Dipartimento di Scienze della Vita

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Farmacia

Valutazione Dermocosmetica Avanzata del Distretto Perioculare e Protezione dal Digital Aging

Primo Relatore

Prof.ssa Cecilia BARALDI

Secondo Relatore

Dott. Andrea RIGHETTI

Tesi compilativa

di Laurea Magistrale in Farmacia di:

Matteo MOLINELLI

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

1. **INTRODUZIONE E SCOPO DELLA TESI**……5
2. **FISIOPATOLOGIA DEL DISTRETTO PERIOCULARE, INVECCHIAMENTO DIGITALE E CRONOBIOLOGIA**……7
   - **2.1** Peculiarità Istologiche ed Emodinamiche dell'Area Perioculare……8
   - **2.2** Eziopatogenesi Clinica di Borse ed Occhiaie……11
   - **2.3** Invecchiamento Digitale: Meccanismi di Danno da Luce Blu (HEV)……18
   - **2.4** La Via Molecolare Opsina-3 (OPN3) nella Melanogenesi da Luce Blu……23
   - **2.5** Alterazioni della Sincronizzazione Circadiana e Diagnosi Differenziale Clinica……25
3. **ANALISI FORMULATIVA, CHIMICA DEI PRINCIPI ATTIVI E SINERGIA BIOTECNOLOGICA**……29
   - **3.1** Analisi dell'INCI e Funzione degli Eccipienti Formulativi……31
     - **3.1.1** Frazione Lipidica ed Emollienti Dermo-Affini……32
     - **3.1.2** Principi Attivi Biotecnologici e Biorivitalizzanti……35
     - **3.1.3** Sinergia antiossidante compartimentata: Sodium Ascorbyl Phosphate e Tocopheryl Acetate……48
4. **Disegno dello Studio Clinico, Protocollo Sperimentale e Adempimenti Etici**……52
   - **4.1** Criteri di Selezione del Campione di Volontari……53
   - **4.2** Modalità di Somministrazione del Trattamento Cosmetico……55
   - **4.3** Conformità alle Normative Etiche e GDPR 679/2016……57
   - **4.4** Cronoprogramma Rilevazioni e Timeline di Monitoraggio……60
5. **Metodologie Diagnostiche e Strumentazione Biofisica Cutanea**……64

5.1 Descrizione dei Sistemi Diagnostici Impiegati……64

5.2 Parametri Biofisici Analizzati e Principi di Misurazione……67

6. Parte sperimentale……71

6.1 I Soggetti dello Studio……71

6.2 Sede di Esecuzione dei Test……73

6.3 Periodo di Trattamento……74

6.4 Interpretazione dei Risultati Ottenuti……74

7. Conclusioni……80

Appendice – Tabelle Valori Registrati……81

8. Bibliografia e Sitografia……87

1. INTRODUZIONE E SCOPO DELLA TESI

L’area del contorno occhi rappresenta una nicchia anatomica e fisiologica di straordinaria complessità nell'ambito della dermatologia e della cosmetologia applicata. Caratterizzata da una spiccata vulnerabilità strutturale, la cute perioculare presenta uno spessore dermico ed epidermico estremamente ridotto — inferiore a 0,5 mm rispetto agli 1,5–2,0 mm riscontrabili in altre regioni del volto — che la rende quasi traslucida e particolarmente permeabile [1, 2]. A tale caratteristica si associano una fisiologica scarsità di ghiandole sebacee e di annessi piliferi, una conseguente carenza del film idrolipidico naturale e un valore costantemente elevato di perdita d’acqua transepidermica (Transepidermal Water Loss, TEWL). Questa fragilità intrinseca predispone il distretto perioculare a fenomeni ricorrenti di disidratazione profonda, desquamazione e perdita precoce di turgore e plasticità. Dal punto di vista biomeccanico ed emodinamico, la regione infraorbitale è sottoposta a un regime di sollecitazione ininterrotto guidato dagli oltre 10.000 ammiccamenti giornalieri involontari e dalle continue micro-contrazioni della muscolatura mimica facciale [3]. Tale cinematica accelera la destrutturazione della matrice extracellulare, favorendo la comparsa di rughe dinamiche e solchi d'espressione. Parallelamente, una rete microvascolare superficiale a parete sottile, unita a un drenaggio linfatico lento e ad alta resistenza idrodinamica, predispone l'area a fenomeni di stasi microcircolatoria. Tale stasi è responsabile dello stravaso eritrocitario con deposizione di pigmenti emosiderinici (alla base delle occhiaie vascolari) e del ristagno di liquidi interstiziali che sfocia nella formazione di edemi palpebrali e borse infraorbitali [4]. In questo quadro di spiccata fragilità endogena, le aggressioni dell'esposoma cutaneo contemporaneo agiscono con gravità amplificata [5]. Oltre all'azione nota delle radiazioni ultraviolette (UVA e UVB), ha assunto un ruolo di primario impatto clinico e cosmetologico l'esposizione cronica alle sorgenti artificiali di luce visibile ad alta energia (High-Energy Visible light, HEV, compresa tra 400 e 500 nm), comunemente nota come "luce blu". Proveniente sia dall'illuminazione a LED che dall'uso prolungato di schermi di dispositivi digitali (smartphone, tablet, computer), la radiazione HEV possiede una capacità di penetrazione tissutale superiore a quella dei raggi UV, riuscendo a raggiungere il derma reticolare profondo [6, 7]. I meccanismi molecolari del cosiddetto Digital Aging si esplicano attraverso la fotosensibilizzazione di cromofori endogeni (flavine, porfirine) e la

conseguente generazione massiva di specie reattive dell'ossigeno (ROS) [8, 9]. Lo stress ossidativo induce una selettiva genotossicità a carico del DNA mitocondriale (mtDNA) nei fibroblasti dermici, compromettendo la sintesi di ATP e innescando l'attivazione delle metalloproteinasi della matrice (MMP-1, MMP-9), enzimi deputati alla proteolisi del collagene di tipo I e dell'elastina [7, 8]. A ciò si aggiungono la stimolazione della melanogenesi persistente mediata dal fotorecettore non visivo Opsina-3 (OPN3) [10] e la perturbazione della ritmicità circadiana cutanea periferica (soppressione dei geni orologio PER1 e PER3), che inibisce i fisiologici processi notturni di riparazione di barriera [11]. Lo studio affrontato in questa tesi ha lo scopo di rispondere a questa complessa multifattorialità eziopatogenetica attraverso una ricerca dermocosmetica che ha utilizzato una formulazione capace di integrare derivati vitaminici stabili antiossidanti (come il Sodium Ascorbyl Phosphate e il Tocopheryl Acetate), a fitocomplessi vasoprotettivi, anti-glicazione e decongestionanti (mirtillo, tè verde) coinvolgendo un campione di 23 donne di età compresa tra i 42 e i 65 anni che si sono impegnate ad applicare un protocollo cosmetico per 12 settimane. È stata analizzata costantemente la zona contorno occhi e monitorata con apposite strumentazioni in modo da registrare il miglioramento della zona perioculare in risposta al trattamento. Il primo monitoraggio è stato eseguito sul contorno occhi senza applicare il prodotto, successivamente le misurazioni sono state effettuate a cadenza settimanale per riscontrare l’azione della formulazione cosmetica nell’utilizzo giornaliero. L’impiego del prodotto rappresenta un supporto importante nel trattamento del processo fisiologico dell’invecchiamento cutaneo ma è anche la chiave per la risoluzione di problematiche e macchie cutanee legate al digital aging.

2. Fisiopatologia del Distretto Perioculare, Invecchiamento Digitale e Cronobiologia

Il distretto perioculare costituisce una sede anatomica particolarmente vulnerabile, poiché la cute presenta ridotto spessore, limitata componente lipidica e una barriera cutanea meno efficace rispetto ad altre aree del volto (Figura 1). Ne deriva una maggiore predisposizione alla perdita d'acqua transepidermica, alla disidratazione superficiale e alla sensibilità verso agenti irritanti. La contrazione ripetuta del muscolo orbicolare dell'occhio contribuisce alla formazione delle rughe dinamiche, mentre la conformazione del tessuto sottocutaneo, la lassità dei setti e la stasi del microcircolo possono favorire borse ed edema palpebrale [12]. Le occhiaie richiedono una diagnosi differenziale, poiché possono dipendere da trasparenza vascolare, accumulo melaninico, ombreggiatura anatomica o combinazioni di tali fattori [2, 4]. La valutazione clinica deve quindi integrare osservazione morfologica e misurazioni biofisiche. A queste condizioni si aggiunge l'esposizione prolungata alla luce visibile ad alta energia, proveniente sia dall'ambiente sia dagli schermi digitali e dai sistemi di illuminazione a LED. L'ipotesi patogenetica considera l'aumento delle specie reattive dell'ossigeno, l'attivazione delle metalloproteinasi della matrice e la conseguente alterazione delle fibre dermiche [8]; sono state inoltre studiate la stimolazione della melanogenesi mediata da Opsina-3 [10] e le possibili interferenze con la ritmicità circadiana cutanea [11]. Tali meccanismi non devono essere presentati come equivalenti a quelli della radiazione ultravioletta, poiché differiscono per spettro, dose e modalità di esposizione [7]. Nel quadro della cronobiologia, la barriera epidermica, il metabolismo cellulare e i processi riparativi seguono oscillazioni temporali: la loro perturbazione può rendere più complessa la risposta del distretto perioculare [13].

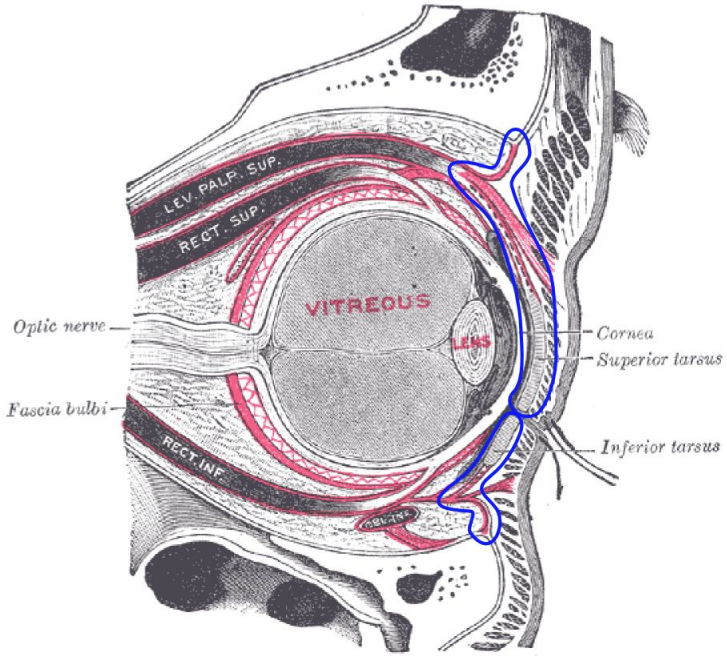


Figura 1: Sezione sagittale dell'occhio destro e dell'orbita: palpebre superiore e inferiore con i rispettivi tarsi, muscoli, grasso orbitario e, evidenziate in blu, le strutture del setto orbitario. Fonte: Häggström M. [14], immagine di pubblico dominio derivata da Gray H., *Anatomy of the Human Body*, 1918 [15].

