersione acquosa e oleosa e quindi fornire proprietà di detersione facile. I ricercatori hanno valutato la sua penetrazione in vitro in un modello di pelle di maiale utilizzando l'isotiocianato di fluoresceina. I risultati di questo studio hanno mostrato che il fondotinta cosmetico a base di canapa/CNC-g-PLA è rimasto principalmente sulla superficie dello strato corneo, indicando che la formulazione non penetra nella pelle. L'efficacia in vivo del fondotinta cosmetico a base di canapa/CNC-g-PLA è stata valutata attraverso l'adesione alla pelle e le proprietà correttive. Questi studi hanno rivelato che la formulazione ha una capacità di adesione soddisfacente ed evita il rossore della pelle. Inoltre, viene evidenziato l'enorme potenziale di questo tipo di formulazione nei pazienti con dermatosi facciali [13].

In commercio esistono formulazioni di geli detergenti per la rosacea con acqua distillata di amamelide, acido ialuronico, metil sulfonil metano, acido poligluttammico ed altri componenti.

Esse hanno la caratteristica di essere usate per detergere efficacemente e delicatamente promuovendo una positiva azione addolcente e lenitiva, sono usati per rimuovere il trucco. Sono indicati per le pelli iperattive che tendono alla rosacea, riducono il prurito e il bruciore. Sono innovativi perché esplicando un'azione delicata rispettano l'equilibrio della pelle rendendola morbida e setosa.

In commercio esistono formulazioni in crema che possono contenere ceramide, colesterolo, fosfolipidi, aminoacidi e acidi grassi essenziali (EPA), escina, estratti di ipocastano, centella asiatica, questi ultimi due hanno un'azione sul microcircolo cutaneo, proteggono e rafforzano i capillari. Le formulazioni contengono in genere allantoina e olio di jojoba che hanno un'azione protettiva riducendo il rossore cutaneo, la rutina e diosmina che stimolano il trofismo dei capillari, i filtri solari che garantiscono una protezione UVA e UVB molto alta.

Queste formulazioni normalizzano la coesione epidermica sulla pelle alterata e proteggono la pelle dalla luce blu e dai danni ossidativi. Sono adatte a ridurre il rossore cutaneo, proteggono dai fattori ambientali responsabili di irritazione cutanea, attenuano gli inestetismi tipici della pelle con rosacea ed alleviano i sintomi collegati. Possono anche essere usati come base per il trucco.

Sono preparazioni innovative perché di facile assorbimento e rendono la pelle più liscia, morbida ed elastica.

In commercio esistono formulazioni fluide di make correttivo, correttore e fondotinta. Queste contengono i pigmenti micronizzati che sono adatte per la neutralizzazione e le discromie cutanee localizzate o diffuse di colore rosso, blu o giallo. Sono innovativi perché possono aiutare a migliorare lo stile di vita dei pazienti che soffrono di rosacea.

TERAPIA DELLA ROSACEA

La rosacea è una patologia infiammatoria cronica che colpisce una piccola percentuale della popolazione mondiale. La rosacea si considera un disturbo cutaneo cronico con un decorso prolungato misto tra periodi di infiammazione, periodi di remissione e periodi di intense manifestazioni, tra cui l'eritema persistente ovvero l'arrossamento.

Nonostante la rosacea non sia considerata una malattia pericolosa per la vita ha comunque evidenti effetti negativi a livello psicologico e sociale sulla qualità di vita dei pazienti e presenta un'alta probabilità di depressione, fobia sociale e ansia.

I sintomi della rosacea tra cui l'infiammazione, la fotosensibilità, le telangectasie dei margini palpebrali, l'arrossamento della congiuntiva, la lacrimazione, l'irritazione, la sensazione di corpo estraneo e il bruciore, sono importanti da ricordare e ricollocare nei pazienti che li evidenziano, perché non esiste un test di laboratorio valido per diagnosticare la rosacea.

Si sa che gli effetti infiammatori e vascolari caratteristici della rosacea derivano da un'esacerbazione della risposta immunitaria innata e da un'aberrante segnalazione neuro vascolare innescata da numerosi stimoli ambientali e fattori endogeni basati su un certo sfondo genetico. Le alterazioni del microbioma cutaneo possono essere correlate alla probabile patogenesi della rosacea, istigando o propagando la risposta immunitaria esacerbata [13].

Le scoperte riguardo il processo patologico hanno permesso di considerare nuovi metodi di trattamento e hanno aiutato a comprendere i potenziali meccanismi delle attuali terapie. Il trattamento della rosacea comprende la riduzione al minimo dei fattori scatenanti dell'irritazione cutanea e del rossore e terapie per ridurre l'angiogenesi e l'infiammazione.

La prima attenzione che i pazienti affetti da rosacea devono attuare per ridurre i segni e sintomi è partire da una buona difesa della pelle; per tutti i tipi di rosacea, è importante evitare le vampate di calore e mantenere la barriera cutanea. Le vampate possono provocare i sintomi della rosacea attraverso il rilascio di neuropeptidi e citochine pro-infiammatorie; si ipotizza che la risposta alle vampate possa essere causato da un cambiamento di temperatura e pH [13].

VEICOLI

La somministrazione attraverso la pelle implica la complessa interazione tra la sostanza, il veicolo, la scelta degli eccipienti, le condizioni della pelle. Il veicolo, è definito come il vettore, costituito da uno o più eccipienti per la/le sostanze arriva in una preparazione liquida.

La sfida per la somministrazione topica di farmaci è il trasporto attraverso lo strato corneo. Per superare questa barriera, un veicolo deve mantenere la solubilità e la stabilità del farmaco attivo, rilasciare il farmaco depositandolo sulla pelle con distribuzione uniforme, consentire la penetrazione, la permeazione attraverso la barriera cutanea e la diffusione attraverso l'epidermide, sostenere il farmaco nel sito bersaglio per una durata sufficiente a fornire un effetto terapeutico e limitare l'assorbimento sistemico. Inoltre, un veicolo dovrebbe essere confortevole, diffondersi facilmente ed essere esteticamente piacevole, il che aiuta l'aderenza del paziente: questi importanti attributi di un veicolo topico dipendono dalla selezione degli eccipienti giusti [8].

I veicoli topici possono essere classificati in base al loro stato fisico in semisolidi, come unguenti, creme e geli, in liquidi, come lozioni, soluzioni e schiume o spray.

Gli unguenti, secondo la Farmacopea Europea, sono costituiti da una base monofasica in cui possono essere disperse sostanze solide o liquide. Gli unguenti sono opachi o traslucidi possono avere una consistenza viscosa ed oleosa. Tendono a non evaporare o ad essere assorbiti quando vengono strofinati sulla pelle. Gli unguenti esercitano un forte effetto emolliente, addolcente, leviga e lubrifica la pelle, che li rende utili in condizioni di pelle secca. Formano uno strato occlusivo sulla pelle, impedendo così la perdita di acqua e calore. Questo effetto occlusivo migliora anche la penetrazione del principio attivo e migliora l'efficacia del trattamento, specialmente nella pelle ispessita e lichenificata. Gli unguenti sono generalmente più difficili da spalmare rispetto a creme, lozioni e soluzioni. La loro natura untuosa è esteticamente poco attraente per alcuni pazienti, in particolare sulla pelle pelosa. Gli unguenti sono usati più efficacemente nelle aree glabre, vale a dire i palmi delle mani e le piante dei piedi, o sulla pelle con peli corti o radi poiché sono difficili da asportare. Non sono adatti in caso di dermatiti umide, aree pelose soggette a follicolite o quando fa caldo a causa della loro natura untuosa e appiccicosa e della loro capacità di trattenere il sudore. Gli unguenti richiedono meno conservanti rispetto ad altri veicoli poiché non contengono poca acqua [8].

Le creme secondo la Farmacopea Europea sono preparazioni multifase costituite da una fase lipofila e da una fase acquosa in cui possono essere disperse sostanze solide o liquide; le creme si possono distinguere in: creme idrofobe e creme idrofile. A seconda della proporzione di acqua e olio, le creme vanno da leggermente grasse a non grasse. I farmaci idrosolubili sono generalmente formulati in emulsioni olio-in-acqua, mentre i farmaci liposolubili sono generalmente formulati in emulsioni acqua- in-olio. Le creme sono opache e viscosi e tendono ad evaporare o ad essere assorbite se strofinate sulla pelle. Sono significativamente meno grasse, meno viscosi e più spalmabili degli unguenti, il che li rende più attraenti per alcuni pazienti. Tuttavia, le creme sono relativamente meno idratanti degli unguenti a causa del loro effetto occlusivo inferiore. Le creme sono utilizzate per le loro proprietà umettanti ed emollienti, che li rendono efficaci sia in condizioni di pelle secca che essudativa. Le creme possono generalmente essere utilizzate su tutte le aree del corpo, compreso il viso, e sono particolarmente efficaci nelle aree flessionali e genitali [8].

I geli secondo la Farmacopea Europea sono costituiti da liquidi gelificati per mezzo di opportuni gelificanti. I geli possono essere a base alcolica o acquosa (idrogelo) e sono costituiti da reticoli trasparenti di macromolecole organiche, che vengono addensati con un agente gelificante. I geli si liquefanno a contatto con la pelle calda, fornendo una sensazione di raffreddamento, si asciugano formando una pellicola sottile che non macchia né lascia una consistenza untuosa. Queste caratteristiche rendono i geli esteticamente favorevoli, tuttavia sono scarsamente occlusivi e generalmente non forniscono idratazione. I geli sono sia facili da applicare che da lavare. Sono particolarmente adatti per l'uso nelle zone grasse, come il viso e nelle zone pelose del corpo. Uno svantaggio dei geli è che sono facilmente rimossi dal sudore e i geli a base alcolica possono causare bruciore se applicati su pelle infiammata o rotta [8].

Le lozioni sono preparazioni liquide in cui è disperso un principio attivo insolubile finemente suddiviso. Sono opachi, hanno una consistenza non grassa. In genere sono meno idratanti delle creme. Le lozioni possono essere particolarmente utili nel trattamento delle dermatosi essudative, in quanto possono fornire un effetto rinfrescante sulla pelle. Le lozioni possono essere utili per le zone pelose e sono spesso utilizzate nel trattamento delle condizioni del cuoio capelluto, come la dermatite seborroica e la psoriasi. Inoltre, sono utilizzati anche su grandi aree grazie alla loro facilità di applicazione.

Le soluzioni riportate in Farmacopea Europea hanno un aspetto chiaro, sono molto semplici da produrre e si applicano facilmente su varie zone del corpo, comprese le zone pelose come il cuoio capelluto. Il loro stato liquido li rende il tipo di veicolo più applicabile rispetto a creme e unguenti. Tuttavia, le soluzioni non forniscono proprietà emollienti o protettive fornendo di conseguenza solo un'idratazione marginale della pelle. Inoltre, se presentano, nella composizione, degli alcoli, le soluzioni sono più soggette a bruciore se applicate su pelle infiammata [8].

Le schiume medicate secondo la Farmacopea Europea sono di solito destinate ad essere applicate sulla cute e sulle mucose. Si formano generalmente al momento della somministrazione da una preparazione liquida contenuta in un contenitore pressurizzato. Le schiume non contengono profumi, formaldeide o conservanti, in base alle loro caratteristiche sono facili da usare nelle zone pelose, come il cuoio capelluto, così come nelle zone grasse, come il viso; sono anche efficaci nelle aree non pelose. Le schiume hanno la capacità di penetrare nello strato corneo attraverso la radice del capello. Hanno importanti implicazioni cliniche negli stati patologici. Le schiume si possono applicare e diffondere sulla superficie della pelle, in particolare, nelle aree in cui la pelle è eccessivamente infiammata o sensibile, in quanto l'applicazione comporta una minima forza meccanica per disperdere il preparato. Tuttavia, a seconda della base della schiuma, l'applicazione può provocare bruciore sulla pelle escoriata [8].

Gli spray secondo la Farmacopea Europea sono dispensati sotto forma di aerosol per attivazione di una valvola appropriata o per mezzo di un adatto sistema di atomizzazione che può essere parte integrante del contenitore oppure viene fornito separatamente. Gli spray hanno il vantaggio di poter trattare ampie aree di pelle colpita, fino al 15-20% della superficie corporea. Gli spray si applicano facilmente in uno strato sottile con poco spreco e buon assorbimento, e sono utili anche per aree difficili da raggiungere. Possono produrre una sensazione di fresco al momento dell'applicazione, tuttavia, possono anche essere associati a bruciore. Inoltre, non vi è alcun rischio di contaminazione della porzione inutilizzata dello spray, rendendoli un'ottima scelta di veicolo per la somministrazione di un principio attivo che deve essere mantenuto sterile, ma anche applicato regolarmente [8].

I medici dovrebbero intraprendere valutazioni specifiche su ogni paziente quando scelgono un veicolo adatto per fornire un coadiuvante alla concentrazione appropriata sulla pelle, poiché l'obiettivo finale di un veicolo è promuovere l'assorbimento cutaneo

portando a una maggiore efficacia clinica. Devono essere considerate le seguenti proprietà del veicolo: la solubilità, la velocità di rilascio e la stabilità del farmaco nel veicolo, la capacità del veicolo di idratare la pelle, le interazioni fisiche e chimiche del veicolo con la pelle e con il farmaco, la localizzazione anatomica, la gravità della malattia, il tipo di pelle e la preferenza del paziente.

Inoltre, il medico dovrebbe essere consapevole dei rischi associati a un trattamento topico, in particolare la probabilità di reazioni irritanti o allergiche.

L'assorbimento delle formulazioni è influenzato dalle proprietà della pelle che variano nelle diverse sedi anatomiche. L'età influenza anche l'assorbimento cutaneo, che è ridotto negli individui più anziani. Grande variazione si nota anche per la pelle del prematuro e del neonato, che ha una maggiore permeabilità cutanea. Di norma, la pelle molto infiammata viene trattata con preparazioni abbastanza blande che hanno meno probabilità di irritare. Le eruzioni umide o essudative sono convenzionalmente trattate con veicoli 'umidi' come lozioni o creme, mentre la pelle secca risponde bene all'azione occlusiva degli unguenti. La pelle con peli, in particolare il cuoio capelluto, può essere trattata con lozioni, geli o schiume. I palmi delle mani e le piante dei piedi tendono a rispondere bene agli unguenti occlusivi a causa dello spessore della pelle. Le proprietà cosmetiche del veicolo sono di particolare importanza quando si tratta il viso; ad esempio, la pelle grassa affetta da acne è spesso trattata meglio con lozioni o geli, mentre la pelle più sensibile affetta da rosacea può beneficiare dell'effetto emolliente di una crema. Gli unguenti, che generalmente non contengono conservanti o emulsionanti, possono essere una scelta appropriata se l'allergia a questi agenti è un problema.

Anche l'accettabilità cosmetica (untuosità, visibilità sulla pelle, sensazione tattile) e la facilità d'uso (spalmabilità, tempo richiesto per l'applicazione e l'asciugatura, macchiatura di vestiti e biancheria da letto) sono importanti quando si decide sull'utilizzo di un veicolo per soddisfare le esigenze del paziente. Pertanto, la scelta del veicolo giusto è fondamentale per raggiungere il successo terapeutico, oltre a evitare lo spreco di spese sanitarie e la delusione del paziente. Il continuo sviluppo e l'innovazione delle formulazioni dei veicoli sono progettati per migliorare le proprietà estetiche delle terapie topiche e la soddisfazione, l'aderenza e l'esito del paziente. Inoltre, il paziente deve essere informato sulla quantità del prodotto da utilizzare, su dove deve essere applicato, sulla

frequenza e sui tempi precisi di applicazione in relazione ai bagni e ad altri trattamenti [8].

ECCIPIENTI

Gli eccipienti tipicamente costituiscono più del 90% di un prodotto topico. Per la loro natura fisico chimica, diverse classi di eccipienti topici sono specificamente utilizzate per migliorare la funzionalità di ciascuna formulazione, oltre a superare alcune delle sue sfide. I formulatori cercano di sfruttare le funzionalità degli eccipienti per sviluppare prodotti con caratteristiche prestazionali specifiche, controllare il rilascio e la permeazione del farmaco, migliorare l'estetica generale del prodotto per aumentare conformità, migliorare la permeabilità e/o la deposizione delle formulazioni e prevenire la crescita microbica e la contaminazione.

Gli eccipienti nelle preparazioni topiche sono usati come sistemi di trasporto, che aiutano nella somministrazione di un principio attivo, ad esempio i corticosteroidi, i derivati della vitamina D, i retinoidi, attraverso lo strato corneo e all'interno delle regioni più profonde della pelle, l'epidermide e il derma, riducendo al minimo l'assorbimento nella circolazione sistemica. Queste formulazioni sono spesso utilizzate per il trattamento di dermatiti, di condizioni patologiche, come eczema, psoriasi e rosacea, o per ripristinare la barriera cutanea.

I principali eccipienti che formano la struttura nelle formulazioni topiche semisolide, come unguenti e creme, sono rappresentati da lipidi e idrocarburi naturali e sintetici, tra cui paraffina bianca, paraffina liquida, lanolina, cera d'api, cera carnauba, alcool etilico. Formulazioni topiche ad alto contenuto lipidico, come quelle presenti in unguenti e creme, formano una barriera occlusiva protettiva sulla pelle, proteggono dalle sostanze nocive e aiutano a mantenere la pelle idratata. Gli agenti rinforzanti agiscono anche come emollienti per levigare, ammorbidire e lubrificare la pelle prevenendo la TEWL. I veicoli topici contenenti agenti rinforzanti sono spesso usati per la pelle secca e infiammata, come la rosacea e la psoriasi.

Gli addensanti sono eccipienti importanti che influenzano la viscosità del veicolo topico, la ritenzione cutanea e la penetrazione della formulazione. Esistono quattro gruppi di addensanti: gli addensanti lipidici, come alcool cetilico, acido stearico, cera carnauba, sono generalmente solidi a temperatura ambiente, ma possono essere liquefatti e aggiunti alle emulsioni. Gli addensanti di origine naturale, come gomma guar, gomma xantano,

gelatina, sono polimeri che assorbono l'acqua, provocandone il rigonfiamento e aumentando la viscosità del veicolo. Gli addensanti minerali, come silicato di magnesio alluminio, silice, bentonite, sono naturali e assorbono acqua e oli per aumentare la viscosità. L'ultimo gruppo sono gli addensanti sintetici, spesso usati in lozioni e creme, come il cetil palmitato e il carbomer, un polimero di acido acrilico che è rigonfiabile in acqua e si può usare per formare gel trasparenti.

I siliconi agiscono come occlusivi non grassi per favorire la ritenzione idrica. Possono anche funzionare come emollienti, riempiendo gli spazi tra i corneociti desquamanti, per creare una superficie cutanea liscia che i pazienti desiderano. Il dimeticone e il ciclometicone sono i due siliconi più comuni utilizzati.

Gli emulsionanti svolgono un ruolo significativo nella stabilità delle formulazioni impedendo la separazione e producendo una miscela omogenea con una consistenza uniforme. Gli emulsionanti sono tipicamente anfifili, con parti polari e non polari, che conferiscono maggiore o minore solubilità sia in acqua che in olio. Gli emulsionanti più solubili in acqua generalmente formano emulsioni olio in acqua, mentre gli emulsionanti più solubili in olio formano emulsioni acqua in olio [8].

I solventi svolgono molteplici ruoli, incluso il miglioramento della solubilità della sostanza e la facilitazione dell'assorbimento della formulazione nella pelle. Per le formulazioni topiche a base acquosa, come i gel acquosi e le emulsioni olio-in-acqua, l'acqua è spesso il principale solvente, sebbene vari solventi miscibili con l'acqua, come i polioli (esempio, polietilenglicole e glicole propilenico) e alcoli (esempio, etanolo, alcool isopropilico, alcool benzilico), possano essere inclusi per migliorare la solubilità della preparazione. Nel sito di applicazione, solventi volatili, come acqua, l'alcool e i propellenti (usati in schiume e spray) evaporano, portando a un maggiore assorbimento a causa dell'aumento della concentrazione. I solventi sono anche incorporati nei veicoli per dissolvere gli eccipienti, come agenti coloranti, conservanti e stabilizzanti [6].

Per facilitare il rilascio del prodotto nella pelle, vengono utilizzati eccipienti che distruggono la struttura dello strato corneo, indicati come promotori di assorbimento. Occorre prestare attenzione nella selezione e nell'utilizzo dei promotori di assorbimento per evitare l'assorbimento sistemico ingiustificato del farmaco e l'irritazione cutanea. Molti di questi sono anche solventi esempio, glicole propilenico, e possono essere usati da soli o in combinazione per aiutare a facilitare sia la ripartizione che il passaggio di un farmaco attraverso la pelle. [6].

La stabilità dei farmaci può essere influenzata anche dal pH. Infatti, i tamponi vengono utilizzati per mantenere il pH dei veicoli topici per tutta la loro durata di conservazione. Molte sostanze in soluzione acquosa sono sensibili alla degradazione ossidativa, ma può essere prevenuta mediante l'aggiunta di un antiossidante. L'uso di antiossidanti può essere evitato riducendo la quantità di ossigeno disciolto in una soluzione o presente nel contenitore, soprattutto per i prodotti monouso o sterili.

I conservanti sono generalmente inclusi nei veicoli topici contenenti acqua, come geli acquosi e creme, per prevenire la contaminazione e la crescita di microrganismi. Nei sistemi non acquosi, come gli unguenti, è raro includere conservanti antimicrobici poiché i microrganismi, sebbene possano sopravvivere, raramente proliferano in tali condizioni. Un conservante dovrebbe essere attivo contro un ampio spettro di microrganismi e la sua selezione dovrebbe essere basata su diversi fattori come la compatibilità con la formulazione, la tossicità, il potenziale irritante e il sito in cui il veicolo deve essere applicato [6].

TERAPIE TOPICHE

Alcuni farmaci prescritti per la rosacea includono agenti antimicrobici topici, come abbiamo già visto nella parte iniziale *B. oleronius* può svolgere un ruolo nella patogenesi della rosacea, ma non è ancora stato identificato un agente batterico definitivo come agente eziologico primario.

Il metronidazolo è un derivato nitroimidazolico con proprietà antibatteriche e antinfiammatorie. Il meccanismo d'azione di questo principio attivo non è ancora stato completamente compreso, anche se si pensa che i suoi effetti derivino dalla diminuzione della generazione di ROS. Il metronidazolo per il trattamento della rosacea viene impiegato come crema all'1%, una volta al giorno, o in una crema allo 0,75% due volte al giorno. L'applicazione per uso topico di questo principio attivo si considera efficace nel trattamento della rosacea da moderata a grave, poiché è in grado di diminuire l'eritema, le papule e le pustole e, quando il trattamento viene interrotto, la remissione della malattia è ancora verificata. La diminuzione delle papule, delle pustole e dell'eritema, rende la preparazione con metronidazolo ad uso topico efficace nel trattamento della rosacea PPR. Nonostante l'applicazione sia considerata sicura e tollerabile dalla maggior parte dei pazienti, possono verificarsi degli effetti avversi, quelli più comuni sono irritazione e dermatite. Yu et al. hanno preparato diverse nanoemulsioni

di metronidazolo (NNE) per valutare il potenziale di questa formulazione nella terapia topica della rosacea. In questo studio, la formulazione NNE prevede Labrafil M1944CS come fase oleosa, Cremophor EL come tensioattivo e tetraetilenglicole come cotensioattivo. La penetrazione cutanea del farmaco dipende dal contenuto d'acqua della formulazione; pertanto, i ricercatori hanno formulato tre NNE il cui contenuto d'acqua era pari al 20%, 60% e 80% p/p. Questi studi hanno dimostrato che la ritenzione cutanea era maggiore nella formulazione con il più alto contenuto d'acqua (80% p/p). Inoltre, grazie a questo studio si dimostra che maggiore è la dimensione delle gocce, minore è l'effetto cumulativo del metronidazolo sulla pelle, e l'aumento della viscosità aumenta la probabilità di aggregazione delle particelle. In seguito a queste informazioni, una formulazione ottimizzata di NNE O/W è chiara e trasparente, con una bassa viscosità per facilitare la diffusione del farmaco e raggiungere una maggiore efficacia terapeutica [13]. È stato fatto un confronto con la somministrazione del farmaco con la formulazione NNE e con il gelo commerciale, sono stati condotti studi di rilascio in vitro e questi ultimi hanno mostrato che il profilo di penetrazione del farmaco nella pelle era simile tra le NNE e il gelo commerciale. In una fase iniziale, la maggior ritenzione di farmaco è stata ottenuta dal gelo commerciale, mentre dopo 24 ore la ritenzione di farmaco nella pelle fornita dalle NNE era superiore a quella fornita dal gelo commerciale.

Questo aumento è spiegato dal sistema di serbatoio cutaneo, che fornisce un effetto terapeutico continuo. Oltre agli studi in vitro, sono stati condotti anche studi in vivo. Gli studi in vivo hanno rilevato che il gelo ha un effetto improvviso e inaspettato, mentre la NNE ha fornito una maggiore ritenzione cutanea di metronidazolo e una minore concentrazione ematica, dimostrando così un profilo di sicurezza superiore [13].

Inoltre, la formulazione di NNE ha mostrato la capacità di aumentare la penetrazione del metronidazolo nella pelle, poiché ha permesso il trasporto extracellulare e intracellulare, mentre il gelo permette solo il trasporto extracellulare. La formulazione NNE ha permesso un rilascio controllato del farmaco e una più ampia distribuzione del metronidazolo nella pelle, perché durante la fase oleosa il tensioattivo e il cotensioattivo possono interagire con i lipidi epidermici e facilitare la diffusione o aumentare la solubilità del metronidazolo nella pelle [11,13].

Un altro principio attivo utilizzato come trattamento topico per la rosacea è la sulfacetamide sodica e solforosa che diminuisce le papule e pustole con un effetto moderato sull'eritema. Il meccanismo d'azione di questo principio attivo nella rosacea

non è conosciuto, ma si ipotizza un'attività contro il *Demodex*. Lo zolfo ha attività cheratolitica, antifungina e antibatterica. In commercio vi sono disponibili diversi preparati con questo principio attivo, tra cui detergenti, schiume, creme e preparati con aggiunta di filtri solari. Alcuni studi suggeriscono che la sulfacetamide di sodio al 10% e la lozione di zolfo al 5% producono un miglioramento delle lesioni infiammatorie. Studi comparativi suggeriscono che questo farmaco non è inferiore al metronidazolo nel trattamento di papule e pustole e può essere più efficace nel trattamento dell'eritema. Grazie a uno studio si ritiene che questo principio attivo, formulato in preparazioni oftalmiche, sia utile nel trattamento della blefarite associata a rosacea oculare. Gli eventi avversi più comuni correlati a questo trattamento sono secchezza, eritema e prurito nel sito di applicazione [11,13].

La brimonidina è un agonista α -2 altamente selettivo che ha un effetto vasocostrittore sulle piccole arterie e sulle vene. Questo principio attivo viene formulato in un gelo al 0,33% da applicare ogni 12 ore quando il paziente presenta un eritema. L'applicazione di questa formulazione ha un inizio d'azione più rapido e un'azione sostenuta nel tempo. La brimonidina è correlata a un'azione antinfiammatoria, poiché l'applicazione del gelo diminuisce il numero di cellule infiammatorie, soprattutto mastociti. Gli effetti avversi dopo l'applicazione del gelo sono solitamente leggeri e transitori e i più comuni sono l'arrossamento e il peggioramento dell'eritema, nonché l'arrossamento della pelle circostante il sito di applicazione; inoltre, questo gelo può provocare un effetto schiarente sulla pelle grazie al suo effetto vasocostrittore. Tuttavia, alcuni pazienti hanno manifestato un effetto rebound durante gli studi clinici, che potrebbe essere associato a concentrazioni più elevate di farmaco nella pelle a causa dell'alterazione della funzione di barriera della pelle e della riduzione dell'idratazione della cute. La brimonidina gelo ha inoltre mostrato sicurezza e buona tollerabilità a lungo termine, anche quando somministrata in concomitanza con altri farmaci destinati al trattamento sintomatico della rosacea [13].