2.1 Peculiarità Istologiche ed Emodinamiche dell'Area Perioculare

Il distretto perioculare comprende le regioni cutanee localizzate in prossimità delle palpebre superiori e inferiori, dell'angolo mediale e laterale dell'occhio e dell'area immediatamente circostante. Dal punto di vista anatomico e funzionale, tale distretto rappresenta una delle aree cutanee più delicate del volto. La sua particolare vulnerabilità è determinata dalla combinazione di caratteristiche istologiche, meccaniche, vascolari e linfatiche che lo rendono maggiormente esposto alla disidratazione, all'irritazione e alla comparsa di alterazioni estetiche quali rughe, edema, borse e discromie. La cute palpebrale presenta uno spessore ridotto rispetto a quello osservabile in molte altre regioni corporee [1]. Tale caratteristica riguarda sia l'epidermide sia il derma e determina una minore capacità di opporsi agli stimoli esterni e alle variazioni dell'ambiente. L'epidermide è costituita da un numero relativamente

limitato di strati cellulari e presenta uno strato corneo sottile, la cui funzione principale consiste nel limitare la perdita d'acqua e proteggere i tessuti sottostanti. La ridotta compattezza della barriera cutanea può favorire un aumento della perdita d'acqua transepidermica, indicata con l'acronimo (TEWL, transepidermal water loss), soprattutto in presenza di freddo, vento, bassa umidità ambientale o utilizzo di detergenti aggressivi [16]. Anche il derma perioculare presenta caratteristiche peculiari. La componente dermica contiene fibre di collagene ed elastina, responsabili rispettivamente della resistenza e della capacità di recupero elastico della cute. Tuttavia, la relativa esiguità dello spessore dermico e la progressiva modificazione della matrice extracellulare possono rendere più evidenti i segni dell'invecchiamento. Con il passare del tempo, la riduzione della sintesi di collagene, l'alterazione delle fibre elastiche e l'aumento dei processi ossidativi contribuiscono alla perdita di elasticità e alla formazione di pieghe cutanee [5]. Nell'area perioculare tali fenomeni sono ulteriormente accentuati dalla continua attività dei muscoli mimici, in particolare del muscolo orbicolare dell'occhio. La presenza di ghiandole sebacee è generalmente meno significativa rispetto ad altre aree del volto. Ne consegue una produzione lipidica superficiale più contenuta e una minore capacità di contribuire alla formazione del film idrolipidico. Quest'ultimo svolge un ruolo importante nel mantenimento dell'idratazione, nella protezione dagli agenti irritanti e nella stabilità della superficie cutanea. La sua relativa insufficienza può quindi favorire secchezza, desquamazione, sensazione di tensione e maggiore reattività ai prodotti cosmetici. Per questo motivo, le formulazioni destinate al contorno occhi devono essere sottoposte a un'attenta valutazione della tollerabilità, con particolare attenzione alla presenza di sostanze potenzialmente irritanti o sensibilizzanti. Un ulteriore elemento distintivo è rappresentato dalla limitata presenza di tessuto sottocutaneo in alcune porzioni palpebrali e dalla particolare organizzazione dei tessuti molli. La cute, il muscolo orbicolare, i setti connettivali e il tessuto adiposo orbitario sono strutture strettamente interconnesse. La modificazione del tono cutaneo e dei tessuti di sostegno può determinare una maggiore evidenza delle pieghe e delle depressioni anatomiche. Nella palpebra inferiore, inoltre, la protrusione del grasso orbitario e la lassità dei setti possono contribuire alla formazione delle cosiddette borse palpebrali, che devono essere distinte dall'edema transitorio di origine prevalentemente fluida [12]. Dal punto di vista emodinamico, l'area perioculare è caratterizzata da una rete vascolare superficiale

particolarmente articolata. I vasi sanguigni di piccolo calibro si distribuiscono nel derma e nei tessuti sottostanti, garantendo l'apporto di ossigeno e nutrienti e contribuendo alla regolazione della temperatura locale. Poiché la cute è sottile, la componente vascolare può risultare più facilmente visibile in superficie. Questo fenomeno è particolarmente evidente nei soggetti con fototipo chiaro o con ridotto spessore cutaneo e può contribuire alla comparsa di occhiaie di tipo vascolare [2]. La colorazione scura dell'area perioculare può derivare, infatti, dalla combinazione di più fattori. La trasparenza della cute può rendere visibili i vasi sanguigni sottostanti, mentre la stasi venosa o il rallentamento del microcircolo possono accentuare la tonalità bluastra o violacea. A ciò possono aggiungersi l'accumulo di pigmento melanico, l'iperpigmentazione post-infiammatoria e l'ombreggiatura determinata dalla conformazione anatomica del volto. La valutazione delle occhiaie deve pertanto essere differenziale e non può essere ricondotta automaticamente a una singola causa [4]. Anche il sistema linfatico riveste un ruolo centrale nella fisiologia perioculare. Il drenaggio linfatico contribuisce alla rimozione dei liquidi interstiziali e dei prodotti del metabolismo cellulare. La particolare disposizione dei tessuti, la ridotta presenza di strutture di sostegno e la delicatezza dei canali linfatici rendono l'area sensibile alle variazioni della pressione interstiziale. Durante il riposo notturno, in condizioni di affaticamento o in presenza di alterazioni del drenaggio, può verificarsi un accumulo di liquidi che si manifesta con edema palpebrale, generalmente più evidente al risveglio. In conclusione, le peculiarità istologiche ed emodinamiche dell'area perioculare spiegano la sua maggiore predisposizione alla disidratazione, alla perdita di elasticità, alla visibilità della rete vascolare e alla formazione di edema e discromie. La valutazione cosmetica di questo distretto deve quindi integrare l'osservazione clinica con metodiche strumentali non invasive, quali corneometria, valutazione dell'elasticità, analisi dell'immagine e rilevazione dei parametri cromatici [17]. Questa impostazione consente di collegare le caratteristiche anatomiche della zona ai risultati ottenuti nel successivo studio sperimentale e di interpretare in modo più corretto l'efficacia del trattamento cosmetico esaminato.

2.2 Eziopatogenesi Clinica di Borse ed Occhiaie

Le borse e le occhiaie rappresentano alterazioni estetico-funzionali molto comuni del distretto perioculare. Sebbene siano frequentemente considerate manifestazioni dell'invecchiamento cutaneo, la loro comparsa è il risultato dell'interazione di numerosi fattori anatomici, vascolari, pigmentari, ambientali e comportamentali [2, 4]. La valutazione clinica deve pertanto distinguere le diverse forme di alterazione, evitando di ricondurre ogni discromia o tumefazione a un'unica causa.

Borse palpebrali

Le borse palpebrali consistono in una protrusione o in un aumento di volume dei tessuti localizzati prevalentemente nella regione palpebrale inferiore (Figura 2). La loro eziopatogenesi può essere ricondotta a tre principali meccanismi [12]:

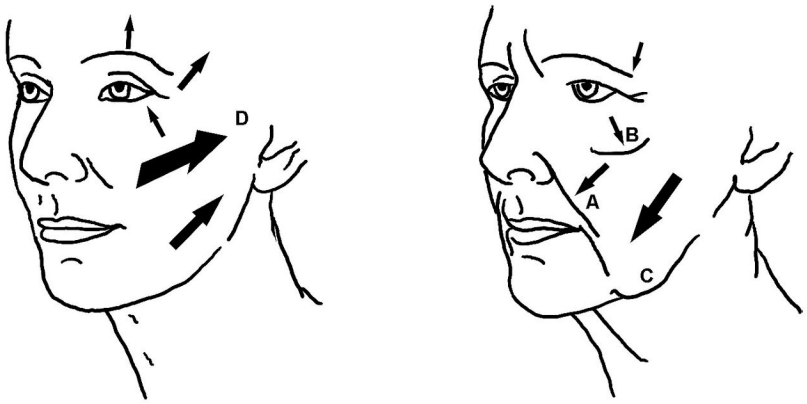


Figura 2: Modificazioni del volto con l'invecchiamento: (A) accentuazione del solco naso-labiale; (B) aumento della distanza tra margine ciliare e punto più inferiore del muscolo orbicolare per riduzione del tono della palpebra inferiore; (C) ptosi del platisma; (D) effetto atteso di un lifting. Fonte: GBdeZeeuw, Wikimedia Commons, 2012 [18], licenza CC BY-SA 3.0.

1. Erniazione e protrusione del grasso orbitario (*Pseudoerniazione adiposa*)

Fisiopatologia: Il bulbo oculare è circondato da cuscinetti di grasso con funzione ammortizzante (compartimenti mediale, centrale e laterale). In condizioni fisiologiche, questo grasso è mantenuto all'interno della cavità orbitaria dal **setto orbitale**, una fascia connettivale sottile.

Effetto: Con il naturale processo di invecchiamento o per predisposizione genetica, il setto orbitale si rilascia e perde la sua integrità tensile. Di conseguenza, il grasso orbitario spinge in avanti (*protrude*), creando la tipica sporgenza convessa visibile dall'esterno.

2. Lassità dei tessuti muscolo-cutanei e delle strutture di supporto

Fisiopatologia: Riguarda il progressivo cedimento strutturale degli strati superficiali e profondi della palpebra. Nel derma si verifica una riduzione e riorganizzazione delle fibre di collagene ed elastina. Parallelamente, il **muscolo orbicolare dell'occhio** (*m. orbicularis oculi*) e i legamenti di ancoraggio perioculari (come il legamento del solco lacrimale e i tendini cantali) perdono tono ed elasticità [12].

Effetto: La cute palpebrale, estremamente sottile (circa 0,5 mm), perde la capacità di contenimento superficiale, accentuando la visibilità dei tessuti sottostanti e favorendo la ptosi della piega palpebrale.

3. Ristagno di liquidi e alterazione del drenaggio (*Edema periorbitale*)

Fisiopatologia: La regione infraorbitaria presenta un circolo ematico e linfatico particolarmente delicato. Fattori quali infiammazioni locali, stasi microcircolatoria, sbalzi ormonali, diete ricche di sodio o la posizione declive assunta durante il sonno ostacolano il corretto drenaggio linfatico.

Effetto: Il liquido interstiziale si accumula nei tessuti molli della palpebra formando un edema. Questo meccanismo può agire da solo (borse edematose/transitorie) oppure sovrapporsi alla protrusione adiposa, fluttuando in volume nell'arco della giornata (solitamente più marcato al risveglio). Con l’età si verifica una diminuzione della compattezza dermica, accompagnata da modificazioni delle fibre collagene ed elastiche. La

perdita di sostegno dei tessuti può accentuare il contrasto tra la palpebra inferiore e la regione infraorbitale, rendendo più evidente il solco naso-giugale. Anche fattori costituzionali, predisposizione genetica, stanchezza, pianto, consumo eccessivo di sale, allergie e alterazioni del ritmo sonno-veglia possono contribuire alla formazione o all'accentuazione dell'edema perioculare. È importante distinguere l'edema funzionale e reversibile dalla protrusione adiposa strutturale. Nel primo caso il gonfiore può ridursi durante la giornata o dopo il riposo; nel secondo, invece, la componente anatomica tende a essere più stabile e meno responsiva ai soli trattamenti cosmetici.

Diagnosi Differenziale della Regione Perioculare

La valutazione clinica della regione infraorbitale richiede un approccio sistematico basato sull'anamnesi, l'ispezione visiva, manovre semeiotiche manuali e supporto strumentale [2]. La diagnosi differenziale deve articolarsi su quattro livelli principali:

Borse Adipose (Strutturali) vs. Borse Edematose (Funzionali)

La distinzione tra la vera protrusione adiposa e l'edema perioculare è cruciale per definire le aspettative di efficacia del trattamento cosmetico; i principali criteri distintivi sono riassunti nella Tabella 1.

- **Test di Digitopressione Bulbare (Test di Retropulsione):**
    - *Esecuzione:* Si applica una delicata pressione sul bulbo oculare a palpebra chiusa.
    - *Borsa Adiposa:* La pressione sul bulbo spinge il grasso retrosettale in avanti, accentuando visibilmente la sporgenza della borsa.
    - *Borsa Edematosa:* La manovra non modifica significativamente il volume della protrusione.
- **Variabilità Diurna e Posturale:**
    - *Borsa Edematosa:* Presenta marcata fluttuazione; è tipicamente più accentuata al risveglio (a causa del decubito prolungato e del ridotto drenaggio linfatico notturno) e tende a ridursi durante la giornata con la stazione eretta e il movimento mimico.

- *Borsa Adiposa:* Il volume rimane pressoché costante nell'arco delle 24 ore e non risente della posizione del corpo.

- **Consistenza alla Palpazione:**
  - L'edema presenta una consistenza morbida, talvolta declive o impastata (segno della fovea lievemente positivo in caso di edema importante). La protrusione adiposa presenta una consistenza lobulata e idroelastica.

Criterio	Borsa adiposa (strutturale)	Borsa edematosa (funzionale)
Test di digitopressione bulbare (retropulsione)	La pressione sul bulbo accentua la sporgenza (il grasso retrosettale viene spinto in avanti)	Volume della protrusione sostanzialmente invariato
Variabilità diurna	Volume pressoché costante nelle 24 ore	Marcata fluttuazione: massima al risveglio, si riduce nel corso della giornata
Variabilità posturale	Non influenzata dalla posizione del corpo	Ridotta con la stazione eretta e il movimento mimico
Consistenza alla palpazione	Lobulata, idroelastica	Morbida, talvolta declive o impastata (fovea lievemente positiva se l'edema è importante)
Meccanismo prevalente	Rilassamento del setto orbitale, pseudoerniazione del grasso orbitario	Ristagno di liquidi interstiziali, rallentamento del drenaggio linfatico
Risposta al trattamento cosmetico	Bassa: componente anatomica stabile	Buona: attivi drenanti, decongestionanti e vasoprotettori

Tabella 1: Criteri di diagnosi differenziale tra borse palpebrali adipose (strutturali) ed edematose (funzionali). Elaborazione dell'autore sulla base di [2, 12].

OCCHIAIE



Figura 3: Iperpigmentazione periorbitale (occhiaie) di grado 3. Fonte: Sheth et al. [19], immagine disponibile su Wikimedia Commons con licenza CC BY-SA 3.0.

Le occhiaie costituiscono una alterazione cromatica della regione perioculare inferiore e possono presentarsi con tonalità bluastre, violacee, brunastre o grigiastre (Figura 3). La loro origine è generalmente multifattoriale [4, 20] e comprende: la cute perioculare, caratterizzata da ridotto spessore e da una limitata componente lipidica, consente una maggiore evidenza ottica dei vasi superficiali. La stasi emodinamica e il rallentamento del drenaggio possono accentuare la colorazione scura, soprattutto in condizioni di affaticamento, scarso riposo o congestione locale. La componente pigmentaria può essere influenzata da predisposizione genetica, fototipo, esposizione alla radiazione ultravioletta e luce visibile ad alta energia. In soggetti predisposti, gli stimoli luminosi possono favorire la melanogenesi e rendere più persistente l'iperpigmentazione perioculare [21].