L'ossimetazolina è un farmaco agonista dei recettori α -adrenergici con elevata selettività per il recettore α 1-adrenergico e parziale selettività per il recettore α 2-adrenergico. La formulazione topica di ossimetazolina disponibile in commercio consiste in una crema all'1% approvata per ridurre l'eritema persistente del viso associato alla rosacea. L'azione farmacologica di questa formulazione è legata al suo effetto vasocostrittore, che determina una diminuzione dell'eritema e delle teleangectasie visibili. Inoltre, inibisce anche la fagocitosi dei neutrofili e lo stress ossidativo, diminuendo la produzione di

citochine pro infiammatorie, il che contribuisce a ridurre l'infiammazione. Gli effetti avversi più comuni dopo l'applicazione della crema all'ossimetazolina sono dermatite nel sito di applicazione, aumento delle lesioni infiammatorie, dolore, prurito, eritema e parestesia. L'applicazione della crema all'ossimetazolina è considerata sicura e ben tollerata [13].

L'Acido azelaico (AZA) è un acido dicarbossilico che presenta attività antinfiammatorie, antiossidanti e antimicrobiche, oltre a lievi effetti anticheatinizzanti. Questo è naturalmente presente nell'uomo e pertanto non ha un potenziale mutageno o teratogeno, presentando quindi un basso rischio in caso di utilizzo da parte di donne in gravidanza. Attualmente sono disponibili due formulazioni topiche di AZA, un gelo al 15% e una crema al 20%, utilizzate nel trattamento della rosacea. L'azione farmacologica dell'AZA sulla rosacea si basa sulla riduzione dell'espressione della catelicidina e della callicreina, che a sua volta riduce l'infiammazione. L'applicazione topica quotidiana di queste formulazioni migliora i sintomi della rosacea perché diminuisce l'eritema e il numero di lesioni infiammatorie, con particolare efficacia nel trattamento della rosacea PPR. Tuttavia, questa formulazione non è efficace nelle teleangectasie. Gli effetti avversi più comuni sono irritazione, xerosi e bruciore; ciò nonostante, il trattamento complessivo è ben tollerato dai pazienti, poiché questi effetti avversi sono transitori e, nella maggior parte dei casi, da lievi a moderati [13].

Alcuni autori hanno condotto uno studio clinico prospettico, su pazienti con rosacea infiammatoria da lieve a moderata. In questo studio è stata testata una formulazione composta da AZA crema al 15%, con attività antiossidante, antinfiammatoria e antimicrobica, e da una crema di diidro avenantramide D all'1%, che presenta azione antinfiammatoria e antipruriginosa. Lo studio clinico è stato condotto per otto settimane, durante le quali i partecipanti hanno applicato la crema due volte al giorno, e la valutazione clinica è stata effettuata alla settimana 0 e alla settimana 8. L'efficacia è stata valutata utilizzando il punteggio Investigatos Global Assesment (IGA) e contando il numero di lesioni infiammatorie. La valutazione dell'eritema è stata effettuata mediante fotografia digitale diretta all'eritema (EDDP) e la tollerabilità è stata valutata mediante un questionario autosomministrato. Prima di essere inclusi nello studio, i partecipanti sono stati sottoposti a un periodo di due o quattro settimane di assenza per gli agenti topici o orali, rispettivamente, e sono stati forniti detergenti delicati, protezione solare SPF 50+ e trucco decorativo al momento dell'ingresso nello studio. I risultati ottenuti nello studio

hanno mostrato che c'è stata una significativa riduzione della rosacea. Solo un partecipante ha avuto effetti collaterali gravi e la tollerabilità è stata giudicata eccellente dalla maggior parte dei partecipanti, dimostrando che questa formulazione è efficace, sicura e ben tollerata [24].

È stato condotto uno studio clinico per valutare i vantaggi che la schiuma di AZA offre nella sensazione di applicazione durante il trattamento in pazienti che presentano rosacea PPR moderata o grave con lesioni infiammatorie ed eritema persistente e che possono o meno avere teleangectasie. I pazienti trattati, con la formulazione due volte al giorno, hanno riferito una tollerabilità eccellente e una buona accettabilità. Gli effetti collaterali di questa formulazione consistevano in prurito, xerosi e dolore nel sito di applicazione. L'uso di queste schiume ha avuto un'alta percentuale di successo, riducendo il numero di lesioni infiammatorie e aumentando di conseguenza la qualità della vita. Questo miglioramento della qualità della vita può essere dovuto alla formulazione, in quanto la schiuma è di facile applicazione e quindi riduce il tempo di applicazione e lascia residui minimi sulla pelle. Inoltre, la gradevolezza della formulazione in schiuma aumenta la risposta terapeutica, in quanto porta a una maggiore aderenza terapeutica [25].

L'AZA è un acido diprotico che a 25 °C ha una limitata solubilità in acqua e questa caratteristica condiziona la formulazione topica, poiché limita i veicoli che possono essere utilizzati e la quantità di farmaco che può essere prodotta. La formulazione topica può avvenire come gelo o crema in cui l'AZA è presente come solido in sospensione, il che limita la penetrazione cutanea. A causa della bassa solubilità e della scarsa penetrazione cutanea, sono state sviluppate nuove tecniche per le formulazioni topiche di AZA, ovvero nanocristalli di AZA [13].

Il timololo è un β -bloccante non selettivo che provoca vasocostrizione, induzione dell'apoptosi, inibizione di fattori angiogenici come il VEGF e inibizione di mediatori infiammatori come la MMP-2, la MMP-9 e l'IL-6. Questo farmaco ha un buon rapporto costo-beneficio, una buona accessibilità, una bassa incidenza di reazioni avverse e promuove una semplice applicazione.

È stato condotto uno studio multicentrico su pazienti affetti da rosacea ETR o rosacea PPR con l'obiettivo di studiare l'efficacia del timololo topico 0,5% in gocce [26]. Lo studio è durato otto settimane e la valutazione della gravità della rosacea consisteva nel punteggio IGA e in una scala di rosacea clinica. Il regime terapeutico istituito per i partecipanti allo studio consisteva nell'applicazione di 4-8 gocce di timololo topico allo

0,5% sulle aree interessate del viso ogni notte durante il periodo di studio. La risposta al trattamento è stata determinata ogni due settimane fino alla fine dello studio e si è basata sulla valutazione della rosacea attraverso il grado di eritema, teleangectasie, papule e pustole. La formulazione utilizzata nello studio si è dimostrata sicura, poiché gli effetti avversi osservati sono stati definiti lievi e tollerabili e l'uso di emollienti ha ridotto questi effetti. I risultati ottenuti nello studio suggeriscono che il timololo è più efficace nella rosacea ETR rispetto alla rosacea PPR, sebbene non siano stati ottenuti miglioramenti statisticamente significativi in nessuno dei gruppi. Il timololo ha migliorato soprattutto le teleangectasie e l'eritema, senza effetti significativi sulle papule e sulle pustole, e ha prevenuto la resistenza batterica. Si ritiene, quindi, che l'uso topico del timololo possa essere vantaggioso in combinazione con altre terapie, dal momento che la maggior parte delle opzioni terapeutiche topiche attualmente disponibili agisce principalmente su papule e pustole e non ha grandi effetti in termini di teleangectasie ed eritema. Sono necessari ulteriori studi per valutare il beneficio di questa terapia combinata [13].

L'ivermectina all'1% è in crema offre un trattamento emergente indicato per la rosacea PPR. Considerando che l'ivermectina è un derivato lattone macrociclico, il suo effetto terapeutico deriva dalla sua attività antinfiammatoria, simile a quella di altri macrolidi. Sebbene l'esatto meccanismo d'azione dell'ivermectina nel trattamento delle lesioni infiammatorie della rosacea non sia ancora stato chiarito, i suoi effetti antinfiammatori sembrano derivare dalla diminuzione della fagocitosi e della chemiotassi dei neutrofili, dall'inibizione delle citochine infiammatorie e dalla regolazione negativa di TNF- α , LL-37, TRL4, IL-1B e IL-10. Inoltre, l'ivermectina è caratterizzata da un'azione antiparassitaria ad ampio spettro, presentando la capacità di eliminare gli acari *Demodex*, un acaro delle unità pilosebacee dei pazienti con PPR rosacea.

A differenza delle opzioni di trattamento topico convenzionali, l'ivermectina 10 mg/g crema offre il vantaggio di un'applicazione mono giornaliera. I principali effetti collaterali dell'ivermectina sono parestesia, prurito e xerosi. La diminuzione del numero di lesioni infiammatorie, così come la natura transitoria degli effetti collaterali, dimostra che l'ivermectina in crema può essere considerata efficace e sicura nei pazienti con PPR [13]. Gli inibitori della calcineurina, ovvero la ciclosporina e il tacrolimus, hanno un'azione antinfiammatoria e diminuiscono l'attivazione delle cellule T, che a sua volta riduce la produzione e il rilascio di mediatori infiammatori. L'inibizione dei mediatori pro-infiammatori da parte di questi principi attivi li rendono potenzialmente efficaci nel

trattamento della rosacea PPR e ETR. L'attività antinfiammatoria di questi ha portato allo studio dell'unguento allo 0,1% di tacrolimus e della crema all'1% di pimecrolimus. L'applicazione topica di questi medicinali ha mostrato una significativa riduzione dell'eritema, anche se non ha diminuito il numero di lesioni infiammatorie nei pazienti con rosacea PPR. L'uso di queste formulazioni non causa telangectasie o atrofia cutanea, ma hanno un grande potenziale di irritazione e, poiché hanno proprietà immunosoppressive, facilitano lo sviluppo degli *acari Demodex*. Pertanto, l'uso di queste formulazioni dovrebbe essere limitato ai pazienti le cui manifestazioni cliniche sono resistenti ad altri trattamenti disponibili [13].

I retinoidi topici in crema promuovono la riparazione della pelle foto danneggiata e regolano negativamente il recettore Toll like 2. Hanno anche effetti antinfiammatori, sui radicali liberi e sono cheratolitici. La terapia topica con retinoidi riduce l'eritema, le teleangectasie e il numero di papule e pustole, ma possono essere necessari due o più mesi prima che si osservino i miglioramenti derivanti dalla sua azione terapeutica [13]. I retinoidi nella rosacea, possono essere irritanti e causare eritema e desquamazione, pertanto, può essere prudente evitarne l'uso in pazienti con grave sensibilità facciale, eritema e dermatite. A questo punto, i retinoidi rimangono un agente di seconda linea, ma sono necessari ulteriori studi sul loro utilizzo nel trattamento della rosacea, per cui vengono utilizzati solo come trattamento alternativo per i soggetti affetti da PPR [12].

La permetrina è un farmaco antiparassitario che viene commercializzato sotto forma di crema topica al 5%. L'uso terapeutico di questa crema riguarda principalmente i pazienti affetti da rosacea PPR, e la sua attività diminuisce l'eritema e le papule, ma non ha effetto su teleangectasie, pustole e rinofima. Tuttavia, questo approccio si dimostra potente soprattutto grazie alla capacità della permetrina di ridurre la colonizzazione della pelle da parte del *Demodex folliculorum*.

È stato condotto uno studio clinico prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di una formulazione in gel composta da permetrina al 2,5% e tea tree oil (TTO) in pazienti affetti da rosacea PPR; l'efficacia della formulazione si è basata sul rilevamento della densità del *Demodex* e delle manifestazioni cliniche mediante biopsia standard della superficie cutanea (SSSB) [27]. Il componente attivo del TTO è il terpinen-4-olo, che ha attività antiparassitaria e antinfiammatoria; questo studio ha valutato i vantaggi della sua inclusione nella formulazione, in quanto questo olio ha meno effetti collaterali rispetto ad altri componenti

attivi con questa azione. La composizione della formulazione consisteva in carbomer 941, benzalconio cloruro, trietanolammina, TTO e permetrina purificata al 99,88%. Ai partecipanti allo studio è stato chiesto di interrompere qualsiasi trattamento e/o cosmetico due settimane prima dell'ingresso nello studio. Il protocollo dello studio clinico consisteva nell'applicare la formulazione di prova su un lato del viso e, dopo essersi lavati le mani, applicare il placebo sull'altro lato del viso. La durata dello studio è stata di 12 settimane, durante le quali i partecipanti hanno applicato le rispettive formulazioni due volte al giorno e la valutazione della densità del *Demodex* è stata eseguita nelle settimane 2, 5, 8 e 12. I risultati dello studio hanno dimostrato che, dopo l'applicazione della formulazione di prova, i partecipanti non hanno avuto alcun problema. I risultati dello studio hanno mostrato che dopo la quinta settimana si è verificata una riduzione della densità del *Demodex* sul lato del viso trattato con la formulazione in studio, mentre sull'altro lato del viso si è registrata una diminuzione della densità dopo 12 settimane di trattamento, ma tale riduzione è stata inferiore a quella ottenuta con la formulazione di prova. Al termine dello studio, è emerso che la formulazione di permetrina con TTO ha mostrato una maggiore riduzione della densità del *Demodex* e una maggiore azione terapeutica nel ridurre eritema, papule, pustole, pelle secca e bruciore, anche se nessuna delle formulazioni ha migliorato le placche, le teleangectasie, il rossore e l'edema. Gli effetti collaterali osservati sono stati da lievi a moderati, dimostrando così che la formulazione è sicura [13].

La minociclina è un derivato semisintetico della tetraciclina con effetti antinfiammatori, batteriostatici e antiossidanti. FMX103 è una formulazione topica in schiuma costituita da una sospensione micronizzata di minociclina i cui eccipienti sono costituiti da olio di soia, olio di cocco, olio minerale leggero e ciclometicone a causa della compatibilità con la minociclina e degli effetti idratanti di questi ingredienti. Questa formulazione è stata sviluppata per il trattamento della rosacea PPR da moderata a grave per aumentare l'efficacia terapeutica grazie alla migliore penetrazione nella pelle della minociclina micronizzata, che riduce l'esposizione sistemica e i suoi effetti avversi. L'efficacia e la sicurezza della schiuma minociclina per il trattamento della rosacea papulopustolosa da moderata a grave sono state valutate e confermate in due studi clinici randomizzati di fase 3 (rispettivamente 751 e 771 partecipanti). Uno studio prospettico, di 12 settimane, in doppio cieco, su 270 pazienti, ha mostrato che il 3% di gelo topico di minociclina ha

fornito benefici ai pazienti con rosacea papulopustolosa, diminuendo significativamente le lesioni infiammatorie rispetto al veicolo [19].

Gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato un assorbimento sistemico minimo della minociclina, senza alcuna evidenza di accumulo del farmaco, e l'applicazione della formulazione si è dimostrata sicura e ben tollerata, dal momento che non si sono verificati casi gravi di effetti avversi [13].

L'isotretinoina è retinoide sintetico usato ed efficace per la rosacea soprattutto la PPR grazie alla sua azione antinfiammatoria, dovuta all'inibizione dell'espressione di toll-like receptor 2 e diversi studi ne hanno dimostrato l'efficacia [3].

In alcuni studi è stato dimostrato che l'isotretinoina migliora le lesioni infiammatorie, l'eritema, l'edema. Nella rosacea, la dose ottimale e la durata del trattamento con isotretinoina non sono state ancora definite. Inoltre, poiché la rosacea è una condizione cronica e recidivante, il trattamento con isotretinoina è probabilmente remissivo, ma non curativo. Studi precedenti utilizzavano dosi di 0,5-1,0 mg/kg. Più recentemente, alcuni hanno sostenuto una terapia con isotretinoina a dosi inferiori; in seguito a uno studio randomizzato e controllato si è adottata la terapia di isotretinoina 0,3 mg/kg più efficace delle dosi di 0,5 e 1,0 mg/kg. Questa dose di 0,3 mg/kg si è rivelata più efficace nell'eliminazione di papule e pustole durante il periodo di trattamento di 12 settimane rispetto alla doxiciclina 100 mg al giorno. In questo studio, il gruppo trattato con doxiciclina ha avuto un miglioramento leggermente maggiore nella risoluzione dell'eritema e dell'edema. I soggetti hanno avuto un miglioramento statisticamente significativo dell'eritema, della teleangectasia e delle papule e pustole infiammatorie. Sembrava esserci anche un miglioramento nelle manifestazioni oculari della rosacea. Non è stato valutato il tempo alla recidiva. Un'accortezza da tenere presente con l'assunzione di questo farmaco è che esso è teratogeno, anche molto tempo dopo il termine di trattamento [12].

TERAPIE ORALI

Dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento sistemico o una terapia di combinazione per la gestione della rosacea papulopustolosa da moderata a grave.

Gli antibiotici tetraciclinici sono da tempo una pietra miliare nella terapia della rosacea. I farmaci comunemente usati in questa classe sono la tetraciclina, la minociclina e la doxiciclina.

Esistono varie strategie di dosaggio, classicamente, sono stati utilizzati a dosi antimicrobiche: doxiciclina e minociclina 50-200 mg/giorno, tetraciclina 250-1000 mg/giorno. Questi vengono spesso utilizzati per le riacutizzazioni per diverse settimane e poi ridotti completamente o alla dose più bassa necessaria per mantenere la remissione. Spesso sono accompagnati dall'uso di terapie topiche che vengono eventualmente utilizzate come terapie di mantenimento. È interessante notare che ci sono pochissimi studi che valutano l'efficacia di questi farmaci a dosi antimicrobiche [12]. Nonostante siano spesso utilizzati dai dermatologi come agenti di prima linea per i casi più moderati e gravi di rosacea, gli antibiotici tetraciclinici sembrano avere l'effetto maggiore contro papule e pustole, sebbene possa esserci qualche miglioramento nell'eritema e nei sintomi come sensibilità facciale/bruciore. Sono importanti anche nel diminuire l'infiammazione e le manifestazioni della rosacea oculare e nel diminuire le papule nella rosacea granulomatosa. Alcuni effetti collaterali di questa classe di farmaci includono fotosensibilità, disturbi gastrointestinali, iperpigmentazione, epatotossicità, nonché il potenziale di indurre resistenza batterica con l'uso a lungo termine. Le tetraciclinae possono ridurre l'infiammazione associata alla rosacea riducendo le citochine pro-infiammatorie e inibendo le attività degradanti della matrice cellulare dei metallo-proteinasi (MMP) [12]. Le tetraciclinae hanno molteplici possibili meccanismi d'azione nella rosacea. I batteri come *B. oleronius* sono sensibili alla tetraciclina, ma molti esperti ritengono che l'efficacia sia legata alle proprietà antinfiammatorie piuttosto che a quelle antimicrobiche. Alcuni studi suggeriscono che gli antibiotici di tipo tetraciclina possano ridurre i livelli di citochine proinfiammatorie, TNF-alfa, IL1B, IL-8 e IL10. Le tetraciclinae sembrano anche inibire le attività di degradazione della matrice extracellulare delle MMP e potrebbero persino diminuirne l'espressione. Questo aiuta a proteggere e mantenere l'integrità e la funzione della matrice extracellulare e delle membrane basali dei vasi. Inoltre, le tetraciclinae negli studi in vitro riducono i ROS, attraverso meccanismi non chiari. Infine, è stato ipotizzato che gli antibiotici di tipo tetraciclina possano esercitare un effetto sul sistema immunitario innato, agendo come inibitori indiretti della serina proteasi, sopprimendo potenzialmente la generazione di catelicidina proinfiammatoria LL-37.

Una delle critiche mosse ai regimi di dosaggio antimicrobici è la loro capacità di promuovere lo sviluppo di ceppi batterici resistenti. Pertanto, sono state condotte indagini

per valutare il dosaggio antinfiammatorio ma non antimicrobico, e ora la doxiciclina a dose antinfiammatoria è uno dei nuovi protocolli medici da seguire. A queste dosi non si ha attività antimicrobica, ma si hanno effetti antinfiammatori. In clinica, questa viene spesso somministrata come doxiciclina iclato 20 mg per via orale due volte al giorno o una preparazione da 40 mg (30 mg immediati più 10 mg di doxiciclina a rilascio ritardato) [12].

In due studi randomizzati e controllati di 16 settimane, Del Rosso ha confrontato l'efficacia della formulazione brevettata di doxiciclina a dose antinfiammatoria con il placebo e hanno riscontrato un miglioramento statisticamente significativo nelle papule infiammatorie nel gruppo doxiciclina a dose antinfiammatoria. Tuttavia, solo il 22% dei pazienti ha riferito una quasi o completa scomparsa di queste lesioni infiammatorie. In questo studio non è stato riscontrato alcun miglioramento dell'eritema [28]. In uno studio i ricercatori [29] hanno scoperto che la doxiciclina antinfiammatoria combinata con metronidazolo 1% una volta al giorno era altrettanto efficace nel migliorare le papule infiammatorie e l'eritema quanto la doxiciclina 100 mg/die quando combinata con metronidazolo 1% una volta al giorno. Uno studio che confronti la doxiciclina antinfiammatoria con la dose antimicrobica di doxiciclina in assenza di qualsiasi altra terapia sarebbe utile per definire l'equivalenza di queste terapie [12]. La doxiciclina antinfiammatoria sembra essere una terapia promettente soprattutto se utilizzata in combinazione con un trattamento topico, come l'acido azelaico o il metronidazolo topico. Sono necessari studi a più lungo termine per valutare se la remissione viene mantenuta con l'uso a lungo termine, e per delinearne meglio il profilo degli effetti collaterali.

È stato dimostrato che macrolidi come azitromicina, claritromicina ed eritromicina migliorano le lesioni infiammatorie, l'eritema e i sintomi oculari nella rosacea. Il meccanismo d'azione proposto è quello di ridurre lo stress ossidativo, possibilmente bloccando la generazione di radicali liberi da parte dei neutrofili e aumentando l'attività SOD. Inoltre, sembrano diminuire la produzione di citochine pro-infiammatorie. I regimi di dosaggio ideali non sono noti, ma le dosi utilizzate in studi recenti sono a livelli antimicrobici e come tali hanno il potenziale di produrre resistenza batterica. Gli effetti collaterali includono mal di testa, nausea, perdita di appetito, sapore metallico e rari casi di neuropatia e convulsioni. Durante l'uso è richiesta l'astinenza dall'alcool [12].

La doxiciclina 40 mg a rilascio modificato è indicata per il trattamento delle lesioni infiammatorie della rosacea in pazienti di età pari o superiore a 18 anni. La doxiciclina 40 mg fornisce attività antinfiammatoria a una dose antimicrobica con un rischio ridotto di resistenza batterica rispetto a dosi più elevate di doxiciclina. La somministrazione di questa dose antimicrobica di doxiciclina una volta al giorno per 9 mesi non ha portato allo sviluppo di resistenza agli antibiotici. L'efficacia e la sicurezza di doxiciclina 40 mg è stato valutato in numerosi studi. In 2 studi randomizzati, controllati con placebo, multicentrici, in doppio cieco di 16 settimane, i pazienti con rosacea, trattati con doxiciclina 40 mg, hanno avuto una riduzione significativamente maggiore del conteggio delle lesioni infiammatorie totali rispetto al gruppo di controllo con placebo alla settimana 16 rispetto al basale. Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici sono nasofaringite, sinusite, diarrea, ipertensione e aumento dell'aspartato aminotransferasi. Il meccanismo d'azione della doxiciclina non è chiaro, ma la doxiciclina si lega direttamente alle metalloproteinasi della matrice (MMP) e inibisce le loro attività. Le MMP sono responsabili della degradazione dei componenti della matrice extracellulare quando vengono rilasciati dopo la stimolazione da parte di citochine proinfiammatorie. Un potenziale meccanismo d'azione della doxiciclina nel trattamento della rosacea è l'inibizione indiretta delle attività proteolitiche di KLK e del peptide catelicidina LL-37 inibendo le MMP nei cheratinociti. Una diminuzione dell'attività KLK5 viene segnalata quando la doxiciclina o altri inibitori delle MMP vengono aggiunti ai cheratinociti vivi durante la produzione di KLK5 [11].

L'idrossiclorochina, che viene utilizzata in pazienti con malattie autoimmuni sistemiche, è una nuova opzione di trattamento per i pazienti rosacea. In un modello murino simile alla rosacea, l'idrossiclorochina ha dimostrato di migliorare la dermatite simile alla rosacea, regolando la risposta immunitaria dei mastociti. Uno studio condotto in doppio cieco su 66 pazienti ha dimostrato che la differenza nei cambiamenti nella qualità di vita specifica della rosacea nel gruppo idrossiclorochina non era inferiore a quella del gruppo doxiciclina. Gli eventi avversi sono pelle secca, occhio secco e vertigini. L'idrossiclorochina ha il vantaggio di essere un farmaco generalmente sicuro durante la gravidanza [19].

È stato suggerito che la clonidina orale e il propranololo orale siano utili per la cura della rosacea. La clonidina 0,05 mg due volte al giorno in uno studio ha ridotto la temperatura, ma non ha impedito il rossore in risposta a fattori scatenanti noti. Si è visto che i soggetti

con ansia/emozione provocata dalle vampate traggono il massimo beneficio dalla terapia con beta-bloccanti [19].

Al contrario, è stato riscontrato che nadololo, un altro β -bloccante, non mostrava una diminuzione statisticamente significativa delle reazioni di flushing per 15 soggetti con ETR. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o della noradrenalina si sono dimostrati utili nel trattamento delle vampate di calore in perimenopausa. Non è chiaro se questi sarebbero utili per attenuare il rossore indotto dalla rosacea. Ulteriori ricerche su questo problema potrebbero essere utili. Nel complesso, i dati a sostegno dell'uso routinario di tutti i farmaci sopra menzionati sono scarsi; tuttavia, potrebbe valere la pena provarli in quei pazienti con vampate recalcitranti o debilitanti [12].

PREPARATI PER VIA NASALE

Recentemente, c'è stato interesse nell'uso di vasocostrittori topici per trattare la rosacea. Una varietà di agonisti dei recettori adrenergici, come la fenilefrina e l'ossimetazolina, vengono utilizzati negli spray nasali da banco progettati per ridurre la congestione nasale. Questi agenti riducono la visibilità dei vasi producendo vasocostrizione e possono anche avere proprietà antiossidanti e antinfiammatorie. Alcuni ricercatori hanno riportato un miglioramento significativo dell'arrossamento e delle vampate in diversi pazienti con ETR trattati con ossimetazolina topica. Le principali preoccupazioni nell'uso di questi agenti usati solitamente per la congestione nasale includono la tachifilassi e la vasodilatazione di rimbalzo. I pazienti trattati non hanno manifestato questi effetti collaterali anche con un uso prolungato (8-17 mesi). A causa degli effetti vasocostrittori e antinfiammatori, l'ossimetazolina è un potenziale trattamento che merita ulteriori studi clinici. Inoltre, altri agonisti dei recettori adrenergici, come la brimonidina, potrebbero rivelarsi utili [12].

ALTRE TERAPIE

La terapia laser vascolare per la rosacea è iniziata nei primi anni '80. Sebbene le terapie basate sulla luce siano ampiamente utilizzate nel trattamento dell'eritema e delle teleangectasie, le modalità di trattamento sono state studiate principalmente in studi osservazionali e mancano studi randomizzati di controllo con dimensioni di popolazione adeguate. Oltre a mitigare le teleangectasie, l'attenzione per il laser e le terapie con luce è arrivata a comprendere un approccio più ampio, che comprende la riorganizzazione e il

rimodellamento del tessuto connettivo dermico distrofico e il rafforzamento della barriera epidermica [1].

Il laser a colorante pulsato (PDL) e la luce pulsata intensa (IPL) sono stati ampiamente utilizzati per migliorare la rosacea. Per le lesioni eritematose e le teleangectasie, la terapia IPL e i laser sono un'opzione di trattamento largamente diffusa. I laser e IPL non coerenti si basano sul principio della fototermolisi selettiva. I PDL utilizzano una lunghezza d'onda di 595 nm ed è il gold standard del trattamento delle lesioni vascolari. Una complicanza comune è la porpora post-trattamento che appare immediatamente e può durare per 7-14 giorni, il che può essere esteticamente inaccettabile. La luce pulsata intensa (IPL) produce un raggio di luce non coerente con uno spettro di lunghezze d'onda da 500 a 1200 nm [sito B].

In diversi studi che hanno utilizzato il laser, i PDL a 585 e 595 nm hanno dimostrato di ridurre efficacemente l'eritema e la telangiectasia correlati alla rosacea. Inoltre, gli studi suggeriscono che questi laser possono effettivamente migliorare in una certa misura la sensibilità facciale e il rossore. È stato scoperto che il trattamento con questi laser migliora la qualità della vita. I primi laser e le impostazioni di trattamento spesso producevano porpora che poteva durare fino a poche settimane. Vengono utilizzati sempre di più laser con impostazioni non purpuro-geniche e dispositivi di raffreddamento per limitare la porpora e altri danni epidermici collaterali [12]. Impostazioni meno purpurogene potrebbero essere meno efficaci e potrebbe essere necessario un numero maggiore di trattamenti. La durata della scomparsa e del miglioramento dell'eritema rosacea e delle teleangectasie non è nota; tuttavia, data la cronicità della malattia, la maggior parte dei pazienti necessita di un trattamento periodico di mantenimento. A differenza dei laser che producono una lunghezza d'onda, i dispositivi a luce pulsata intensa (IPL) emettono luce non coerente a più lunghezze d'onda. I filtri vengono utilizzati per selezionare le lunghezze d'onda desiderate. Diversi studi hanno dimostrato che la luce pulsata può ridurre l'eritema e la teleangectasia nella rosacea. Neuhaus et al. hanno eseguito uno studio con la faccia divisa, su 29 pazienti con ETR; 22 di questi pazienti sono stati trattati con IPL da un lato e PDL (595 nm) dall'altro, 4 pazienti avevano l'IPL da un lato e nessun trattamento dall'altro, mentre gli ultimi pazienti avevano il PDL da un lato e nessun trattamento dall'altro. È stata eseguita una serie di tre trattamenti a intervalli di 4 settimane, con la valutazione finale avvenuta 4 settimane dopo l'ultimo trattamento. I ricercatori hanno scoperto che sia l'IPL che il PDL migliorano

l'eritema, la teleangectasia e i sintomi, tra cui vampate, secchezza, bruciore e prurito. IPL e PDL sembravano equivalenti nel produrre questo miglioramento [12].

È stato utilizzato per trattare il rinofima mediante ablazione del tessuto fimoso in eccesso e il laser ad anidride carbonica ha dimostrato di essere ben tollerato ed efficace nel trattamento del fima. Gli effetti collaterali erano pochi e includevano ipopigmentazione, cicatrici, pori aperti e dolore associato all'iniezione anestetica. Va notato che la maggior parte dei soggetti in questo studio erano caucasici. È necessario prestare cautela nei pazienti con tonalità della pelle più scure poiché presentano un rischio maggiore di disturbi della pigmentazione dopo la terapia ablativa. Altri laser utilizzati per l'ablazione del rinofima includono il laser a diodi da 1470 nm e laser ad argon [12].

Ad oggi, vi sono due terapie iniettive dimostrate utili nel trattamento della rosacea: la tossina botulinica e l'interleuchina IL-17 inibitori. In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, hanno ricevuto iniezioni intradermiche di tossina botulinica e/o soluzione salina normale in entrambe le guance. Nel gruppo che ha ricevuto l'iniezione di tossina botulinica è stata osservata una significativa diminuzione dell'indice di eritema e un miglioramento dell'elettrolisi cutanea; inoltre, le iniezioni di tossina botulinica hanno ridotto significativamente eritema, edema, teleangectasie e vampate di calore. In questa combinazione è stato osservato un effetto sinergico, che ha mostrato un'elevata efficacia, ha ricevuto un alto grado di soddisfazione dai pazienti e un basso profilo di effetti collaterali. Tuttavia, il costo e la necessità di iniezioni ripetute devono anche essere presi in considerazione. Un'altra terapia di iniezione recentemente utilizzata nel trattamento della rosacea è inibitoria IL-17; è stato scoperto che IL-17 collega il follicolo *Demodex* all'angiogenesi, alla teleangectasia, all'infiammazione e alle pustole. Anche se il trattamento è costoso, questi agenti potrebbero essere utilizzati per trattare una rosacea papulopustulosa grave e severa, vista riscontrata la significativa riduzione delle papule e del punteggio di gravità globale. Per valutare l'efficacia e la sicurezza degli inibitori dell'IL-17, sono necessari studi più ampi e controllati [19].

METODI INNOVATIVI PER LA TERAPIA DELLA ROSACEA

La definizione riportata nel regolamento europeo sui prodotti cosmetici di nanomateriale è: *“ogni materiale insolubile o biopersistente e fabbricato intenzionalmente avente una o più dimensioni esterne, o una struttura interna, di misura da 1 a 100nm”*.

Il campo delle nanoparticelle è progredito in modo esponenziale nell'ultimo decennio, questo campo non è solo in grado di ridurre le dimensioni, ma anche di cambiar le caratteristiche fisiche, strutturali e chimiche dei materiali tanto da creare materiali dalle proprietà inedite.

NANOPARTICELLE: CLASSIFICAZIONE E CARATTERISTICHE

Le nanoparticelle si definiscono strutture solide e di forma variabile, in cui il farmaco può essere incapsulato e presenta una matrice polimerica.

In generale, i nanomateriali sono classificati in quattro categorie: nanomateriali inorganici, organici e compositi. I nanotubi, i fullereni, i punti quantici, i metalli, gli ossidi metallici prodotti tecnologicamente e le nanoparticelle lipofile trovano sempre più applicazione in cosmetica; questo grazie al loro elevato rapporto superficie/volume, oltre che alle loro interessanti proprietà fisico-chimiche, elettroniche, ottiche, meccaniche, catalitiche e termiche e tutto ciò favorisce una migliore penetrazione attraverso la barriera cutanea.

Le nanoparticelle le troviamo presenti nei prodotti cosmetici come antiossidanti e antiriflettenti, come ad esempio le TiO₂-NPs che sono aggiunte alle creme come pigmento bianco o le Ag-NPs che sono una componente di shampoo e dentifrici.

Dato il grande utilizzo dei nanomateriali in medicina negli ultimi anni, è aumentato l'interesse verso i loro effetti collaterali tossici, in particolare verso le nanoparticelle non biodegradabili, ovvero le nanoparticelle di metalli e ossidi metallici.

Ottenere un effetto terapeutico nella somministrazione cutanea o transdermica di farmaci o preparati cosmetici dipende principalmente dal passaggio attraverso la barriera cutanea.

I nanomateriali nelle applicazioni biomediche sono caratterizzati da un'elevata bioattività e biodisponibilità; purtroppo, queste caratteristiche possono rivelarsi una minaccia in caso di potenziale tossicità.

Alcuni studi hanno dimostrato che l'esposizione alle nanoparticelle contribuisce a generare le specie reattive dell'ossigeno.

Studi in vitro hanno evidenziato che gli effetti citotossici delle nanoparticelle possono derivare da molti fattori, come la struttura chimica, la dose e il tempo di esposizione, la forma delle particelle, l'aggregazione, l'area superficiale, la struttura cristallina, gli effetti pre-esposizione, che sono importanti per ottimizzare le potenziali applicazioni. È emerso, tuttavia, che i benefici dell'uso delle nanoparticelle superano le potenziali preoccupazioni legate alla loro tossicità [30].

Le nanoparticelle che non hanno una capacità sufficiente di penetrare nella pelle possono essere applicate alla superficie cutanea come agenti fotoprotettivi e antimicrobici. Negli ultimi anni, si è prestata sempre più attenzione all'uso delle nanoparticelle come vettori nei sistemi di somministrazione transdermica di farmaci (TDDS). Per far sì che questi ultimi vengano usati, il farmaco deve passare attraverso la barriera cutanea, entrare nel flusso sanguigno e garantire una concentrazione terapeutica. Oltre ai liposomi, a questo scopo vengono utilizzate nanoparticelle solide lipidiche (SLN), micelle polimeriche e NP inorganiche, ovvero SiO₂-NPs, Au-NPs, nanoparticelle di solfuro di rame (CuS-NPs). Le nanoparticelle inorganiche presentano numerosi vantaggi, come la buona stabilità, la possibilità di modificare la superficie e la capacità di regolare dimensioni e forma, che ne determinano il potenziale di penetrazione cutanea. Vengono più spesso utilizzate per studiare l'effetto delle dimensioni delle nanoparticelle sulla penetrazione cutanea. Vi sono tre possibili vie di penetrazione cutanea delle nanoparticelle: attraverso la matrice lipidica, attraverso i pori delle ghiandole sudoripare o attraverso i follicoli piliferi, i pori pilosebacei e le ghiandole sebacee. È certo che le proprietà fisico-chimiche delle nanoparticelle, ovvero forma, composizione chimica, stabilità, area superficiale e carica, abbiano un'influenza decisiva sull'interazione con la pelle [30].

Il parametro più importante che determina la capacità delle nanoparticelle di penetrare la pelle è il loro diametro. Le nanoparticelle più piccole hanno la capacità di trasferirsi passivamente attraverso le barriere cutanee e raggiungere la circolazione sistemica, lo strato corneo è praticamente impermeabile alle particelle più grandi.

Un altro parametro importante, dal punto di vista della permeabilità della barriera cutanea delle nanoparticelle, è la carica superficiale, in assenza, le NP possono agglomerarsi a causa della mancanza di repulsione elettrostatica. La carica superficiale determina anche l'interazione delle NP con la pelle. La pelle con carica negativa respingerà le NP negative, facendole aggregare sulla superficie, mentre le NP cariche positivamente, grazie alla loro più facile penetrazione, possano generare un effetto tossico maggiore. Sebbene la maggior

parte degli studi abbia confermato una maggiore facilità di penetrazione delle NP positive e neutre, esistono anche rapporti contrastanti a questo proposito.

Un altro parametro che influisce sulla penetrazione delle nanoparticelle è la loro forma. Le nanoparticelle a forma di bastoncino hanno mostrato un accumulo maggiore nella pelle rispetto alle nanoparticelle sferiche. È emerso che la forma delle nanoparticelle gioca un ruolo maggiore nella permeazione attraverso la via intercellulare, mentre la permeazione attraverso la via vescicolare è indipendente dalla forma [30].

Le NP possono essere composte da vari materiali che interagiscono con i componenti della pelle e regolano la penetrazione degli strati cutanei. Esistono NP lipidiche solide (SLN), liposomi, vettori lipidici nanostrutturati (NLC), nanoemulsioni, NP polimeriche e NP inorganiche.

Grazie alla bassa tensione interfacciale e alle buone proprietà umettanti, le nanoemulsioni assicurano una deposizione uniforme sulla superficie cutanea. Le NP a base lipidica formano strati uniformi sulla SC e prolungano il tempo di permanenza, favorendo così l'interazione con gli strati della pelle e modulando le sue proprietà di barriera. Le SLN e le NLC combinano i vantaggi delle particelle polimeriche, dei liposomi e delle emulsioni e possono essere utilizzate per la somministrazione di farmaci sia per via cutanea che transdermica.

I vettori lipidi nanostrutturati sono nanoparticelle lipidiche solide modificate in cui la fase lipidica contiene sia lipidi solidi che liquidi; entrambi garantiscono un'elevata stabilità del farmaco, un profilo di rilascio controllato e un'alta percentuale di incapsulamento.

Le SLN, 400-1000nm, sono formulate con lipidi solidi ed emulsionanti, le loro proprietà fisico-chimiche dipendono dalla loro composizione lipidica; vengono usate come sistemi di rilascio locale dei farmaci, sono sicuri grazie alla biocompatibilità, alla biodegradazione e alla bassa tossicità; inoltre, come vettori per la somministrazione di molecole lipofile garantendo una migliore efficienza nel raggiungere gli strati più profondi della pelle.

Con queste SLN è possibile somministrare dei farmaci a livello locale perché grazie a queste formulazioni si consente una maggiore deposizione del farmaco in aree come follicoli piliferi o ghiandole sebacee, aumentando così l'effetto terapeutico e prevenendo gli effetti negativi delle NP. Questo è confermato da studi in vivo condotti su SLN caricate con ciclosporina A e calcipotriolo, che hanno migliorato il trattamento di lesioni nella psoriasi rispetto ai classici farmaci usati in malattia. Le SLN presentano degli aspetti

negativi, ovvero la struttura cristallina di alcuni lipidi solidi, l'elevata viscosità e la bassa stabilità fisica. Alcune di queste si possono evitare aggiungendo alla matrice dei trigliceridi secondari solidi complessi, come il cetil palmitato. Le SLN sono usate in preparazioni per il trattamento di disturbi dermatologici, come acne, rosacea, psoriasi, alopecia e altre malattie della pelle oltre che in prodotti cosmetici antirughe. Chen et al. hanno dimostrato che le SLN sono usate come vettori per veicolare potenti antiossidanti sulla pelle, ovvero resveratrolo, vitamina E ed epigallocatechina gallato EGCG [30].

I vettori lipidici nanostrutturati NLC sono formati da una miscela di lipidi solidi e liquidi come l'acido oleico, la trioleina, l'olio di mandorle. Queste strutture sono usate per la somministrazione di farmaci per via cutanea, transdermica e vescicolare. Una caratteristica importante per il rilascio è il diametro delle NP: le particelle più piccole raggiungono la circolazione sistemica, mentre quelle più grandi si localizzano sulla superficie della pelle. L'uso dei NLC permette di migliorare l'idratazione della pelle creando un film protettivo nella SC e prevenendo la perdita di acqua. Le NLC vengono formulati per la somministrazione di farmaci per il trattamento delle malattie androgeniche della pelle; possono incapsulare principi attivi e veicarli in modo direzionale attraverso la pelle. Gli NLC formulati da lipidi naturali presentano una tossicità bassa. Un esempio è il timololo incapsulato in NLC, composto da lipidi naturali, questo ha evidenziato attività antinfiammatoria e antipsoriasica [30].

I liposomi presentano una forma di vescicolare con fase acquosa circondata da uno o più strati lipidici, solitamente fosfolipidi o colesterolo. Vengono usati per la somministrazione di farmaci o principi attivi, confermandone il rilascio controllato e la ritenzione nella pelle, limitando l'assorbimento sistemico. Gli effetti positivi sono determinati dalla composizione dei liposomi, dalle dimensioni delle particelle, dalla fluidità e dalle proprietà occlusive. Una particolare tipologia di liposomi, i transferomi, sono adatti per i TDDS, perché possono anche attraversare il derma. La maggior parte dei liposomi viene applicata insieme a tensioattivi per migliorare la penetrazione, questi ultimi sono i principali responsabili della disorganizzazione dei lipidi intercellulari della pelle, rendendola più permeabile. Infatti, i tensioattivi ionici, come il sodio lauril solfato, interagiscono con le fibrille di cheratina, mentre i tensioattivi non ionici, come i polisorbati, dissolvono i lipidi e interagiscono con la cheratina [30].