Classificazione Eziologica delle Occhiaie

Le ipercromie perioculari (dark circles) si dividono in tre categorie principali, ciascuna con risposta differente ai cosmetici, come riassunto nella Tabella 2 [2, 4, 20]:

Tipologia	Eziologia / Fisiopatologia	Aspetto Clinico	Manovra Diagnostica	Risposta al Cosmetico
Vascolare	Sottigliezza cutanea, stasi venoso-linfatica, trasparire del plesso vascolare.	Sfumature bluastre, violacee o rossastre.	Test di Distensione Cutanea (Stretch Test): Trazionando la pelle lateralmente, il colore si accentua o rimane invariato. Con la vitropressione, l'area tende a schiarirsi momentaneamente.	Alta/Media: Risponde a principi attivi venotonici, drenanti e vasoprotettori (es. caffeina, flavonoidi).
Pigmentaria	Accumulo di melanina nel derma/epidermide (post-infiammatoria, genetica, UV).	Sfumature marroni, brune o grigiastre.	Stretch Test: Trazionando la cute, il pigmento si sposta insieme ad essa mantenendo l'intensità. La Lampada di Wood evidenzia l'accumulo epidermico o dermico.	Media: Risponde ad agenti depigmentanti, antiossidanti e protettivi UV (es. vitamina C, niacinamide, acido azelaico).
Strutturale / Da Ombra	Ombra proiettata dal solco naso-giugale, perdita di volume osseo o ptosi dei tessuti.	Colorazione scura che varia con l'angolo d'illuminazione.	Modifica dell'Illuminazione / Stretch Test: Distendendo la cute o illuminando la zona perpendicolarmente, l'ombra scompare completamente.	Bassa/Nulla: Richiede trattamenti medico-estetici (filler, lipofilling) o chirurgici.

Tabella 2: Classificazione eziologica delle occhiaie, manovre diagnostiche e risposta attesa al trattamento cosmetico. Rielaborata da [2, 4, 20].

Distinzione da Altre Alterazioni Anatomiche Perioculari

In sede di valutazione clinica, di competenza del medico (dermatologo o oculista), le borse e le occhiaie vanno differenziate da altre condizioni della regione medio-facciale [12]:

- **Solco Naso-Giugale (Tear Trough Deformity):**
    - Depressione anatomica che va dall'angolo mediale (canto mediale) verso il centro della guancia, causata dal riassorbimento osseo dell'orbita e dall'atrofia del grasso sottocutaneo. Crea un'ombra che viene spesso scambiata per un'occhiaia pigmentaria.
- **Festoons o Borse Malari:**

Protrusioni localizzate più in basso rispetto alla palpebra inferiore, a livello dell'eminenza zigomatica/malare. Sono legate a lassità del muscolo orbicolare e del legamento zigomatico, spesso accompagnate da edema linfatico cronicizzato. Hanno scarsa risposta ai trattamenti topici convenzionali.

- **Ipertrofia del Muscolo Orbicolare:**

Aumento di volume del muscolo subito sotto il margine ciliare, ben visibile durante il sorriso o la contrazione mimica. Non si tratta di grasso né di edema, ma di massa muscolare.

Esclusione di Condizioni Patologiche (Sistemiche e Dermatologiche)

Prima di attribuire l'inestetismo a cause meramente fisiologiche o legate all'invecchiamento, è necessario che il medico escluda condizioni patologiche che richiedono un approccio terapeutico specialistico [2]. Il ruolo del farmacista, in questo ambito, non è diagnostico: consiste nel riconoscere i segnali che possono suggerire un’origine patologica dell’inestetismo e nell’indirizzare la persona al medico prima di proporre un trattamento cosmetico. Tra le condizioni da escludere rientrano:

1. **Dermatiti e Allergie Locali:** Dermatite da contatto (es. da cosmetici, nichel, lenti a contatto), dermatite atopica o congiuntivite allergica. Si manifestano con eritema, desquamazione, prurito e iperpigmentazione post-infiammatoria secondaria allo sfregamento (*rubbing*).

2. **Patologie Tiroidee:** L'oftalmopatia tiroidea (es. Morbo di Basedow-Graves) o l'ipotiroidismo (mixedema) possono causare edema periorbitale bilaterale, spesso associato a esoftalmo o retrazione palpebrale.

3. **Insufficienza Renale, Epatica o Cardiaca:** Possono provocare ritenzione idrica sistemica con manifestazioni precoci ed edemi declivi nella regione perioculare per la bassa pressione idrostatica dei tessuti locali.

2.3 Invecchiamento Digitale: Meccanismi di Danno da Luce Blu (HEV)

Il fenomeno dell'invecchiamento digitale, comunemente definito **Digital Aging**, identifica l'insieme dei processi degradativi, metabolici e strutturali a carico del tessuto cutaneo indotti dall'esposizione cronica alle radiazioni luminose emesse da dispositivi elettronici quali smartphone, tablet, monitor di computer, schermi a LED e sistemi di illuminazione artificiale a luce fredda [6]. Tale forma di fotoinvecchiamento è primariamente riconducibile all'azione della **Luce Visibile ad Alta Energia**, indicata con l'acronimo **HEV (High-Energy Visible light)**. La radiazione HEV occupa la porzione dello spettro elettromagnetico compresa tra le lunghezze d'onda di 400 nm e 500 nm, ponendosi immediatamente adiacente alla banda della radiazione ultravioletta A (UVA) (Figura 4; Tabella 3). All'interno di questa finestra spettrale, la banda compresa tra 410 nm e 450 nm — nota come regione blu-violetta — presenta la maggiore rilevanza biologica e il potenziale fototossico più elevato per i tessuti cutanei [22]. A differenza delle radiazioni ultraviolette B, che vengono quasi interamente assorbite dallo strato corneo e dall'epidermide superficiale dove esercitano un'azione prevalentemente eritematogena, e dei raggi UVA, che raggiungono il derma superficiale e medio, la luce blu possiede una capacità di penetrazione tissutale nettamente superiore. I fotoni HEV attraversano l'intero spessore epidermico e si spingono in profondità fino a raggiungere il **derma reticolare**, entrando in diretta interazione con la popolazione dei fibroblasti e con le macromolecole della matrice extracellulare [6, 7]. Per comprendere la portata clinica del digital aging è necessario analizzare il profilo di esposizione. Sebbene la

radiazione HEV emessa dagli schermi digitali presenti un'irradianza istantanea significativamente inferiore rispetto a quella solare, il danno cutaneo viene guidato da un meccanismo cumulativo e continuo [6]. La vicinanza della sorgente luminosa al volto (spesso compresa tra 20 e 50 centimetri), l'elevato numero di ore giornaliere trascorse di fronte agli schermi e l'esposizione prolungata nelle ore serali e notturne trasformano la luce blu in uno stimolo ambientale costante, capace di alterare l'omeostasi cutanea in modo progressivo e subdolo. I processi molecolari attraverso cui la luce HEV danneggia le strutture cutanee differiscono in modo sostanziale da quelli tipici della radiazione UV [8, 23]. La luce blu non provoca danni diretti agli acidi nucleici per assorbimento primario della catena del DNA e non genera la formazione di dimeri di pirimidina ciclobutano. Il danno indotto dall'invecchiamento digitale si sviluppa attraverso una cascata di eventi indiretti coordinata dai principi della fotosensibilizzazione endogena [7–9].

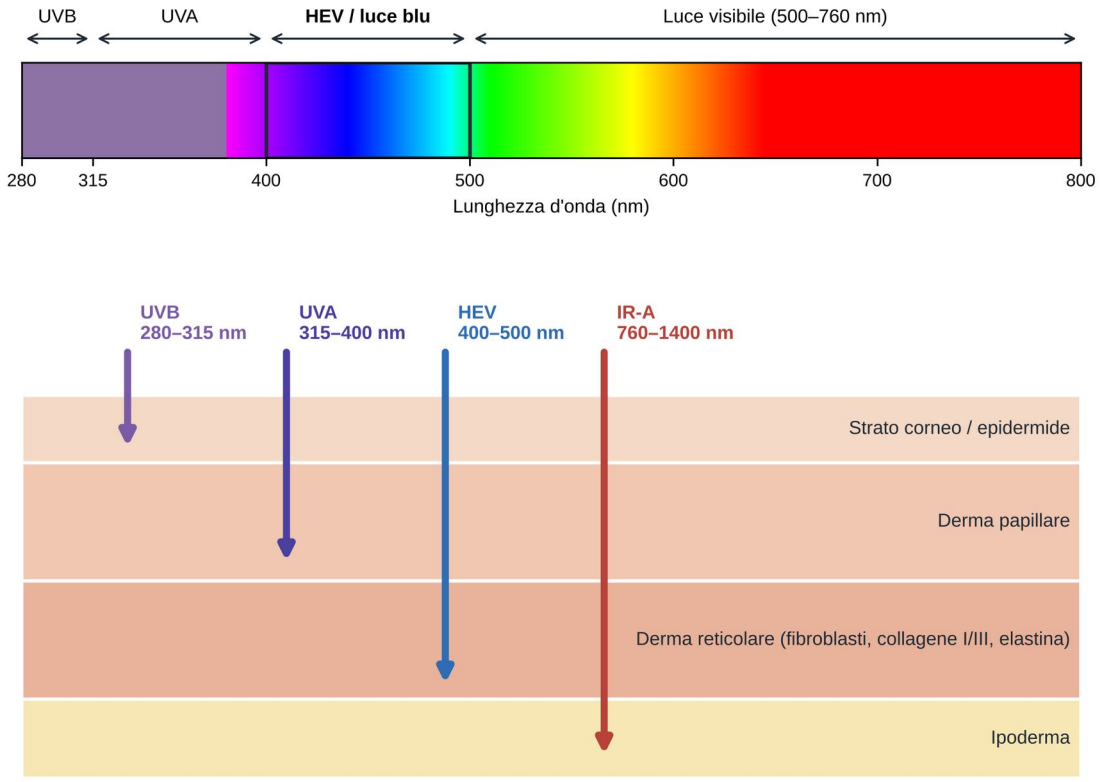


Figura 4: In alto: posizione della luce visibile ad alta energia (HEV, 400–500 nm) nello spettro elettromagnetico. In basso: profondità di penetrazione cutanea relativa di UVB, UVA, HEV e infrarosso A. Schema rielaborato da Coats et al. [6] e Pourang et al. [7].

Parametro	UVB	UVA	HEV (luce blu)
Intervallo spettrale	280–315 nm	315–400 nm	400–500 nm (picco di attività biologica 410–450 nm)
Penetrazione cutanea	Strato corneo ed epidermide	Derma superficiale e medio	Fino al derma reticolare
Meccanismo prevalente	Assorbimento diretto da parte del DNA (dimeri di pirimidina ciclobutano)	Fotosensibilizzazione e produzione di ROS; danno ossidativo indiretto	Fotosensibilizzazione di cromofori endogeni (flavine, porfirine) → ROS; attivazione di OPN3
Effetti principali	Eritema, scottatura, fotocarcinogenesi	Fotoinvecchiamento, pigmentazione immediata e persistente	Stress ossidativo, ↑ MMP-1/-3/-9, iperpigmentazione persistente (fototipi III–VI)
Sorgenti principali	Sole	Sole, lampade abbronzanti	Sole, illuminazione a LED, schermi digitali

Tabella 3: Confronto tra radiazione UVB, UVA e luce visibile ad alta energia (HEV). Rielaborata da [6–8].

Fotosensibilizzazione dei Cromofori e Generazione di Stress Ossidativo

I fotoni della luce blu penetrano nel derma e vengono assorbiti da specifiche molecole endogene che agiscono come cromofori o fotosensibilizzatori. Tra questi figurano le flavine nelle loro forme coenzimatiche (FMN e FAD), le porfirine, la bilirubina e i precursori intermedi della biosintesi della melanina. Quando queste molecole assorbono l'energia dei fotoni HEV, passano a uno stato elettronico eccitato e trasferiscono la propria energia all'ossigeno molecolare presente nei tessuti [9]. Questo processo fotosensibilizzato innesca una massiva produzione (Figura 5) di Specie Reattive **dell'Ossigeno (ROS)** e dell'Azoto (RNS), quali l'anione superossido, il perossido di idrogeno e l'ossigeno singoletto. Studi clinici e in vitro dimostrano che un'irradiazione prolungata con luce blu genera una quantità di radicali liberi sovrapponibile a quella prodotta dall'azione combinata dei raggi UVA e UVB. L'accumulo incontrollato di ROS provoca una rapida deplezione delle riserve antiossidanti endogene, degradando in modo irreversibile i carotenoidi cutanei, il glutatione ridotto e la superossido dismutasi [22].

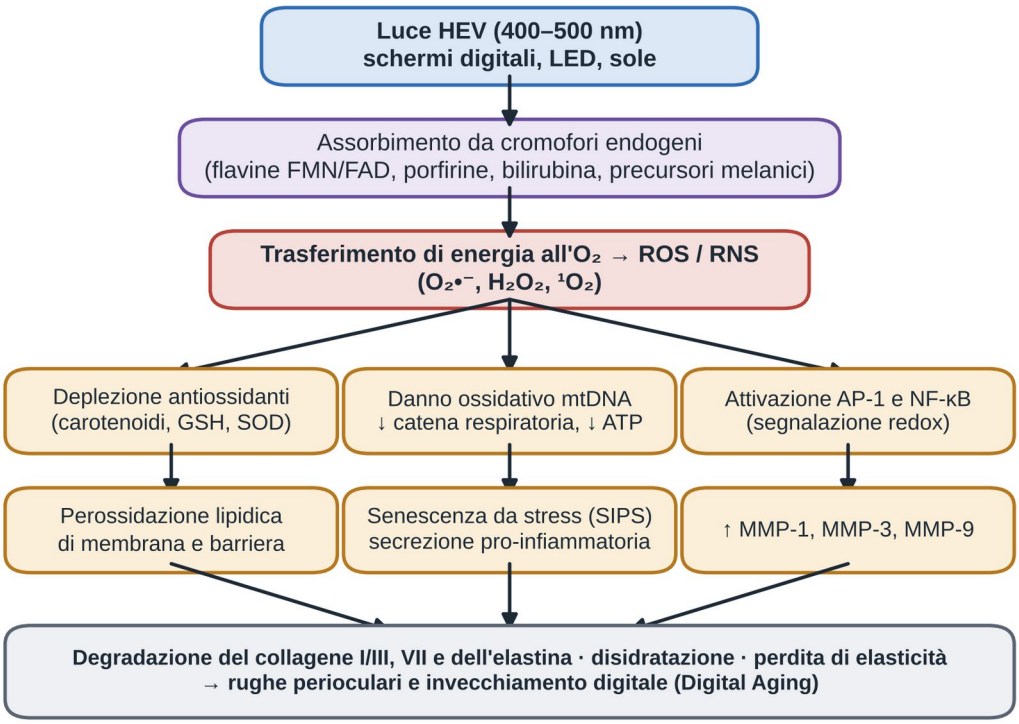


Figura 5: Cascata dei meccanismi di danno cutaneo indotti dalla luce blu (HEV). Schema rielaborato da Liebel et al. [8], Nakashima et al. [9] e Pourang et al. [7].

Genotossicità Selettiva sul DNA Mitocondriale e Crisi Bioenergetica

Un elemento caratterizzante della fisiopatologia del digital aging è la spiccata e selettiva genotossicità esercitata a carico del **DNA mitocondriale (mtDNA)**. A differenza del DNA nucleare, che è protetto dall'impalcatura degli istoni e dispone di complessi sistemi di riparazione, il DNA mitocondriale è privo di protezioni istoniche e risulta estremamente vulnerabile all'attacco dei radicali liberi. L'esposizione dei fibroblasti dermici a lunghezze d'onda vicine a 417 nm induce rotture del singolo filamento e lesioni ossidative specifiche sul DNA mitocondriale. La compromissione dell'integrità del mtDNA altera la trascrizione delle proteine essenziali per il funzionamento della catena di trasporto degli elettroni, provocando una drastica riduzione del tasso di consumo di ossigeno da parte della cellula e un crollo nella sintesi di adenosina trifosfato (ATP) [7, 9]. La grave sofferenza energetica che ne deriva innesca un ciclo degenerativo autocatalitico. Privati della riserva di ATP necessaria per svolgere i normali processi metabolici e riparativi, i fibroblasti interrompono la propria attività replicativa ed entrano precocemente in uno stato irreversibile di **senescenza cellulare**

indotta da stress (SIPS). I fibroblasti senescenti modificano il proprio fenotipo secretorio, aumentando il rilascio di citochine pro-infiammatorie e accelerando il degrado dei tessuti circostanti.

Degradazione Enzimatica della Matrice Extracellulare

L'inondazione di specie reattive dell'ossigeno e l'ambiente micro-infiammatorio indotto dalla luce HEV attivano specifiche vie di segnalazione intracellulare, principalmente regolate dai fattori di trascrizione AP-1 (Activator protein-1) e NF-κB (Nuclear Kappa B). La stimolazione di questi fattori promuove la trascrizione e la secrezione di enzimi degradativi appartenenti alla famiglia delle **metalloproteinasi della matrice (MMPs)** [8]. Nello specifico, la luce blu determina un'intensa sovraespressione della **MMP-1** (collagenasi-1), della **MMP-3** (stromelisina-1) e della **MMP-9** (gelatinasi-B). La MMP-1 catalizza il taglio proteolitico del collagene nativo di tipo I e III, che costituisce l'impalcatura portante del derma. La MMP-9 e la MMP-3 completano la degradazione dei frammenti di collagene e delle componenti della membrana basale compresi la decorina e il collagene di tipo VII, deputato all'ancoraggio della membrana basale dermica alla giunzione dermo-epidermica [7].

2.4 La Via Molecolare Opsina-3 (OPN3) nella Melanogenesi da Luce Blu

Oltre a danneggiare la struttura dermica, la luce visibile ad alta energia esercita un impatto diretto sui processi di pigmentazione cutanea attraverso l'interazione con l'**Opsina-3 (OPN3)**, un fotorecettore non visivo appartenente alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G, espresso sulla membrana dei melanociti e dei fibroblasti dermici [10, 24]. A differenza della melanogenesi stimolata dalle radiazioni ultraviolette, l'eccitazione dell'Opsina-3 da parte di lunghezze d'onda comprese tra 415 nm e 480 nm attiva una via di trasduzione biochimica dipendente dai flussi di calcio (Figura 6). L'attivazione di OPN3 induce l'apertura dei canali ionici della membrana cellulare, tra cui il canale vanilloide TRPV1, determinando un rapido incremento della concentrazione di calcio libero nel citosol. L'aumento del calcio citosolico attiva la protein-chinasi II Ca^{2+}/calmodulina-dipendente (CaMKII), che a sua volta innesca la fosforilazione del fattore CREB e delle protein-chinasi attivate da mitogeni p38 ed ERK1/2. Questa cascata trasloca nel nucleo e promuove la trascrizione del fattore MITF, il regolatore master della differenziazione melanocitaria. MITF incrementa in modo significativo la sintesi degli enzimi chiave della melanogenesi: la **tirosinasi (TYR)** e la **dopacromo tautomerasi (DCT)** [10]. Un aspetto peculiare della via stimolata da OPN3 è l'induzione della formazione di complessi proteici multimerici covalentemente legati, costituiti dall'associazione fisica tra la tirosinasi e la dopacromo tautomerasi. Tali complessi enzimatici presentano una straordinaria stabilità strutturale all'interno dei melanosomi e risultano altamente resistenti alla normale degradazione proteolitica cellulare [10]. Contemporaneamente, la via OPN3-TRPV1 sopprime l'espressione della proteina clusterina, bloccando i processi di eliminazione autofagica dei melanosomi all'interno dei cheratinociti. Questo doppio meccanismo si traduce, specialmente nei soggetti con fototipo intermedio e scuro (Fitzpatrick III–VI) [25], in un'iperpigmentazione cutanea e in una presenza di macchie infraorbitali estremamente persistenti, la cui durata nel tempo supera nettamente quella dell'iperpigmentazione indotta dall'esposizione ai soli raggi UV [21, 26]. La luce blu può inoltre contribuire alla formazione di **specie reattive dell’ossigeno (ROS)**. Lo stress ossidativo può stimolare indirettamente la melanogenesi attraverso l’attivazione di vie

intracellulari sensibili allo stato redox e attraverso la modulazione dell'espressione di MITF e degli enzimi melanogenetici. In questo contesto, l'attivazione di OPN3 e la produzione di ROS potrebbero costituire meccanismi complementari, capaci di amplificare la risposta pigmentaria. È tuttavia necessario distinguere il ruolo diretto dell'OPN3 dalla risposta ossidativa generale indotta dalla luce. Le attuali conoscenze non consentono ancora di attribuire esclusivamente a OPN3 tutti gli effetti pigmentari della radiazione blu. La melanogenesi è infatti il risultato dell'interazione tra fotorecettori cutanei, stress ossidativo, mediatori infiammatori e caratteristiche individuali del fototipo [7, 24]. Nel distretto perioculare, l'eventuale attivazione di tali meccanismi potrebbe contribuire alla comparsa o all'intensificazione delle **discromie perioculari**, soprattutto nei soggetti predisposti alla pigmentazione. Tuttavia, la percezione estetica delle occhiaie non dipende esclusivamente dalla melanina: possono concorrere trasparenza vascolare, congestione ematica, edema, ombreggiatura anatomica e assottigliamento cutaneo [4]. Pertanto, l'OPN3 deve essere considerata una possibile componente molecolare dell'iperpigmentazione indotta dalla luce blu, ma non un'unica spiegazione dell'alterazione cromatica perioculare. Inoltre, gran parte delle evidenze disponibili deriva da modelli cellulari o da studi sperimentali controllati; l'effettiva rilevanza clinica dell'esposizione quotidiana agli schermi rimane da valutare considerando intensità, durata, distanza dalla sorgente luminosa e concomitante esposizione solare [6]. Nel presente progetto, questo modello teorico giustifica l'interesse verso formulazioni contenenti ingredienti ad attività **antiossidante, lenitiva e protettiva**, pur senza attribuire al prodotto cosmetico un'azione farmacologica diretta sull'OPN3. L'efficacia sarà pertanto valutata attraverso parametri strumentali di pigmentazione, uniformità cromatica e qualità generale della pelle perioculare.

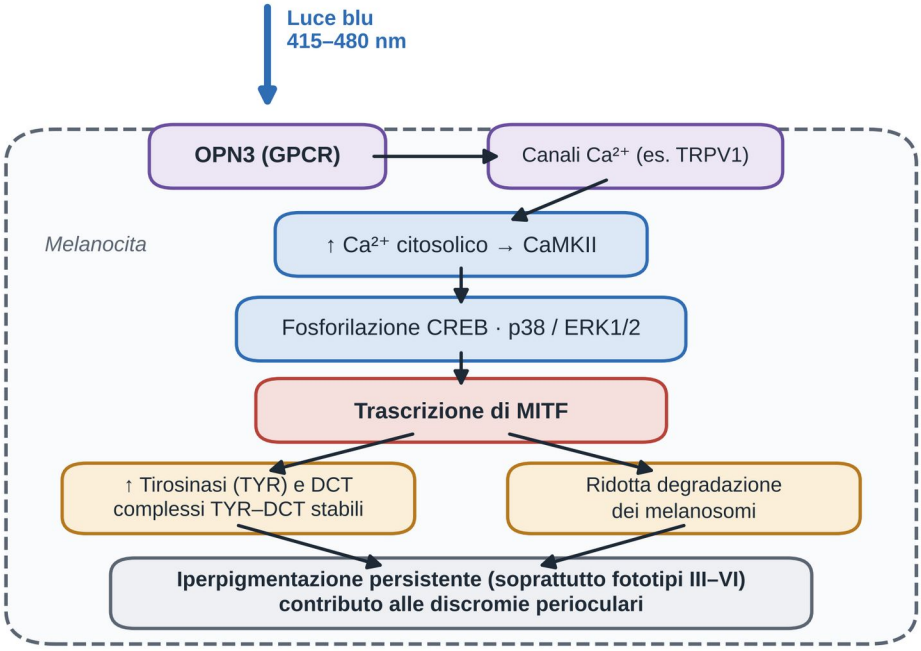


Figura 6: Via di segnalazione OPN3-dipendente attivata dalla luce blu nei melanociti. Schema rielaborato da Regazzetti et al. [10] e Ozdeslik et al. [24].