I niosomi sono sistemi vescicolari con una struttura sferica a uno o più strati formata dalla connessione di molecole anfifiliche. I niosomi sono atossici e biocompatibili per

migliorare la penetrazione dei sistemi di rilascio locale dei farmaci. Nei niosomi è importante il tipo di tensioattivo, perché è grazie a questi che si modifica la penetrazione cutanea, infatti i niosomi cationici, migliorano la penetrazione nella pelle, che è carica negativamente a causa dei lipidi di superficie, a differenza dei niosomi anionici o neutri. Il meccanismo di penetrazione cutanea dei niosomi comprende la riduzione della perdita di acqua transepidermica (TEWL) e la fusione o l'adsorbimento dei sistemi vescicolari di rilascio dei farmaci sulla superficie della pelle. I niosomi possono allentare la SC, grazie alla presenza di terpeni, che la rendono più permeabile e biodisponibile per il passaggio dei farmaci incapsulati attraverso la pelle. L'aggiunta di etanolo o oli essenziali migliora l'elasticità delle bolle e provoca la fluidificazione dei lipidi, migliorando la solubilità dei farmaci nello strato corneo. Una delle formulazioni niosomiali è una preparazione contenente acido 5-aminolevulinico (ALA) per la terapia fotodinamica (PDT) dei tumori della pelle [30].

I nanocristalli sono sistemi formati da particelle solide di farmaci, per evitare l'aggregazione le particelle sono stabilizzate con tensioattivi ionici, non ionici o polimeri. Il vantaggio di questi sistemi è un'elevata capacità di carico del farmaco, grazie alla quale è possibile ottenere un'elevata concentrazione terapeutica nel sito bersaglio. I nanocristalli migliorano il rilascio dei farmaci scarsamente idrosolubili attraverso la pelle; infatti, molti farmaci applicati sotto forma di nanocristalli hanno evidenziato il miglioramento della penetrazione cutanea rispetto alle forme convenzionali, ad esempio la nanosospensione di luteina [30].

Le nanoparticelle polimeriche sono nanocarrier colloidali con dimensioni inferiori a 1000nm, sono caratterizzati da un'ottima adesione, che garantisce così un tempo lungo di permanenza sulla pelle, per questo sono usati per l'applicazione topica. Esistono principalmente due tipi di nanoparticelle polimeriche: le nanocapsule e le nanosfere. Si definiscono nanosfere quelle in cui la matrice racchiude il farmaco; mentre nanocapsule quelle in cui il farmaco è confinato in una cavità circondata da una membrana polimerica. Le NP polimeriche possono essere costituite da policaprolattone, chitosano, poli (lattico-co-glicolico), block-poli etilenglicole, poli (n-butil cianoacrilato), poli etile cianoacrilato, etilcellulosa, acetato di cellulosa ftalato e un alcool polivinilico coniugato con acidi grassi. Un altro tipo sono i polimeri dendritici, cioè dendrimeri con una struttura che migliora la penetrazione dei principi attivi attraverso la pelle interagendo con i lipidi cutanei e denaturando le proteine della cheratina. Come in altre nanoparticelle, anche in questo

caso, la permeazione è determinata dalle dimensioni, dalla carica e dalle funzionalità degli stessi. Le NP polimeriche si possono usare come vettori di farmaci liofili e sostanze funzionali contro i raggi UV in applicazioni topiche [30].

Le NP inorganiche sono molto stabili e hanno una grande varietà di funzioni, come gli altri sistemi, anche in questi è importante la dimensione delle particelle per avere una penetrazione ideale e la loro superficie che cambia l'efficacia della penetrazione cutanea. Un esempio può essere rappresentato dalle Au-NPs con una superficie modificata con un rivestimento idrofobico, grazie al quale possono penetrare più in profondità. Numerosi studi confermano che le dimensioni delle Au-NPs e la loro forma hanno un grande impatto sulla velocità di penetrazione cutanea. Per avere un effetto terapeutico migliore, le NP devono attraversare la barriera SC. La somministrazione transdermica di molecole idrofile è ostacolata dallo strato lipidico dell'epidermide. L'esposizione ai raggi UV viene usata per migliorare la penetrazione cutanea delle NP inorganiche. Gli studi hanno dimostrato che gli UVB aumentano la penetrazione attraverso la pelle e modificano anche la biologia delle cellule cutanee. La ionoforesi, grazie all'uso della corrente continua, migliora la penetrazione transdermica dei farmaci attraverso la pelle. La combinazione di nanofarmaci e iontoforesi è stata descritta per la prima volta nel 1996 [30].

La nanomedicina utilizza vari tipi di nanoparticelle ingegnerizzate per la somministrazione di farmaci per via cutanea e transdermica. Sono state studiate le nanoemulsioni, i vettori lipidici nanostrutturati, i liposomi, i niosomi e i TDDS; questi ultimi permettono di evitare il metabolismo di primo passaggio epatico e il tratto gastrointestinale. Le terapie con le NP includono diversi campi, tra cui cure topiche, somministrazione vaccini, per esempio, le nanoparticelle lipidiche nella ricerca per lo sviluppo di vaccini contro il Covid e trattamenti delle malattie del cuoio capelluto. In ambito oncologico le nanotecnologie sembrano avere un ruolo prioritario per potenziare la diagnosi precoce. La Figura 5 illustra le varie NP e le loro applicazioni [30].

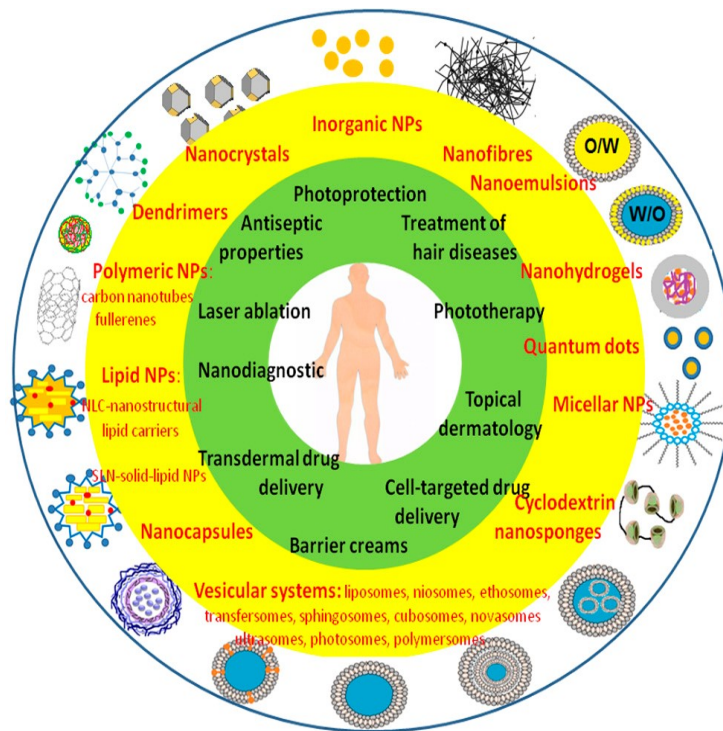


Figura 5: Illustrazione di diverse nanoparticelle e delle loro applicazioni per il trattamento topico in dermatologia [30].

NANOPARTICELLE PER USO TOPICO

Le NP si possono usare per applicazioni topiche, per guarire le ferite, trattare le infiammazioni cutanee o prevenire i danni causati dai raggi UV. Le nanoparticelle di carbonato di calcio (CaCO_3) e di fosfato di calcio $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ hanno la capacità di prevenire l'allergia al nichel grazie alla loro capacità di intrappolare gli ioni metallici nel processo di scambio cationico. Negli ultimi anni sono state pubblicate diverse recensioni sulle NPs in dermatologia; le NP sono importanti come protettori contro i raggi UV.

Lo spettro delle radiazioni ultraviolette (UV) a cui siamo esposti sulla terra comprende gli UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm) e UVC (100-290 nm). Gli UVA raggiungono la terra attraverso lo strato di ozono, gli UVB sono parzialmente bloccati e gli UVC sono completamente filtrati dallo strato di ozono. I raggi UVB sono responsabili delle scottature e dei danni diretti al DNA (formazione di dimeri di timidina). Gli UVA penetrano e generano ROS che danneggiano proteine, lipidi e acidi nucleici (guanina). I ROS sono responsabili della distruzione del collagene nella pelle e della riduzione della sua sintesi. Le radiazioni UV sono quindi pericolose per la pelle, in quanto non solo causano l'abbronzatura desiderata, ma sono responsabili delle scottature e delle

successive conseguenze sotto forma di fotoinvecchiamento, il quale provoca secchezza, rughe, cheratosi seborroica, cioè perdita di elasticità e rallentamento della guarigione delle ferite.

La protezione dai raggi UV è molto importante per le persone affette da rosacea, a questi ultimi infatti è consigliato l'uso. Per le protezioni dalle radiazioni vengono utilizzate NPs; polimeriche, metalliche e i fullereni [30].

Le NPs polimeriche con incorporato il Benzofenone-3 (BZ-3), un filtro molecolare che protegge il cosmetico dalla luce, protegge la pelle dagli effetti nocivi della radiazione solare. Il BZ-3 non provoca rischi per la salute, a parte il suo potenziale allergico e fotoallergico da contatto. È emerso che la nanoincapsulazione di tali filtri UV tradizionali in nanocarrier organici, come polimeri biocompatibili e biodegradabili, quali polimeri dell'acido lattico, dell'acido glicolico, il loro copolimero (PLGA), il poli caprolattone (PCL), i copolimeri di N-(2-idrossipropil) -metacrilato e poli aminoacidi, migliora la ritenzione nella pelle, la stabilità e l'effetto barriera. I nanocarrier preferiti sono i PCL, in quanto garantiscono una ridotta penetrazione attraverso la pelle e sono, quindi, in grado di mantenere il preparato sulla superficie cutanea per lungo tempo senza penetrare negli strati più profondi dell'epidermide e del derma.

Le NP metalliche TiO_2 e ZnO sono conosciute da decenni come efficaci filtri UV. Le NP di questi ossidi metallici, TiO_2 -NPs e ZnO -NPs, con dimensioni di 40-60 nm, grazie all'assorbimento, alla riflessione e alla diffusione della luce UV, sono più efficaci e trasparenti, per cui sono accettate dai consumatori e possono essere utilizzate nei prodotti di protezione solare. Le NP metalliche non sono biodegradabili e rimangono a lungo sulla superficie della pelle, garantendone la protezione.

Per aumentare la biocompatibilità e migliorare la fotoprotezione, si utilizzano varie modifiche delle superfici metalliche con molecole organiche, quali i nanocompositi. In uno studio, le ZnO -NPs (70 nm) sono state rivestite con chitosano o niacinamide, agenti cosmetici schiarenti della pelle. La capacità delle ZnO -NPs, rivestite in superficie, di proteggere dai raggi UV è stata espressa come fattore di protezione solare (SPF). È emerso che le ZnO -NPs rivestite di niacinamide hanno mostrato un miglioramento dell'SPF rispetto alle ZnO -NPs e alle ZnO -NPs rivestite di chitosano. La combinazione di NPs e antiossidanti aumenta l'attività di rimozione dei radicali liberi [30].

I fullereni sono noti come spazzini di radicali liberi, poiché hanno molti doppi legami coniugati nell'orbitale LUMO (lowest unoccupied molecular), che consente loro di

accettare un elettrone. I fullereni incapsulati in polivinilpirrolidone (PVP) sono stati studiati come componente protettiva dei cheratinociti della pelle umana contro le radiazioni UVA. In generale, i fullereni dispersi in acqua sono sicuri per i mammiferi. Il fullerene di carbonio e i suoi derivati poli-idrossilati agiscono sui radicali liberi contribuiscono a migliorare la capacità antiossidante della pelle. I fullereni hanno la capacità di proteggere dal fotodanneggiamento della barriera cutanea [30].

Sono stati sviluppati diversi tipi di nanosistemi per la somministrazione topica di farmaci, in particolare a scopo antinfiammatorio e antinfettivo. Sono usati non solo per aumentare l'efficacia terapeutica, ma anche per combattere la resistenza antimicrobica. Recentemente si è moltiplicato il numero di studi *in vitro* e *in vivo* su questo argomento e sono stati eseguiti anche studi clinici per valutare l'efficacia di un idrogel liposomiale di polivinilpirrolidone-iodio per il trattamento non solo della rosacea ma anche di diversi altri tipi di dermatosi, come l'acne vulgaris, la dermatite atopica e l'impetigine contagiosa. L'attività antinfiammatoria e antisettica del polivinilpirrolidone-iodio è importante, come anche la sua capacità di idratazione, l'incapsulamento e rilascio di farmaci a partire dai liposomi sono aspetti da tenere in considerazione; infatti, i risultati hanno dimostrato un miglioramento per tutte le dermatosi dopo l'applicazione dell'idrogel liposomiale dopo 4 settimane. Si è visto miglioramento non solo del dolore e l'area dell'eczema, ma anche della qualità di vita complessiva, il trattamento è stato tollerato dai partecipanti, che hanno riportato lievi effetti collaterali, come bruciore o prurito.

Uno studio importante è quello di Wang et al, dove gli autori hanno sviluppato diversi tipi di nanovesicole a base di fosfolipidi, in particolare liposomi, esosomi, glicerosomi ed etosomi, caricati con tretinoina per il trattamento della rosacea. Tutti i nanocarrier sviluppati hanno mostrato dimensioni delle particelle piccole e omogenee (60-132 nm, con un indice di polidispersità compreso tra 0,23 e 0,29), con particelle sferiche e cariche negativamente (potenziale ζ compreso tra -19 e -29 mV) e un'efficienza di intrappolamento variabile (32-63%). Inoltre, gli studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che tutti i nanocarrier sviluppati promuovono la deposizione del farmaco nello strato corneo della pelle con una ridotta permeazione nella circolazione sistemica, ideale per le formulazioni destinate ad agire sugli strati più alti della pelle. Per quanto riguarda l'efficacia terapeutica, le vescicole sviluppate hanno portato a una marcata attenuazione dei sintomi cutanei *in vivo* indotto dall'olio di croton. I nanosistemi di tretinoina sviluppati hanno quindi dimostrato una potenziale efficacia nel trattamento della rosacea, e questo

è solo un esempio del grande potenziale dei nanosistemi per il trattamento delle malattie della pelle [13].