2.5 Alterazioni della Sincronizzazione Circadiana e Diagnosi Differenziale Clinica

La cute è un organo dotato di una propria organizzazione temporale, regolata da un sistema circadiano periferico costituito da oscillatori molecolari presenti nei cheratinociti, nei fibroblasti, nelle cellule endoteliali e nei melanociti. Tale sistema coordina numerosi processi fisiologici, tra cui la proliferazione cellulare, la riparazione del DNA, la funzione di barriera, la risposta infiammatoria, la sintesi di collagene e l'attività melanogenica. I principali geni coinvolti nella regolazione dell'orologio biologico comprendono CLOCK, BMAL1, PER e CRY, la cui espressione segue oscillazioni temporali influenzate dall'alternanza luce-buio, dal sonno, dall'alimentazione e dai ritmi comportamentali [13]. Nel distretto perioculare, la sincronizzazione circadiana può essere alterata da condizioni frequenti nella vita contemporanea, quali esposizione serale a dispositivi luminosi, riduzione della durata del sonno, turni lavorativi, stress psicofisico e irregolarità degli orari quotidiani. È tuttavia

necessario distinguere l’effetto della luce emessa dagli schermi da quello della luce solare: quest’ultima rappresenta generalmente una fonte di esposizione luminosa molto più intensa. L’utilizzo serale dei dispositivi può contribuire soprattutto alla soppressione della secrezione di melatonina e al ritardo dell’addormentamento, con possibili ripercussioni indirette sulla fisiologia cutanea [27]. La perdita di regolarità del ritmo sonno-veglia può influenzare negativamente i processi di riparazione notturna della barriera epidermica, favorire la disidratazione superficiale e incrementare la reattività cutanea. Inoltre, la riduzione della qualità del sonno può associarsi a maggiore evidenza di edema palpebrale, colorito cutaneo non uniforme, accentuazione delle rughe e aspetto stanco dello sguardo. Queste manifestazioni non devono però essere interpretate come conseguenza esclusiva dell’esposizione digitale, poiché sono il risultato di fattori interconnessi, tra cui predisposizione genetica, età, fototipo, allergie, abitudini voluttuarie, alimentazione e condizioni patologiche. La valutazione delle alterazioni perioculari richiede pertanto una diagnosi differenziale clinico-cosmetica. Le **occhiaie vascolari** sono generalmente associate alla trasparenza della cute sottile e alla visibilità del plesso vascolare superficiale; possono apparire bluastre o violacee e risultare più evidenti in presenza di congestione o stasi emodinamica. Le **occhiaie pigmentarie** dipendono invece da un aumento della melanina epidermica o dermica e presentano una tonalità bruno-grigiastra, spesso più marcata nei fototipi elevati. Le **occhiaie strutturali** sono determinate da solchi, depressioni anatomiche o protrusione del tessuto adiposo, che producono un effetto ottico di ombreggiatura [4, 20]. Anche l’edema palpebrale deve essere distinto dalla presenza di borse permanenti. Il gonfiore transitorio, più evidente al risveglio, può essere correlato a ritenzione idrica, posizione durante il sonno, pianto, allergie o alterazioni del drenaggio linfatico. Le borse stabilizzate, invece, sono più frequentemente associate a lassità cutanea, riduzione del tono dei tessuti e protrusione del grasso orbitario. In presenza di prurito, eritema, desquamazione o bruciore, deve essere considerata anche una possibile dermatite da contatto o una condizione infiammatoria. L'esposizione prolungata alla luce blu nelle ore serali e notturne, derivante dall'utilizzo di monitor ed apparecchiature digitali, altera gravemente questa sincronizzazione temporale (Figura 7). I cheratinociti epidermici rilevano direttamente lo stimolo luminoso visibile e, in risposta all'irradiazione notturna, sopprimono la trascrizione del gene *PER1* [11]. La repressione di questo gene impedisce alle cellule epidermiche di

cogliere il sopraggiungere della fase di oscurità, inducendole a mantenere attivo il programma metabolico diurno. Questa errata attivazione blocca la sintesi notturna dei lipidi epidermici essenziali, compromettendo la ricostruzione della barriera cutanea. Nei fibroblasti dermici, la luce blu notturna provoca lo sfasamento del gene *PER3* e la perdita della ritmicità della proteina BMAL1. Questo disallineamento sopprime la trascrizione della Sirtuina-1 (SIRT1) e dell'enzima nicotinammide fosforibosiltrasferasi (NAMPT), responsabile della biosintesi del NAD+. La drastica riduzione di SIRT1 e NAD+ priva i fibroblasti della capacità di riparare i danni ossidativi accumulati durante il giorno, accelerando l'ingresso delle cellule nella senescenza replicativa e determinando un aumento permanente della perdita d'acqua transepidermica (TEWL) [11, 13].

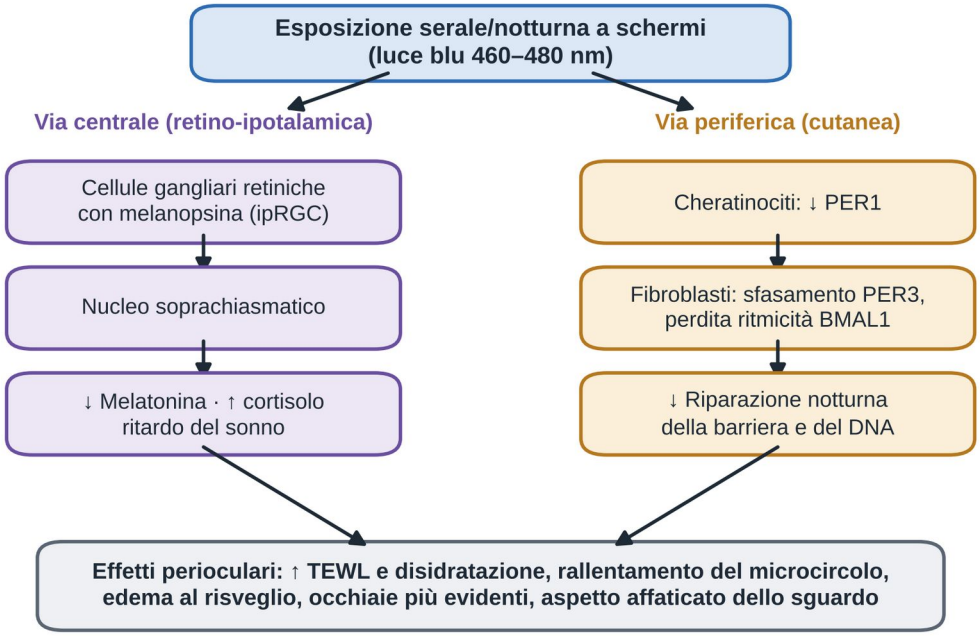


Figura 7: Effetti dell'esposizione serale alla luce blu sulla sincronizzazione circadiana centrale e cutanea. Schema rielaborato da Berson et al. [28], Chang et al. [27], Matsui et al. [13] e Dong et al. [11].

Impatto Specifico del Digital Aging sul Distretto Perioculare

Le conseguenze biochimiche dell'invecchiamento digitale si manifestano con massima gravità nella regione perioculare e periorbitale, a causa della peculiare fragilità anatomica di questo distretto e delle complesse interazioni neuro-visive innescate dalla visione protratta degli schermi. Dal punto di vista istologico, la cute perioculare presenta uno spessore

combinato di epidermide e derma inferiore a 0,5 mm, a fronte dei circa 2 mm presenti nel resto del volto [1]. In questo strato dermico ultrasottile, la penetrazione profonda dei fotoni HEV raggiunge i fibroblasti senza incontrare filtri biologici efficaci. La spiccata carenza di ghiandole sebacee e la conseguente esiguità del film idrolipidico di superficie rendono la zona incapace di contrastare l'aumento della TEWL causato dalla desincronizzazione circadiana, esponendo il contorno occhi a disidratazione cronica, desquamazione e comparsa prematura di rughe superficiali. All'impatto cutaneo diretto si sommano le risposte riflesse scatenate dal sistema oculare. I fotoni HEV a corta lunghezza d'onda penetrano attraverso la cornea e il cristallino, inducendo la formazione di ROS nell'epitelio corneale e attivando l'inflammasoma NLRP3. Questo stato infiammatorio altera la stabilità del film lacrimale e provoca l'ostruzione delle ghiandole di Meibomio, favorendo la sindrome dell'occhio secco. A livello neurologico, la costante sollecitazione dei nocicettori corneali e delle fibre trigeminali scatena la cosiddetta **Computer Vision Syndrome**, caratterizzata da affaticamento visivo, fotofobia e da un aumento riflesso dell'ammiccamento e del corrugamento perioculare [3]. Sotto il profilo biomeccanico, le oltre 10.000 contrazioni giornaliere del muscolo orbicolare dell'occhio, esacerbate dai micro-traumi della mimica facciale da affaticamento visivo, accelerano la rottura delle fibre elastiche già danneggiate dalle metalloproteinasi, consolidando in modo permanente le rughe dinamiche d'espressione come le zampe di gallina. Infine, la luce blu focalizzata nella banda tra 460 nm e 480 nm stimola selettivamente le cellule gangliari retiniche fotosensibili contenenti melanopsina, le quali inviano segnali diretti al nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo [28]. L'attivazione di questa via neuroendocrina sopprime la secrezione notturna di melatonina da parte della ghiandola pineale [27] e stimola la produzione di cortisolo. La deprivazione di sonno e l'eccesso di cortisolo riducono la velocità del flusso ematico nei capillari della regione infraorbitale. Poiché la cute periorbitale è estremamente sottile e traslucida, la stasi sanguigna e l'accumulo locale di emoglobina deossigenata si traducono visivamente sulla superficie sotto forma di aloni scuri con sfumature bluastre e violacee, esacerbando l'inestetismo delle occhiaie vascolari e favorendo il ristagno idrico interstiziale che alimenta le borse edematose [4].

3. Analisi Formulativa, Chimica dei Principi Attivi e Sinergia Biotecnologica

La formulazione cosmetica destinata al trattamento del distretto perioculare deve rispondere a esigenze particolarmente complesse, determinate dalla specifica anatomia della zona, dalla ridotta capacità di difesa della barriera cutanea e dalla frequente presenza di alterazioni estetiche quali disidratazione, rugosità, edema e discromie. La cute perioculare presenta infatti uno spessore ridotto rispetto ad altre aree del volto, una minore componente lipidica superficiale e una maggiore vulnerabilità nei confronti degli agenti irritanti. La scelta degli ingredienti deve pertanto considerare non soltanto l'attività cosmetica dei principi funzionali, ma anche la tollerabilità, la stabilità formulativa e l'idoneità all'impiego in prossimità della rima oculare [29]. Il prodotto analizzato nel presente studio è caratterizzato dalla presenza di un complesso di estratti vegetali dotati di attività antiossidante, lenitiva e vasoprotettrice. L'associazione di tali componenti è stata concepita con l'obiettivo di intervenire, secondo un approccio multifattoriale, sui principali fenomeni responsabili dell'invecchiamento perioculare (Figura 8). In particolare, la formulazione mira a sostenere l'idratazione cutanea, contrastare lo stress ossidativo, favorire un aspetto più uniforme della superficie cutanea e contribuire alla riduzione visiva dei segni associati alla stanchezza e all'invecchiamento. La formulazione comprende inoltre il Sodium Ascorbyl Phosphate, derivato salino e stabilizzato dell'acido ascorbico. Rispetto alla vitamina C pura, maggiormente sensibile all'ossidazione e alle condizioni ambientali, questa forma presenta una migliore stabilità formulativa e può risultare più adatta all'impiego in prodotti destinati a pelli sensibili. Una volta applicato sulla cute, il derivato può partecipare ai processi di conversione verso forme di vitamina C biologicamente attive [30]. In ambito cosmetico, il suo interesse è associato all'attività antiossidante, al contributo alla luminosità cutanea e al sostegno dei processi fisiologici correlati alla sintesi delle componenti dermiche [31]. L'effettiva efficacia dipende tuttavia dalla concentrazione utilizzata, dal pH del prodotto, dalla stabilità durante il periodo di conservazione e dalla capacità di rilascio dell'ingrediente nella formulazione.Un ulteriore gruppo di sostanze funzionali è rappresentato dagli estratti vegetali ad azione vasoprotettrice, lenitiva e antiossidante. Tali ingredienti possono contenere flavonoidi, antocianosidi, tannini,

acidi fenolici e altre molecole secondarie del metabolismo vegetale. La loro presenza è particolarmente significativa nel trattamento cosmetico dell'area perioculare, dove la sottigliezza cutanea rende maggiormente visibili la componente vascolare superficiale e le eventuali alterazioni del microcircolo. Gli estratti vegetali non devono essere considerati equivalenti a un trattamento farmacologico dell'insufficienza venosa o dell'edema, ma possono contribuire, in una prospettiva cosmetica, a migliorare l'aspetto della pelle e a sostenere la sensazione di comfort della zona trattata.L'azione combinata dei diversi principi attivi può essere interpretata secondo un modello di sinergia funzionale. Il Sodium Ascorbyl Phosphate apporta un'attività antiossidante e illuminante; gli estratti vegetali completano l'azione formulativa attraverso proprietà lenitive, protettive e vasoprotettrici. La sinergia non deve essere intesa come semplice somma matematica degli effetti dei singoli ingredienti, poiché l'efficacia finale dipende dalla concentrazione, dalla compatibilità chimico-fisica, dalla stabilità e dalla modalità di applicazione del prodotto.Accanto ai principi funzionali, la formulazione contiene una serie di eccipienti necessari a garantire caratteristiche adeguate di consistenza, scorrevolezza, conservabilità e distribuzione sulla superficie cutanea. Gli umettanti, come la glicerina o altri polioli eventualmente presenti nell'INCI, contribuiscono a trattenere acqua nello strato corneo e a ridurre la sensazione di secchezza [16]. Gli emollienti migliorano la morbidezza cutanea e la sensorialità del prodotto, mentre gli agenti gelificanti e addensanti conferiscono viscosità e stabilità alla preparazione. La presenza di emulsionanti consente di mantenere omogenee le fasi acquosa e oleosa, evitando la separazione del prodotto durante la conservazione. Un ruolo importante è svolto anche dai regolatori di pH, dai sequestranti e dal sistema conservante. Il controllo del pH è essenziale sia per preservare la stabilità degli ingredienti funzionali sia per garantire una buona tollerabilità cutanea [32]. I sequestranti possono limitare l'azione catalitica degli ioni metallici, contribuendo a ridurre i fenomeni ossidativi. Il sistema conservante, invece, protegge il prodotto dalla proliferazione di microrganismi e deve essere valutato in relazione alla destinazione d'uso perioculare, adottando un approccio orientato alla massima tollerabilità [29].

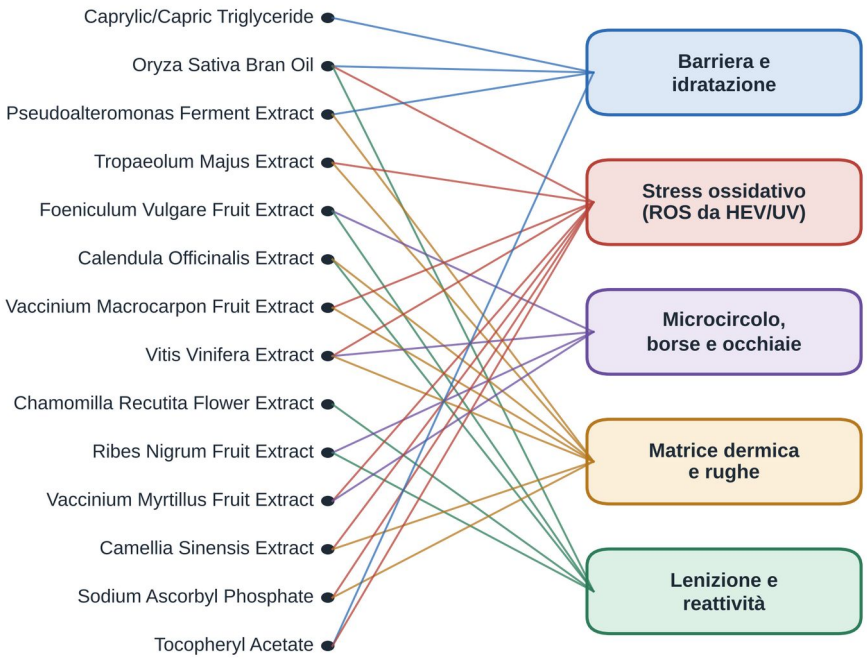


Figura 8: Mappa funzionale degli ingredienti della formulazione e dei principali bersagli cosmetici del distretto perioculare. Elaborazione dell'autore sulla base dei riferimenti citati nel paragrafo 3.1.

3.1 Analisi dell'INCI e Funzione degli Eccipienti Formulativi

Ingrediente (INCI)	Classe	Componenti caratterizzanti	Funzione cosmetica
Caprylic/Capric Triglyceride	Emolliente	Trigliceridi a catena media (C8–C10)	Emolliente, veicolante di attivi lipofili, riduzione TEWL
Oryza Sativa Bran Oil	Olio vegetale	Acidi oleico e linoleico, tocotrienoli, fitosteroli, γ-orizanolo	Nutriente, antiossidante, lenitivo
Pseudoalteromonas Ferment Extract	Attivo biotecnologico	Glicoproteine ed esopolisaccaridi (EPS)	Ristrutturante, antirughe, protezione dal freddo
Tropaeolum Majus Flower/Leaf/Stem Extract	Estratto vegetale	Arabinogalattani, glucotropeolina	Ossigenante, illuminante, anti-pollution
Foeniculum Vulgare Fruit Extract	Estratto vegetale	trans-Anetolo, fencone, flavonoidi, sali minerali	Purificante, tonificante, decongestionante
Calendula Officinalis Extract	Estratto vegetale	Esteri del faradiolo, flavonoidi, carotenoidi	Lenitivo, riparatore, disarrossante
Vaccinium Macrocarpon Fruit Extract	Estratto vegetale	Proantocianidine di tipo A, antocianine, flavonoli	Antiossidante, anti-glicazione, protettivo

Ingrediente (INCI)	Classe	Componenti caratterizzanti	Funzione cosmetica
Vitis Vinifera Extract	Estratto vegetale	OPC, resveratrolo, tannini, flavonoidi	Antiossidante, vasoprotettore, anti-age
Chamomilla Recutita Flower Extract	Estratto vegetale	Apigenina, α-bisabololo, camazulene	Calmante, antinfiammatorio
Ribes Nigrum Fruit Extract	Estratto vegetale	Antociani, vitamina C, flavonoli	Lenitivo, vasoprotettore
Vaccinium Myrtillus Fruit Extract	Estratto vegetale	Antocianosidi (delfinidina, cianidina, malvidina…)	Vasoprotettore del microcircolo, antiossidante
Camellia Sinensis Extract	Estratto vegetale	Catechine (EGCG), metilxantine, tannini	Antiossidante, astringente, fotoprotettivo
Sodium Ascorbyl Phosphate	Derivato vitaminico	Estere fosforico dell'acido L-ascorbico	Antiossidante, illuminante, cofattore del collagene
Tocopheryl Acetate	Derivato vitaminico	Estere acetico dell'α-tocoferolo	Antiossidante lipofilo, protezione delle membrane

Tabella 4: Sintesi degli ingredienti funzionali della formulazione (denominazione INCI), delle principali componenti attive e della funzione cosmetica. Elaborazione dell'autore.

3.1.1 Frazione Lipidica ed Emollienti Dermo-Affini

CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE (Trigliceride Caprilico/Caprico)

Funzione: Emolliente eudermico e veicolante lipofilo.

Esterificato a partire dall'olio di cocco e dalla glicerina, questo trigliceride ad elevata stendibilità è un lipide "dermico" per eccellenza. Presenta una struttura chimica simile ai lipidi naturalmente presenti nella nostra pelle. Ripara e nutre la barriera cutanea senza essere pesante o comedogenico (non tura i pori), lasciando un tocco setoso e non unto. Il **Caprylic/Capric Triglyceride** è un lipide estere ad alta purezza ottenuto attraverso l'esterificazione della glicerina con acidi grassi saturi a catena media nello specifico l'acido caprilico e l'acido caprico estratti dall'olio di cocco. A differenza degli oli vegetali grezzi, ricchi di acidi grassi insaturi soggetti a rapido irrancidimento, questa struttura completamente satura offre un'eccezionale stabilità ossidativa, resistendo alla degradazione causata da luce, calore e ossigeno. La sua natura chimica di trigliceride a catena media (MCT, *Medium-Chain Triglyceride*) le conferisce un peso molecolare contenuto e un basso punto di fusione, traducendosi in un liquido fluido, trasparente e privo di odore, perfettamente tollerato anche dalle pelli più sensibili. Dal punto di vista della bio-affinità cutanea, il Caprylic/Capric Triglyceride si configura come un vero e proprio lipide "biomimetico". I trigliceridi rappresentano infatti una quota fondamentale (~40%) del sebo umano e della frazione

lipidica epidermica; la sua architettura molecolare gli permette quindi di integrarsi fisiologicamente tra le lamelle intercellulari dello strato corneo senza alterare la barriera nativa. Inserendosi tra le ceramidi e il colesterolo, ripara le micro-interruzioni del film idrolipidico e riduce efficacemente la perdita di acqua transepidermica (TEWL) [16]. A differenza di altri lipidi più pesanti, la brevità delle sue catene idrocarburiche ne azzera il potenziale comedogenico: la molecola non ostruisce i dotti pilosebacei né induce ipercheratinizzazione follicolare, rendendola ideale anche per pelli miste, grasse o a tendenza acneica. Sul piano reologico e della formulazione cosmetica, questo estere gioca un ruolo determinante nella caratterizzazione della cosiddetta **cascata dei grassi** (*spreading cascade*). Dotato di un elevato indice di stendibilità e di una bassa tensione interfacciale, riduce l'attrito superficiale durante lo spalmamento della crema, mitigando la pesantezza e la cerosità conferite dagli alcoli grassi o dai burri vegetali. Permette alla formula di scivolare con estrema facilità sulla cute, evaporando e assorbendosi rapidamente per rilasciare un *after-feel* caratterizzato da un tocco setoso, asciutto e visibilmente non unto. Infine, il Caprylic/Capric Triglyceride agisce come un eccellente solvente, disperdente e veicolante per principi attivi lipofili. La sua media polarità e la capacità di fluidificare il mezzo lipidico lo rendono il veicolo ideale per solubilizzare vitamine liposolubili (come tocoferoli e retinoidi), filtri solari chimici, molecole lipofile ed estratti botanici oleosi. Favorendo una distribuzione omogenea e monocristallina degli attivi sulla superficie cutanea, ne ottimizza la ripartizione e ne migliora la penetrazione per diffusione passiva negli strati epidermici, massimizzando la resa funzionale dell'intero cosmetico.

ORYZA SATIVA BRAN OIL (Olio di Crusca di Riso)

Funzione: Olio vegetale eudermico, nutriente e antiossidante.

Ricavato dal germe e dalla pellicola interna del chicco di riso, questo olio è una miniera di sostanze preziose: acido oleico, acido linoleico, tocopheroli (Vitamina E) e soprattutto Gamma-Orizanolo. Svolge un'azione fortemente lenitiva, rigenerante e antiossidante naturale. È un ingrediente ideale per pelli sensibili, arrossate o mature, proteggendo le cellule dai danni causati dai radicali liberi e dai raggi UV. L'**olio di crusca di riso** (*Oryza Sativa*

Bran Oil) è un lipide vegetale di elevato pregio formulativo, ottenuto per spremitura o estrazione dal germe e dal pericarpo interno (la pellicola argentata) del chicco di riso. Dal punto di vista della composizione chimica, presenta un profilo acidico estremamente bilanciato, caratterizzato da quote quasi equivalenti di acido oleico e acido linoleico, associate a una frazione di acido palmitico. Ciò che tuttavia lo distingue nettamente dai comuni oli vegetali è l'eccezionale ricchezza della sua **frazione insaponificabile**, un concentrato di biomolecole lipofile ad altissimo valore biologico tra cui spiccano tocoferoli, tocotrienoli, fitosteroli (beta-sitosterolo, campesterolo) e soprattutto il **Gamma-Orizanolo** [33]. Il Gamma-Orizanolo è una complessa miscela chimica di esteri dell'acido ferulico legati ad alcoli triterpenici e steroli (come il cicloartenolo e il 24-metilencicloartanolo). Questa specifica conformazione molecolare conferisce all'olio una straordinaria capacità antiossidante e di protezione foto-ossidativa [33]. Agendo in sinergia con i tocotrienoli forme di Vitamina E caratterizzate da un'efficacia di neutralizzazione dei radicali liberi fino a 50 volte superiore rispetto ai classici tocoferoli all'interno delle membrane lipofile il Gamma-Orizanolo blocca sul nascere la reazione a catena della perossidazione lipidica innescata dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS). Inoltre, grazie alla presenza del nucleo ferulico, mostra un naturale spettro di assorbimento nella regione delle radiazioni ultraviolette, contribuendo ad attenuare gli stress foto-indotti sulle strutture cellulari e sulla matrice extracellulare dermica. A livello dermatologico e funzionale, l'olio di crusca di riso esplica una marcata azione lenitiva, decongestionante e rigenerante, rendendolo l'ingrediente d'elezione per il trattamento di pelli sensibili, reattive, arrossate o interessate da processi di crono- e foto-invecchiamento. Il Gamma-Orizanolo e i fitosteroli intervengono direttamente nei pathway infiammatori cutanei, modulando il rilascio di citochine pro-infiammatorie e inibendo enzimi come la ciclossigenasi (COX), riducendo così eritemi, vampate e iperreattività della cute. Parallelamente, l'apporto bilanciato di acido linoleico e oleico rigenera la matrice lipidica intercellulare dello strato corneo, riparando le brecce di barriera, prevenendo la perdita d'acqua transepidermica (TEWL) e stimolando i processi fisiologici di riepitelizzazione. Inserito nella fase oleosa di un cosmetico, l'olio di crusca di riso occupa una posizione chiave all'interno della **cascata dei grassi** (*spreading cascade*). Dotato di una stendibilità intermedia e di una viscosità media, ammorbidisce il film cutaneo senza risultare pesante o comedogenico. Il suo massaggio regala alla pelle una sensazione di profondo nutrimento e un

after-feel morbido, setoso e protetto. Oltre a beneficiare il tessuto cutaneo, la sua spiccata resistenza intrinseca all'ossidazione aiuta a stabilizzare l'intero comparto lipidico della formula, salvaguardando da eventuale irrancidimento anche gli altri oli vegetali più sensibili presenti nell'emulsione.

3.1.2 Principi Attivi Biotecnologici e Biorivitalizzanti

PSEUDOALTEROMONAS FERMENT EXTRACT (Estratto di Fermento di Pseudoalteromonas)

Funzione: Attivo biotecnologico antirughe, rigenerante e ristrutturante.