Tomic et al. hanno proposto la formazione di idrogeli *in situ* con nanocristalli di acido azelaico (AZA) per aumentare l'efficacia della terapia topica con acido azelaico, poiché i nanocristalli presentano una maggiore solubilità acquosa e una maggiore dissoluzione di altri cristalli più grandi. Gli idrogeli sono vantaggiosi nelle formulazioni con nanocristalli, poiché sono formulati solo con acqua. Oltre alla maggiore resa e penetrazione cutanea, che si ottiene con i nanocarrier, la formazione di idrogeli *in situ* offre innumerevoli vantaggi, come una migliore azione locale della formulazione, e inoltre, la formulazione *in situ* può essere applicata come soluzione che, una volta sottoposta a condizioni fisiologiche, si trasforma in un gel, che a sua volta avrà un tempo di ritenzione più lungo e una maggiore efficacia locale del farmaco perché la trasformazione della soluzione in idrogel impedisce una rapida eliminazione. In questo studio, i ricercatori hanno valutato una formulazione idrogel *in situ* costituita da Pluronic F127 e nanocristalli di AZA contenenti acido ialuronico, ottenuti con la tecnologia della macinazione a umido e successivamente convertiti in nanocristalli solidi di AZA mediante liofilizzazione. In questo studio, i ricercatori hanno preparato sei campioni in cui la concentrazione di AZA è rimasta costante (2% p/p) e la concentrazione di polisorbato 60 è stata variata; la formulazione ideale di nanocristalli di AZA consiste in 2% (p/p) e 0.3% (p/p) di polisorbato 60. Il test della velocità di dissoluzione intrinseca (IDR) è stato condotto a pH 2 e a 32 °C per simulare la temperatura della pelle, dove l>IDR del liofilizzato di sospensioni di nanocristalli di AZA (LNS-AZA) è risultato maggiore di quello del farmaco puro. Questo aumento è associato alla maggiore bagnabilità, alla solubilità dell>AZA e all'energia di superficie ottenuta con la nanonizzazione. Uno studio di rilascio *in vitro* ha dimostrato che il rilascio di AZA attraverso idrogeli di Pluronic F127 e acido ialuronico caricati con il liofilizzato di sospensioni di nanocristalli di AZA (LNS-AZA-PHA) è maggiore rispetto al rilascio di AZA da una crema commerciale. Oltre a questi parametri, anche la reologia dell'idrogel influisce significativamente sull'efficacia terapeutica, poiché può interferire con la diffusione e il tempo di permanenza sulla superficie cutanea di un'applicazione topica. Essendo una formulazione di idrogeli *in situ*, anche la temperatura di transizione sol-gel (T_{gel}) è rilevante e nella formulazione LNS-AZA-PHA la gelificazione può essere spiegata dalle catene di acido ialuronico che si legano alle micelle di Pluronic F127 per formare una rete di micelle interconnesse (15%

Pluronic F127 e 1% acido ialuronico). Per valutare l'assorbimento cutaneo *in vivo*, è stato utilizzato un metodo di stripping con nastro adesivo, che ha mostrato che la formulazione LNS-AZA-PHA aveva un profilo di penetrazione cutanea simile a quello di una formulazione commerciale; tuttavia, la formulazione commerciale aveva il doppio della concentrazione di AZA [31].

Radwan-Pragłowska et al. hanno proposto la formulazione di nanosistemi di ZnO reticolati con AZA per ottenere un sistema efficace per la somministrazione cutanea di AZA. Le nanoparticelle di ZnO hanno proprietà antibatteriche, sono stabili e non tossiche e aumentano la velocità di somministrazione del farmaco e l'efficacia terapeutica, poiché le loro piccole dimensioni consentono di penetrare nell'epidermide e permettono una maggiore capacità di assorbimento dei principi attivi grazie alla loro struttura porosa e all'ampia area superficiale. Il chitosano è un materiale biodegradabile, biocompatibile, non tossico e dotato di carica positiva, per cui aumenta la permeabilità delle membrane cellulari e ha una maggiore capacità di assorbimento dei principi attivi grazie alla sua elevata porosità, ma non può essere utilizzato senza essere modificato perché si dissolve a valori di pH inferiori a 6,3 e la pelle ha un pH di 5,5; pertanto, il chitosano reticolato con AZA impedisce la degradazione e la rapida dissoluzione del polimero al pH cutaneo. In questo studio, i ricercatori hanno reticolato il chitosano con l'AZA e lo hanno funzionalizzato, con l'intento di ottenere un rilascio controllato del farmaco con un uso a lungo termine. Il chitosano reticolato con AZA ha aumentato la porosità e, più alta è la concentrazione di AZA, maggiore è la capacità di assorbimento grazie all'aumento dei canali e dei gruppi carbossilici risultanti dal processo di reticolazione. Questi nanosistemi hanno una forma rettangolare e sono altamente porosi, il che consente l'incorporazione e il rilascio controllato del farmaco. L'idrogel presenta diversi gruppi idrofili che hanno una buona capacità di rigonfiamento, importante per il rilascio del farmaco dal biomateriale, e ha un'elevata capacità di assorbimento dovuta alla presenza di gruppi idrofili e alla struttura porosa; questa capacità di assorbimento è importante per la penetrazione e la migrazione delle molecole d'acqua nella matrice tridimensionale [32].

Espinoza et al. hanno proposto la formulazione di una nanoemulsione di pioglitazone (PGZ) per il trattamento della dermatosi infiammatoria grazie alla capacità del principio attivo di diminuire l'eccessiva produzione di citochine pro infiammatorie o di arrestare il processo infiammatorio. La formulazione consisteva in una nanoemulsione (NNE) per aumentare la solubilità del PGZ in acqua e incrementare l'efficacia terapeutica. Per la

formulazione della NNE, è stato utilizzato l'olio di ricino come fase oleosa a cui è stato aggiunto il PGZ. Il Labrasol® è stato utilizzato come tensioattivo non ionico con un basso potenziale di irritazione cutanea, mentre il ranscutol P e il glicole propilenico sono stati utilizzati come cotensioattivi in quanto biocompatibili con la pelle. Inoltre, il Transcutol P è in grado di depositare i lipidi intercellulari nella SC e, come fase acquosa, è stata utilizzata acqua purificata. La composizione finale della NNE prevede una concentrazione di PGZ di 1 mg/mL, 6% di olio di ricino, 52,9% di Labrasol®, 9,87% di Transcutol P, 4,93% di glicole propilenico e 26% di acqua; questa formulazione della NNE è omogenea, trasparente, con un pH compatibile con la pelle e una capacità di depositare nanoparticelle sulla pelle. Dagli studi di stabilità, la NNE è risultata stabile per 60 giorni a 25 e 40 °C. Dopo l'applicazione topica, si è verificata una diminuzione della TEWL e un aumento dell'idratazione della SC, confermando la biocompatibilità della NNE. L'applicazione topica della NNE ha diminuito la produzione di TNF- α , IL-6 e IL-1 β e ha ridotto l'infiltrazione di cellule infiammatorie, dimostrando così l'effetto antinfiammatorio del PGZ. Il rilascio di PGZ dalla NNE è rapido in una fase iniziale e successivamente il rilascio è prolungato, per cui la NNE si è dimostrata un sistema efficace per il rilascio di PGZ nella pelle, con l'aumento dell'effetto antinfiammatorio. La nanoemulsione di PGZ presenta un comportamento che ne consente la somministrazione in forma spray o roll-on, in quanto ha un'elevata capacità di ritenzione e tollerabilità cutanea, favorendo così una lunga durata d'azione. La nanoemulsione di PGZ ha mostrato una grande efficacia in questo studio, mostrandosi promettente nel suo utilizzo per il trattamento della rosacea [33].

Il dapsona è un farmaco antinfiammatorio e antimicrobico utilizzato per il trattamento delle malattie infiammatorie della pelle, ma la sua bassa solubilità in acqua ne limita l'incorporazione nelle formulazioni topiche. Pertanto, alcuni autori hanno studiato l'influenza che la nanostruttura del vettore lipidico ha sulla resa cutanea del dapsona per il trattamento della rosacea. I carrier lipidici nanostrutturati (NLC) sono stati sviluppati con il metodo dell'emulsione/sonicazione, dove la fase acquosa è stata preparata mescolando una soluzione al 2% di diversi emulsionanti in acqua bidistillata e la fase oleosa (10% p/v) è stata preparata utilizzando diverse proporzioni di lipidi solidi e lipidi liquidi con lo 0,5% di lecitina come tensioattivo lipofilo e dapsona. La proporzione tra lipidi solidi e lipidi liquidi ha avuto un'influenza significativa sulle dimensioni delle particelle, poiché l'aumento di questo rapporto ha determinato una maggiore dimensione

delle particelle, ha influenzato la viscosità e ha influenzato l'incapsulamento del dapstone, poiché l'incorporazione del dapstone nella matrice lipidica dipende dall'incorporazione del lipide liquido nel lipide solido, in modo che vi sia un cambiamento nella disposizione dei cristalli per creare spazio per l'intrappolamento del farmaco. Pertanto, la maggiore efficienza di incapsulamento è stata ottenuta quando i NLC sono stati formulati con il 7,5% di Labrafac™Lipophile e il 2,5% di Precirol®ATO 5. La pelle ha una carica negativa, quindi la deposizione e la distribuzione del dapstone nella pelle sono maggiori quando la superficie dei NLC ha una carica positiva a causa dell'attrazione elettrostatica tra la carica negativa della pelle e la carica positiva del vettore lipidico. Inoltre, i NLC formulati con cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) come tensioattivo hanno mostrato un potenziale ζ leggermente positivo. Pertanto, la composizione finale dei NLC era 2,5% precirol ATO, 7,5% labrafac lipophile e 2% CTAB. Questa formulazione ha mostrato una distribuzione omogenea delle dimensioni delle particelle, senza aggregazione di particelle. Il rilascio *in vitro* di dapstone da NLC mostra un meccanismo bifasico in cui vi è un effetto in una fase iniziale come risultato del dapstone che rimane sulla superficie dei NLC e, successivamente, un rilascio sostenuto di dapstone dovuto all'affinità tra il dapstone e la matrice lipidica dei NLC, lasciando un farmaco incorporato in profondità nel nucleo lipidico in modo che il suo rilascio dai NLC sia prolungato. Gli NLC hanno mostrato un effetto occlusivo *in vitro* perché i lipidi solidi, che compongono la matrice lipidica, formano un film lipidico che impedisce la TEWL, migliorando così l'idratazione della pelle. Gli studi di permeazione *ex vivo* hanno confermato la formazione di questo film lipidico, che permette anche un'ulteriore penetrazione e diffusione del dapstone attraverso la pelle. D'altra parte, la penetrazione del farmaco nella pelle grazie a NLC è anche correlata al riarrangiamento dell'epidermide lipidica innescato dall'applicazione dei NLC a causa della miscibilità tra i lipidi dei NLC e i lipidi epidermici. La diffusione del farmaco dai NLC è anche correlata a una maggiore area superficiale del vettore lipidico, che aumenta l'area di contatto tra i NLC e la pelle; inoltre, le loro piccole dimensioni contribuiscono ad aumentare l'adesività tra i NLC e la pelle. Nel complesso, questi studi suggeriscono che l'applicazione topica di NCL di dapstone, che presenta un potenziale ζ leggermente caricato positivamente, mostra una maggiore efficacia nel trattamento della rosacea, in quanto ha ridotto la chemiotassi dei neutrofili e non ha provocato alcuna irritazione cutanea. Pertanto, gli NLC caricati positivamente rappresentano un promettente approccio terapeutico per la rosacea [13].

CONCLUSIONE

In questo lavoro di tesi è stata trattata la rosacea, è una malattia infiammatoria cronica della pelle del viso che si manifesta come una condizione infiammatoria con infiltrazione perivascolare, dilatazione dei vasi sanguigni, iperplasia delle ghiandole sebacee e disturbi delle strutture del tessuto connettivo causato da fibrosi.

Oltre al microbioma cutaneo, anche il microbiota intestinale sembra svolgere un ruolo importante nella fisiopatologia di questa patologia, infatti le malattie dell'intestino irritabile influiscono sul sistema immunitario dell'ospite in maniera significativa.

È una patologia molto diffusa, in Italia supera il 7% della popolazione adulta e raggiunge, nel Mondo, una prevalenza del 5,5%.

Non è semplice individuare la rosacea al primo tentativo perché molte volte si può confondere con un'altra patologia della pelle o, in altri casi, non viene diagnosticata perché i segni clinici sono blandi e non mettono in allarme il paziente che ci convive anche per tutta la vita.

Molte persone affette da rosacea vivono situazioni negative nei rapporti sociali e lavorativi, perché le manifestazioni fisiche di questa malattia, quali rossore, pustole e bruciore, portano a evitare i rapporti con altre persone. I pazienti devono assumere comportamenti preventivi per evitare di aggravare la situazione della loro pelle, evitando i fattori scatenanti, come l'esposizione solare che si è visto essere una possibile problematica correlata alla malattia, ma anche lo stress emotivo, il consumo di alcool e cibi piccanti.

È fondamentale scegliere prodotti cosmetici adeguati alla detersione più appropriata della pelle e, nello stesso tempo, averla pronta ad accogliere le sostanze funzionali e i principi attivi che verranno applicati successivamente. Il ruolo di un percorso cosmetologico può essere visto come un completamento essenziale per il trattamento della rosacea.

Le terapie, che, ad oggi, vengono prescritte ai pazienti, sono principalmente topiche e orali; una sinergia tra le due è sicuramente l'approccio più seguito da molti dermatologi, infatti, si deve sottolineare che di solito una combinazione di vari trattamenti è più efficace e porta a risultati soddisfacenti con un risultato duraturo.

La terapia farmacologica e l'utilizzo dei prodotti cosmetici coadiuvanti, detergenti e idratanti, portano al controllo della patologia: si ottiene un effetto anti-infiammatorio, il rafforzamento dei vasi sanguigni e la regolazione della loro permeabilità.