È uno degli ingredienti chiave di questa crema. Si tratta di un glicopeptide/esopolisaccaride ricavato dalla fermentazione di un ceppo batterico isolato nei ghiacci dell'Antartide (Pseudoalteromonas). Questo microrganismo produce glicoproteine protettive per resistere a temperature estreme. Sulla pelle umana, questo attivo: stimola la sintesi di Collagene di Tipo I e IV ed Elastina, riorganizzando la matrice extracellulare. Svolge un'azione ristrutturante profonda e riduce significativamente la profondità delle rughe. Promuove la rigenerazione e la riparazione cellulare, proteggendo la cute dal freddo e dalla disidratazione severa. L'**estratto di fermento di Pseudoalteromonas** (*Pseudoalteromonas Ferment Extract*) è un attivo biotecnologico d'eccezione ricavato dalla fermentazione controllata del batterio marino *Pseudoalteromonas antarctica*, isolato dalle masse glaciali dell'Antartide. Per sopravvivere a condizioni ambientali estreme di gelo, alta pressione osmotica e radiazioni, questo microrganismo sintetizza e secerne una complessa matrice idrofila di glicoproteine ed esopolisaccaridi (EPS) [34]. In natura, questo secreto polimerico agisce come uno schermo crioprotettivo biologico: impedisce la cristallizzazione dell'acqua attorno alle membrane batteriche, proteggendo la cellula dalla rottura meccanica e dalla disidratazione da congelamento. Trasposta sulla cute umana, questa matrice glicoproteica si comporta come un potente messaggero biochimico capace di interagire direttamente con i fibroblasti del derma.

L'attivo stimola l'espressione genica e la sintesi dei principali pilastri della matrice extracellulare (ECM), promuovendo un incremento significativo del **Collagene di Tipo I** (la proteina portante della densità dermica), del **Collagene di Tipo IV** e dell'**Elastina**. Il potenziamento del Collagene IV riveste un ruolo strategico: essendo la proteina chiave della lamina densa nella giunzione dermo-epidermica (DEJ), ne rinforza la struttura e l'ancoraggio tra derma ed epidermide. Questa riorganizzazione tridimensionale migliora la coesione meccanica dei tessuti, incrementa la compatezza e riduce in modo drastico la profondità dei solchi rugosi. Parallelamente all'azione ristrutturante e ridensificante, il *Pseudoalteromonas Ferment Extract* esplica una marcata funzione protettiva e cicatrizzante. Grazie alla sua struttura macromolecolare e alla spiccata idrofilia, forma sulla superficie epidermica un film protettivo idratante ad elevata sostantività. Questo reticolo riduce la perdita d'acqua transepidermica (TEWL) e difende i tessuti dal "cold stress" (lo stress da congelamento e vaso-costrizione causato dal freddo severo e dal vento). Inoltre, l'attivo accelera la migrazione dei cheratinociti, stimolando la rigenerazione e la riepitelizzazione cellulare; ciò consente di riparare celermente le micro-lesioni della barriera cutanea, restituendo morbidezza, elasticità e profonda protezione anche alle pelli più fragili o esposte a climi estremi.

TROPAEOLUM MAJUS FLOWER/LEAF/STEM EXTRACT (Estratto di Nasturzio / Cappuccina)

Funzione: Attivo ossigenante, illuminante e anti-inquinamento (Anti-Pollution).

Ricco di arabinogalattani e glucotropaeolina, questo estratto botanico lavora sui meccanismi di ossigenazione cellulare. Stimola la sintesi del citocromo C e facilita l'adattamento delle cellule cutanee allo stress ipossico (mancanza di ossigeno dovuta a inquinamento, fumo, smog urbano o invecchiamento) [35]. Il risultato è una pelle visibilmente più luminosa, rivitalizzata, con un colorito sano e uniforme. La formula presenta una vera e propria sinergia botanica mirata a proteggere il microcircolo, lenire gli arrossamenti e combattere lo stress ossidativo. L'estratto botanico ricavato da *Tropaeolum majus* (cappuccina) rappresenta un attivo di punta nel panorama della cosmetica *anti-pollution* e rivitalizzante, formulato per contrastare l'ipossia cutanea indotta dall'invecchiamento e dall'esposizione agli agenti inquinanti urbani come smog, fumo e polveri sottili. La sua efficacia biologica si basa sulla

presenza combinata di due classi molecolari altamente funzionali: gli **arabinogalattani**, complessi polisaccaridici ad elevata idrofilia, e la **glucotropaeolina**, un glucosinolato solforato ad elevata attività detossificante e citoprotettiva. Negli strati epidermici sottoposti a stress ambientale, le cellule subiscono una riduzione dell'apporto di ossigeno e un accumulo di specie reattive dell'ossigeno (ROS); questo stato ipossico rallenta la sintesi energetica nei mitocondri, traducendosi clinicamente in una pelle asfittica, opaca, dal colorito grigio e disomogeneo. Il meccanismo d'azione molecolare dell'attivo interviene direttamente a livello della catena respiratoria mitocondriale, stimolando in modo mirato la sintesi del **citocromo C**. Questa emoproteina funge da trasportatore essenziale di elettroni tra il Complesso III e il Complesso IV (citocromo c ossidasi), il passaggio chiave che permette la generazione del gradiente protonico necessario alla produzione di ATP (adenosina trifosfato). Promuovendo l'espressione del citocromo C, l'estratto ripristina l'efficienza della respirazione cellulare anche in presenza di scarso apporto di ossigeno, facilitando l'adattamento fisiologico dei cheratinociti e dei fibroblasti allo stress ipossico. Parallelamente, la glucotropaeolina attiva i sistemi enzimatici di detossificazione di Fase II (come la glutatione S-trasferasi), favorendo la neutralizzazione dei radicali liberi e lo smaltimento dei cataboliti tossici accumulati nelle cellule. L'effetto visibile sulla cute è una profonda rivitalizzazione dei tessuti: il ripristino della riserva energetica cellulare riattiva il turnover epidermico, affina la grana della pelle e restituisce la fisiologica rifrazione della luce sulla superficie cutanea. La pelle asfittica ritrova un colorito sano, uniforme e naturalmente luminoso. Questa azione ossigenante e detossificante costituisce il presupposto ideale per l'efficacia del **fitocomplesso botanico ad azione lenitiva e vasoprotettrice** integrato nella formula. Lavorando in profonda sinergia con l'estratto ossigenante, questo fitocomplesso targettizza il microcircolo cutaneo: protegge l'endotelio dei capillari dalla fragilità, modula il rilascio di citochine pro-infiammatorie e previene la stasi ematica responsabili di arrossamenti diffusi e couperose, sigillando la risposta biologica del cosmetico con una potente azione decongestionante e anti-ossidativa globale.

FOENICULUM VULGARE FRUIT EXTRACT (Estratto di Finocchio)

Funzione: Purificante, tonificante e decongestionante.

Ricco di anetolo, flavonoidi e sali minerali. Svolge un'azione rinfrescante e purificante, aiutando a regolare l'equilibrio cutaneo e fornendo un leggero effetto tonificante sui tessuti. L'**estratto di frutto di finocchio** (*Foeniculum Vulgare Fruit Extract*) è un fitocomplesso botanico ottenuto dai frutti di finocchio, caratterizzato da un profilo molecolare bilanciato in cui convivono fenilpropanoidi volatili (tra cui spiccano il *trans*-anetolo e il fencone), bioflavonoidi idrosolubili (quali quercetina, kaempferolo e rutina), acidi fenolici e una ricca frazione di sali minerali biodisponibili (potassio, calcio e magnesio) [36] [36]. Questa specifica combinazione chimica conferisce all'estratto una duplice valenza formulativa, capace di agire sia sulla purificazione e regolazione del microambiente follicolare, sia sulla decongestione dei tessuti e sul sostegno dell'omeostasi epidermica. A livello microbiologico e dermatologico, la frazione aromatica composta da anetolo e fencone esplica una marcata azione purificante ed emolliente-antisettica. Intervenendo sul film idrolipidico e sull'ostio follicolare, queste molecole contribuiscono a limitare la proliferazione batterica e a modulare la secrezione sebacea, evitando l'ostruzione dei pori senza delipidizzare la cute o alterare il microbioma residente. Parallelamente, la componente flavonoidica agisce come potente decongestionante e lenitivo: interagendo con le cascate infiammatorie epidermiche, riduce il rilascio di citochine pro-infiammatorie e neutralizza le specie reattive dell'ossigeno (ROS), attenuando efficacemente i micro-arrossamenti e gli stati congestizi della pelle. Sul piano biomeccanico e della texture cutanea, l'estratto di finocchio garantisce un'azione tonificante ed astringente delicata. I polifenoli e i sali minerali lavorano in sinergia per favorire un temporaneo ricompattamento dei tessuti superficiali e affinare la grana della pelle, promuovendo il ripristino dell'equilibrio osmotico a livello epidermico. Inserito nella fase acquosa del formulato, l'estratto regala un'immediata sensazione di freschezza, contribuendo a rivitalizzare i tessuti affaticati o asfittici e lasciando un *after-feel* tonico, purificato e visibilmente riequilibrato.

CALENDULA OFFICINALIS EXTRACT (Estratto di Calendula)

Funzione: Lenitivo, cicatrizzante e disarrossante.

Ricchissimo di flavonoidi, caroteni e triterpeni. La calendula è l'ingrediente d'elezione per le pelli reattive, sensibili o fragili. Stimola la riepitelizzazione (guarigione dei tessuti), riduce le micro-infiammazioni e allevia bruciori e arrossamenti. L'**estratto di fiori di calendula**

(*Calendula Officinalis Flower Extract*) è uno dei fitocomplessi dermocosmetici più rinomati in dermatologia e cosmesi riparativa, caratterizzato da un'elevata concentrazione di principi attivi lipofili e idrosolubili che agiscono in profonda sinergia. La frazione bioattiva chiave è rappresentata dai **triterpeni alcolici**, con particolare riferimento agli esteri del **faradiolo** (tra cui il faradiolo monoestere), considerati i principali responsabili dell'intensa attività antinfiammatoria dell'estratto [37]. A questi si affiancano una ricca componente di **flavonoidi** (come glucosidi della quercetina e dell'isoramnetina, e rutina), **carotenoidi** (luteina, zeaxantina, beta-carotene), mucillagini polisaccaridiche ed essenze aromatiche. A livello molecolare e tissutale, il faradiolo e i suoi derivati esercitano un'azione inibitoria mirata sui pathway dell'infiammazione epidermica: sopprimono l'attività degli enzimi ciclossigenasi-2 (COX-2) e 5-lipossigenasi (5-LOX), modulando la sintesi di eicosanoidi pro-infiammatori (prostaglandine e leucotrieni) e riducendo la secrezione di citochine. Questo blocco biochimico si traduce sul piano clinico in una drastica attenuazione dell'eritema, dei bruciori e della sensazione di tensione cutanea, rendendo la calendula l'attivo d'elezione per pelli iper-reattive, sensibili, couperosiche o danneggiate da fattori ambientali, scottature e trattamenti dermo-estetici. Sul fronte della riparazione e rigenerazione cutanea, la frazione polisaccaridica e i carotenoidi agiscono come stimolatori della **riepitelizzazione**. Le mucillagini formano un film protettivo idratante che preserva il microambiente umido ideale per la guarigione dei tessuti, mentre i carotenoidi e i triterpeni stimolano la proliferazione e la migrazione dei fibroblasti, oltre a promuovere la deposizione di nuove fibre di collagene e la neovascolarizzazione (angiogenesi controllata) nelle sedi di microlesione. Parallelamente, l'azione antiossidante dei carotenoidi e dei flavonoidi neutralizza le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e spegne l'ossigeno singoletto, salvaguardando le membrane lipidiche corneocitarie dall'invecchiamento precoce indotto dallo stress ossidativo. La presenza dei flavonoidi rinforza inoltre la resistenza dei micro-capillari epidermici, riducendone la permeabilità e la fragilità endoteliale. Inserito nella formulazione, l'estratto di calendula lavora in perfetta armonia con la matrice lipidica e idrica dell'emulsione, svolgendo una profonda azione decongestionante e ristrutturante che rigenera la funzione di barriera e ripristina la fisiologica omeostasi di pelli fragili o compromesse, lasciando un *after-feel* lenito, morbido e duraturamente protetto.

VACCINIUM MACROCARPON FRUIT EXTRACT (Estratto di Cranberry / Mirtillo Rosso Americano)

Funzione: Antiossidante, protettivo e nutriente.