Un approccio innovativo nella rosacea è rappresentato dalle nanoparticelle.

Le nanoparticelle con incorporato l'acido azelaico permettono un rilascio prolungato del principio attivo e una riduzione dei sintomi, o le nanoemulsioni di pioglitazone sembra che arrestino il processo infiammatorio, mentre le nanoparticelle solide lipidiche sono impiegate come vettori per veicolare potenti antiossidanti sulla pelle, ovvero resveratrolo, vitamina E ed epigallocatechina gallato.

Inoltre, sono state preparate nanovesicole caricate con tretinoina per il trattamento della rosacea: tutti i nanocarrier promuovono la deposizione del farmaco nello strato corneo con una ridotta permeazione nella circolazione sistemica, ideale per le formulazioni destinate ad agire sulla rosacea.

Le nanoparticelle sono risultate promettenti per il trattamento della rosacea.

Fin da giovani è importante prendersi cura della cute, utilizzando cosmetici appropriati alla propria tipologia di pelle, in modo da evitare l'insorgenza della rosacea, ma anche di diverse altre patologie cutanee, che possono ostacolare le relazioni sociali.

BIBLIOGRAFIA

1. Hala Daou, Michela Paradiso, Kerry Hennessy, Lucia Seminario-Vidal, *Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review*, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021, 11, 1-12
2. Cassidy Nguyen, Guilherme Kuceki, Michael Birdsall, Dev Ram Sahni, Vikram Nath Sahni, Christopher M Hull, *Rosacea: practical guidance and challenges for clinical management*, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2014;17 175-190
3. Anna Chiara Fostini, Giampiero Girolomoni, *Rosacea*, *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*, 2015; 4:55-58
4. Hei Sung Kim, *Microbiota in Rosacea*, *American Journal of Clinical Dermatology*, 2020, 21 (Suppl 1): s25-s35
5. Fang-Ying Wang, Ching-Chi Chi, *Rosacea, Germs, and Bowels: A Review on Gastrointestinal Comorbidities and Gut-Skin Axis of Rosacea*, *Adv Ther*, 2021, 38:1415-1424
6. Jacquelyn Levin, Do, Richard Miller, Do, *A guide to the ingredients and potential benefits of over-the-counter cleansers and moisturizers for rosacea patients*, *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, Agosto 2011, 4, (8): 31-49
7. Jonette E.Keri, *Rosacea*, MD,PhD, *Manuale MSD*, University of Miami, Miller School of Medicine, Febbraio 2022
8. Tanya M.Barnes, Dalibor Mijaljica, Joshua P. Townley, Fabrizio Spada, Ian P.Harrison, *Vehicles for Drug Delivery and Cosmetic Moisturizers: Review and Comparison*, *Pharmaceutics*. 2021, 13: 2-18
9. Michaels AS, Chandrasekaran SK, Shaw JW. *Drug permeation through human skin: theory and in vitro experimental measurement*. *AIChE* 1975; 21: 985-96.
10. D.I.J. Morrow, P.A. McCarron, A.D. Woolfson and R.F. Donnelly, *Innovative Strategies for Enhancing Topical and Transdermal Drug Delivery*, *The Open Drug Delivery Journal*, 2007, 1: 36-59
11. Steven R. Feldman, MD, PhD; William W. Huang, MD, MPH; and Tu T. Huynh, PhD, *Current Drug Therapies for Rosacea: A Chronic Vascular and Inflammatory Skin Disease*, *Journal of Managed Care Pharmacy* June 2014 Vol. 20, No. 6
12. Lisa E Maier, *Rosacea: advances in understanding pathogenesis and treatment*, *Clinical Investigation* (2011) 1(5), 739–755
13. Ana Cláudia Paiva-Santos, Tatiana Gonçalves, Diana Peixoto, Patrícia C. Pires, K. Velsankar, Niraj Kumar Jha, Vivek P. Chavda, Imran Shair Mohammad, Letícia Caramori Cefali, Priscila Gava Mazzola, Filipa Mascarenhas-Melo, and Francisco Veiga, *Rosacea Topical Treatment and Care: From Traditional to New Drug Delivery Systems*, *Molecular Pharmaceutics* 2023, 20, 3804–3828
14. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K, Preda V. *Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea*. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):49–52.
15. Utas S, Ozbakir O, Turasan A, Utas C. *Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea*, *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(3):433–5.
16. Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. *Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):759–64.

17. Gravina A, Federico A, Ruocco E, et al. *Helicobacter pylori* infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United Eur Gastroenterol J.* 2015; 3:17–24.
18. Madhvapathy, S. R.; Wang, H.; Zhang, M.; Lee, J.Y.; Park, J.B.; Jang, H.; Xie, Z.; Cao, J.; Avila, R.; Wei, C.; D'Angelo, V.; Zhu, J.; Chung, H.U.; Coughling, S.; Patel, M.; Winograd, J.Lim.; Banks, A.; Xu, S.; Huang, Y.; Rogers, J.A., *Reliable, low-cost, fully integrated hydration sensors for monitoring and diagnosis of inflammatory skin diseases in any environment*, *Sci.Adv.* 2020,6 (49), eabd7146
19. Hanlin Zhang, Keyun Tang, Yuchen Wang, Rouyu Fang, Qiuning Sun, *Rosacea Treatment: Review and Update*, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021, 11:13-24
20. Joachim Kresken, Ursula Kindl, Walter Wigger-Alberti, Benjamin M. Clanner-Engelshofen Markus Reinholz *Dermocosmetics for Use in Rosacea: Guideline of the Society for Dermopharmacy Skin Pharmacol Physiol* (2018) 31 (3): 147–154.
21. Subramanyan K. *Role of mild cleansing in the management of patient skin.* *Dermatol Ther.* 2004;17:26–34.
22. Draelos ZD. *The effect of Cetaphil Gentle Skin Cleanser on the skin barrier of patients with rosacea, Cuta.* 2006;77(4):27–33
23. Tang, J.; He, H.; Wan, R.; Yang, Q.; Luo, H.; Li, L.; Xiong, L *Cellulose Nanocrystals for Skin Barrier Protection by Preparing a Versatile Foundation Liquid, ACS Omega* 2021, 6 (4), 2906-2915.
24. Dall'Oglio, F.; Tedeschi, A.; Lacarrubba, F.; Fabbrocini, G.; Skroza, N.; Chiodini, P.; Micali, G. *A novel azelaic acid formulation for the topical treatment of inflammatory rosacea: A multicentre, prospective clinical trial, J. Cosmet Dermatol* 2021, 20 (S1), 28-31
25. Tyring, S.; Solomon, J. A.; Staedtler, G.; Lott, J. P.; Nkulikiyinka, R.; Shakery, K. *Patient-Reported Outcomes of Azelaic Acid Foam 15% for Patients With Papulopustular Rosacea: Secondary Efficacy Results From a Randomized, Controlled, Double-blind, Phase 3 Trial.* *Cutis* 2016, 98 (4), 269-275.
26. Al Mokadem, S. M.; Ibrahim, A.-S. M.; El Sayed, A. M. *Efficacy of Topical Timolol 0.5% in the Treatment of Acne and Rosacea: A Multicentric Study, J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2021, 13 (3), 22-27.
27. Ebneyamin, E.; Mansouri, P.; Rajabi, M.; Qomi, M.; Asgharian, R.; Azizian, Z. *The efficacy and safety of permethrin 2.5% with tea tree oil gel on rosacea treatment: A double-blind, controlled clinical trial, J. Cosmet Dermatol* 2020, 19 (6), 1426-1431.
28. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M et al. *Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea, journal of cosmetic dermatology* 56(5), 791–802 (2007).
29. Del Rosso JQ, Bruce S, Jarratt M, Menter A, Staedtler G. *Efficacy of topical azelaic acid (AzA) gel 15% plus oral doxycycline 40 mg versus metronidazole gel 1% plus oral doxycycline 40 mg in mild-to-moderate papulopustular rosacea, J. Drugs Dermatol.* 2010 Jun;9(6):607-13
30. Magdalena Raszewska-Famielec, Jolanta Flieger, *Nanoparticles for topical application in the treatment of skin dysfunctions-an overview of dermo-cosmetic and dermatological Products*, *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23

31. Tomic, I.; Juretic, M.; Jug, M.; Pepic, I.; Cetina Cizmek, B.; Filipovic-Grcic, J. *Preparation of in situ hydrogels loaded with azelaic acid nanocrystals and their dermal application performance study*, *Int. J. Pharm.* 2019, *563*, 249-258
32. Radwan-Pragłowska, J.; Janus, L.; Piatkowski, M.; Sierakowska, A.; Matysek, D. *ZnO nanorods functionalized with chitosan hydrogels crosslinked with azelaic acid for transdermal drug delivery*, *Colloids Surf. B Biointerfaces* 2020, *194*, 111170.
33. Espinoza, L. C.; Silva-Abreu, M.; Calpena, A. C.; RodriguezLagunas, M. J.; Fabrega, M. J.; Garduno-Ramirez, M. L.; Clares, B. *Nanoemulsion strategy of pioglitazone for the treatment of skin inflammatory diseases*, *Nanomedicina* 2019, *19*, 115-125.

SITOGRAFIA

- A- *Rosacea. In Italia oltre tre milioni le persone colpite. I consigli degli esperti al CongressoSIDeMaST*, https://www.quotidianosanita.it/scienzaefarmaci/articolo.php?articolo_id=27507, 23 Aprile 2015
- B- *Laser a colorante pulsato e luce pulsata intensa configurati con diverse bande di lunghezza d'onda nel miglioramento della rosacea eritematosa teleangectasica*, <https://ichgcp.net/it/clinical-trials-registry/NCT05360251>, 30 Aprile 2022

ELENCO ABBREVIAZIONI

AFM microscopia a forza atomica
AMP antimicrobico peptide
AZA acido azelaico
CMC concentrazione micellare critica
CNC nanocristalli di canapa e cellulosa
DAC dermatite allergica da contatto
DHA acido docosaesanoico
EPA acido eicosapentaenoico
ETR rosacea eritematosa teleangectasica
HP helicobacter pylori
IBD malattia da infiammazione intestinale
IBS sindrome dell'intestino irritabile
IGA Investigatos Global Assesment
IPL terapia a luce pulsata intensa
MMP metallo proteinasi della matrice
MTZ metronidazolo
NLC vettori lipidici nanostrutturati
NMF fattore di idratazione naturale
NNE nanoemulsioni
NP nanoparticelle
NRS National Rosacea Society
PCA acido pyrrolidone carbossilico
PG pioglitazone
PLA acido polilattico
PPR rosacea papulopustolosa
ROSCO Comitato Globale Rosacea Consensus
ROS reattivi dell'ossigeno
SC sottocute-sottocutanea
SIBO crescita batterica eccessiva dell'intestino tenue
SLN nanoparticelle solide lipidiche
SLS sodio laurilsolfato
STM microscopio a scansione a effetto tunnel
TDDS sistemi di somministrazione transdermica di farmaci
TEWL perdita transepidermica di acqua
TLR recettori toll like
TNF fattore di necrosi tumorale
TTO olio di tea tree
VEGF fattore di crescita vascolare endoteliale

RINGRAZIAMENTI

A conclusione di questo mio percorso, colgo l'occasione per ringraziare alcune persone che mi hanno incoraggiato e supportato in questi anni di università.

Ringrazio la mia relattrice, la Prof.ssa Silvia Morel, per l'opportunità datami e la sua immensa disponibilità e gentilezza, per avermi guidata in questo percorso di tesi, sperando di aver soddisfatto le sue aspettative.

Ringrazio infinitamente i miei genitori che mi hanno sostenuto in ogni mia decisione durante il mio percorso di studi, per l'amore che mi hanno donato e per l'appoggio dimostratomi.

A mia madre, la mia confidente, grazie perché mi hai insegnato che nella vita si deve sempre sognare.

A mio padre, la mia roccia, grazie perchè mi ha trasmesso la perseveranza di non mollare mai.

A voi due devo tutto e questo mio traguardo è anche vostro.

Ringrazio il mio fidanzato Gianmarco, per essermi sempre stato accanto, per avermi incoraggiato a non mollare quando pensavo di non farcela più, per aver sopportato i miei lunghi silenzi e momenti di sconforto. Il tuo amore e i tuoi consigli hanno reso questo traguardo meno faticoso.

Ringrazio i miei nonni Nicola e Rosetta per l'amore che mi hanno donato e per aver sempre creduto in me.

Ringrazio mia zia Filomena sempre pronta ad ascoltarmi ogni volta che ne avevo bisogno e grazie per aver gioito con me ad ogni esame superato.

Ringrazio mia cugina Ylenia, la sorella che non ho mai avuto, nonostante i tuoi mille impegni hai sempre saputo spronarmi e regalarmi parole d'amore e incoraggiamento, sei sempre stata pronta ad abbracciarmi nei momenti in cui le delusioni mi buttavano a terra.

Ringrazio le mie amiche Sharon, Camilla e Alessia, le amiche di una vita, grazie a voi che in questi anni avete sopportato le mie ansie e le mie paure. Grazie perché con voi ho condiviso momenti di totale spensieratezza che mi hanno aiutato, siete state sempre pronte a regalarmi una risata.

Ringrazio Matteo, un amico che nonostante gli imprevisti di tutti i giorni, i miei "non posso uscire perché devo studiare", mi è restato accanto ad aspettarmi ogni volta. Grazie perché mi sei sempre stato vicino in ogni occasione.

Ringrazio Noemi, ti ho conosciuta qui tra queste mura, ma il legame che si è creato non è di semplici compagne universitarie, non dimenticherò mai le giornate e nottate passate a studiare, grazie per il tuo aiuto perché è stato fondamentale.

Ringrazio tutta la Famiglia Colombini, in particolare Giuliano, il mio tutor, grazie perché mi hai insegnato il lavoro di una farmacista e ancora oggi sei sempre pronto a indirizzarmi nella strada giusta e Adriana, grazie perché mi hai aperto le porte del tuo mondo, la cosmetica, e mi hai fatto innamorare. Grazie per la passione e i consigli che mi insegni ogni giorno.

Un ringraziamento finale va a me stessa, perché con sacrificio e tenacia sono arrivata alla fine di questo percorso e nonostante gli ostacoli incontrati posso dire di avercela fatta.