Il Cranberry è celebre per il suo elevatissimo contenuto di proantocianidine (PAC), bioflavonoidi e acidi grassi essenziali (Omega-3, 6 e 9). Esercita un'azione anti-radicalica ad ampio spettro, proteggendo le membrane cellulari dai danni ossidativi e prevenendo il degrado del collagene. L'**estratto di frutto di cranberry** (*Vaccinium Macrocarpon Fruit Extract* / mirtillo rosso americano) è un fitocomplesso ad altissimo valore biologico, riconosciuto in dermo-cosmesi per l'eccezionale concentrazione di polifenoli e bioflavonoidi ad altissima attività funzionale. La sua caratteristica molecolare distintiva è rappresentata dall'elevata densità di **proantocianidine di tipo A (PAC-A)** oligomeri flavanoidici rari nel regno vegetale e dotati di un doppio legame intermonomerico che conferisce loro una stabilità chimica e un'efficacia biologica nettamente superiore rispetto alle tradizionali PAC di tipo B presenti in altre bacche [38]. A questo patrimonio molecolare si affiancano antocianine, flavonoli (quali quercetina, miricetina e kaempferolo), acidi organici (chinico, malico e citrico), vitamina C e composti idrosolubili ad azione fortemente sinergica. A livello di barriera ed epidermide, l'estratto di cranberry agisce come un potente **scavenger** (spazzino) delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS) generate dallo stress foto-ossidativo, dalle radiazioni UV e dall'inquinamento atmosferico. Le proantocianidine di tipo A e i flavonoli donano elettroni idrogeno neutralizzando i radicali liberi prima che possano innescare la perossidazione lipidica a carico delle membrane cellulari e dei ceramidi dello strato corneo [38]. Questa protezione anti-radicalica ad ampio spettro preserva la fluidità e l'integrità strutturale della matrice lipidica, prevenendo la disidratazione profonda e difendendo i cheratinociti dall'invecchiamento precoce. Sul fronte della preservazione strutturale della matrice extracellulare (ECM), l'estratto esplica una marcata azione inibitoria nei confronti degli enzimi degradativi della cute, in particolare contro le **metalloproteinasi della matrice (MMP-1, MMP-9)**, la collagenasi e l'elastasi. Bloccando l'iper-espressione di tali enzimi indotta dallo stress ambientale, l'attivo previene la frammentazione e il degrado delle fibre di **Collagene di Tipo I** ed **Elastina**, mantenendo la densità, la compattezza e la resilienza del tessuto dermico. Inoltre, i polifenoli del cranberry contrastano i processi di

glicazione non enzimatica delle proteine (la formazione degli AGEs, *Advanced Glycation End-products*), impedendo che le fibre di collagene si irrigidiscano e perdano la loro nativa flessibilità. Un ulteriore meccanismo d'azione biomeccanico risiede nella capacità delle PAC-A di esercitare un'attività **anti-adesiva batterica**. Anziché agire come un antibatterico sistemico che altererebbe il microbioma residente, l'estratto impedisce fisicamente ai microrganismi patogeni o opportunisti di aderire alle membrane cellulari epidermiche, supportando il mantenimento di una corretta eubiosi cutanea. Contemporaneamente, gli acidi organici presenti nel fitocomplesso aiutano a preservare il pH del mantello acido nei valori fisiologici (~4,5–5,5) [32], affinando delicatamente la grana della pelle. Inserito nella fase attiva della formula, l'estratto di cranberry dona al cosmetico un'elevata valenza *anti-pollution* e *well-aging*, regalando alla cute un colorito uniforme, una luminosità diffusa e un *after-feel* visibilmente tonificato, elastico e protetto.

VITIS VINIFERA EXTRACT (Estratto di Vite Rossa / Uva)

Funzione: Antiossidante potente, vasoprotettore e anti-age.

Contiene dosi elevate di polifenoli, tannini e Resveratrolo. È un eccezionale protettore dei vasi capillari: rinforza la microcircolazione cutanea, riduce la permeabilità dei capillari ed è fondamentale per prevenire e contrastare la couperose e il photo-aging (invecchiamento causato dal sole). L'**estratto di vite rossa e uva** (*Vitis Vinifera Extract*) è un fitocomplesso dermo-cosmetico di primaria rilevanza, caratterizzato da una straordinaria densità di molecole bioattive appartenenti alla famiglia dei polifenoli. Tra le sue componenti guida spiccano le **Proantocianidine Oligomeriche (OPC)** — tra i più potenti antiossidanti presenti in natura —, i **tannini condensati**, i **flavonoidi** (quali rutina, quercetina e isoquercitrina) e, soprattutto, lo stilbene **stilbenoide trans-resveratrolo** [39]. Questa specifica architettura chimica conferisce all'estratto una duplice ed elevata efficacia funzionale: una spiccata attività vasoprotettrice a livello del microcircolo cutaneo e un'intensa protezione nei confronti del photo-aging indotto dalle radiazioni ultraviolette. A livello del microcircolo epidermico e dermico, le OPC e i flavonoidi del fitocomplesso svolgono un'azione angioprotettiva e tonificante diretta sulle pareti dei vasi capillari. Le molecole inibiscono in modo selettivo gli enzimi idrolitici — quali ialuronidasi, elastasi e collagenasi — responsabili della degradazione della matrice extracellulare che circonda l'endotelio vascolare. Parallelamente,

riducono la permeabilità e la fragilità dei capillari, ostacolando lo stravaso ematico e la formazione di micro-edemi tissutali. Questo meccanismo di stabilizzazione endoteliale riduce visibilmente gli stati congestizi, gli arrossamenti diffusi e le micro-teleangectasie, configurando l'estratto di vite rossa come un ingrediente fondamentale nella prevenzione e nel trattamento della couperose, della rosacea e della pelle reattiva. Sul fronte dell'anti-invecchiamento e della difesa foto-ossidativa, il **Resveratrolo** agisce come un potente modulatore dell'espressione genica cellulare. Penetrando negli strati epidermici, attiva i recettori delle sirtuine (in particolare **SIRT1**, la cosiddetta "proteina della longevità"), stimolando i meccanismi fisiologici di riparazione del DNA e la biogenesi mitocondriale nei cheratinociti e nei fibroblasti. Contemporaneamente, il resveratrolo e le OPC bloccano la cascata infiammatoria innescata dai raggi UV sopprimendo la via di segnalazione del fattore di trascrizione NF-Kb. Questo blocco down-regola l'iper-espressione delle metalloproteinasi della matrice (MMP-1, MMP-3, MMP-9) [39], impedendo la disgregazione delle fibre di collagene e l'insorgenza dell'elastosi solare. Infine, la frazione di tannini presenti nell'estratto esercita un'azione astringente ed elasticizzante sulla superficie dello strato corneo. Interagendo con le proteine della cheratina, i tannini formano un sottile reticolo molecolare che compatta temporaneamente i tessuti, affina i pori dilatati e migliora la grana della pelle. Inserito nella fase acquosa del formulato, l'estratto di *Vitis Vinifera* rinforza la resilienza cutanea contro le aggressioni ambientali e l'inquinamento, garantendo un colorito visibilmente più omogeneo, luminoso e protetto dallo stress crono- e foto-indotto.

CHAMOMILLA RECUTITA FLOWER EXTRACT (Estratto di Camomilla)

Funzione: Calmante, addolcente e antinfiammatorio.

Ricco di alpha-bisabololo e apigenina. La camomilla possiede proprietà decongestionanti e lenitive riconosciute. Aiuta a spegnere i rossori, alleviare l'irritazione cutanea e donare sollievo immediato alle pelli sottoposte a stress ambientali. L'**estratto di fiori di camomilla** (*Chamomilla Recutita Flower Extract*) è uno dei fitocomplessi lenitivi più documentati e performanti in dermo-cosmesi, caratterizzato da una complessa matrice bioattiva in cui convivono frazioni idrosolubili e lipofile ad elevata bioaffinità cutanea. La sua efficacia biologica è determinata dalla sinergia tra i flavoni, dominati dall'**apigenina** (e dai suoi derivati glicosidici), e la frazione sesquiterpenica, composta prevalentemente da **alpha-**

bisabololo e matricina (precursore del **camazulene**), a cui si affiancano cumarine (erniarina, umbelliferone) e mucillagini polisaccaridiche [40]. A livello molecolare e cellulare, l'apigenina e l'alfa-bisabololo esercitano un'intensa azione modulatrice sulle cascate dell'infiammazione epidermica. L'apigenina inibisce l'attivazione del fattore di trascrizione **NF-Kb**, down-regolando l'espressione genica di enzimi pro-infiammatori quali la ciclossigenasi-2 (COX-2) e la sintasi dell'ossido nitrico inducibile (iNOS). Parallelamente, l'alfa-bisabololo e il camazulene agiscono bloccando le vie della 5-lipossigenasi (5-LOX) e della cicloossigenasi, sopprimendo la sintesi di leucotrieni e prostaglandine come la PGE2 [40]. Inoltre, la frazione molecolare inibisce la degranulazione dei mastociti e il conseguente rilascio di istamina, traducendosi in un'immediata riduzione di prurito, bruciore, eritema e iper-reattività vascolare. Sul piano della riparazione tessutale e della protezione di barriera, l'estratto esplica una spiccata funzione decongestionante ed epitelizzante. Le mucillagini presenti nel fitocomplesso formano un film idratante sottile e traspirante sulla superficie dello strato corneo, che riduce la perdita d'acqua transepidermica (TEWL) e scherma la cute dalle aggressioni ambientali (sbalzi termici, inquinamento, radiazioni UV). Nel contempo, l'elevato potere antiossidante dei flavonoidi disattiva i radicali liberi e riduce lo stress ossidativo a carico delle membrane cellulari, mentre l'alfa-bisabololo promuove la migrazione dei cheratinociti, favorendo la cicatrizzazione delle micro-lesioni e il ripristino dell'integrità epidermica. Inserito nella fase acquosa o idroglicolica della formula, l'estratto di camomilla lavora in perfetta armonia con gli altri attivi lenitivi della composizione (come Calendula e Vite Rossa). Offre un sollievo immediato e duraturo alle pelli sensibili, couperosiche, atopiche o arrossate dal sole, ripristinando il fisiologico microambiente epidermico e lasciando un *after-feel* decongestionato, fresco e visibilmente uniformato.

RIBES NIGRUM FRUIT EXTRACT (Estratto di Ribes Nero)

Funzione: "Cortisone-like" naturale, vasoprotettore e lenitivo.

Il Ribes Nero è ricco di antociani, vitamina C ed acido gamma-linolenico (GLA). Svolge un'azione antinfiammatoria simile a quella del cortisone naturale (senza alcun effetto collaterale), rinforzando la barriera cutanea e migliorando la resistenza dei piccoli vasi sanguigni del viso. L'**estratto di frutto di ribes nero** (*Ribes Nigrum Fruit Extract*) è un fitocomplesso ad altissima valenza dermo-funzionale, caratterizzato da uno straordinario

profilo polifenolico dominato dagli **antociani** (in particolare la delfinidina-3-rutinoside e la cianidina-3-rutinoside), associati ad elevati livelli di acido ascorbico (Vitamina C), acidi fenolici, bioflavonoidi (quercetina e kaempferolo) e tracce di lipidi essenziali [41]. Questa matrice molecolare integrata conferisce all'estratto una rinomata e potente attività antinfiammatoria, definita in dermo-cosmesi ad **effetto "cortisone-like"** (simile-cortisonico), ma completamente priva dei rischi di assottigliamento epidermico o rebound tipici dei presidi farmacologici steroidei. A livello molecolare, il meccanismo d'azione dell'estratto di ribes nero interviene direttamente a monte della cascata infiammatoria cutanea. Gli antociani e i flavonoli inibiscono in modo coordinato l'attività degli enzimi chiave **fosfolipasi A2 (PLA2)**, **ciclossigenasi-2 (COX-2)** e **5-lipossigenasi (5-LOX)**. Questo blocco biochimico arresta la cascata dell'acido arachidonico, impedendo la sintesi di eicosanoidi pro-infiammatori quali prostaglandine (PGE2) e leucotrieni (LTB). Contemporaneamente, l'attivo down-regola la via di segnalazione del fattore NF-kappaB, sopprimendo la liberazione di citochine pro-infiammatorie (quali TNF-alpha, IL-1beta e IL-6) [41] e limitando la degranulazione dei mastociti con conseguente blocco del rilascio di istamina. Il risultato è un immediato spegnimento dell'iper-reattività epidermica, con una drastica riduzione di eritemi, prurito, edemi e stati congestizi. Sul piano del microcircolo e del supporto vascolare, gli antociani lavorano in stretta sinergia con la Vitamina C per proteggere la struttura dell'endotelio capillare. Le molecole polifenoliche riducono la permeabilità e la fragilità dei vasi sanguigni superficiali del viso, inibendo la degradazione della matrice pericapillare e contrastando lo stravaso di liquidi nei tessuti. Questo meccanismo di angioprotezione rende l'estratto di ribes nero un pilastro nella prevenzione e nel trattamento della couperose, delle teleangectasie e delle manifestazioni della rosacea. Parallelamente, la Vitamina C agisce come cofattore fondamentale nei processi di idrossilazione della prolina e della lisina, stimolando la neo-sintesi di **Collagene** [31] e supportando la compattezza del derma. Inserito nella fase attiva della formula, l'estratto di *Ribes Nigrum* esplica un'intensa azione antiossidante ad ampio spettro che neutralizza i radicali liberi generati da radiazioni UV, smog e stress termici, salvaguardando i lipidi di barriera dalla perossidazione. L'effetto finale sulla cute è un tessuto visibilmente decongestionato, un microcircolo rinforzato e un *after-feel* caratterizzato da profondo sollievo, elasticità e una ritrovata tollerabilità cutanea.

VACCINIUM MYRTILLUS FRUIT EXTRACT (Estratto di Mirtillo Nero)

Funzione: Vasoprotettore della microcircolazione, antiossidante.

Il mirtillo nero possiede un concentrato unico di antocianosidi. Questi composti riducono la fragilità e la permeabilità dei capillari sanguigni, stimolano il microcircolo del derma e restituiscono luminosità al viso, riducendo le discromie legate alla cattiva circolazione superficiale. L'**estratto di frutto di mirtillo nero** (*Vaccinium Myrtillus Fruit Extract*) rappresenta uno dei fitocomplessi vasoprotettori e antiossidanti più potenti della farmacopea dermo-cosmetica. A differenza di altre specie di mirtillo, il *Vaccinium Myrtillus* (mirtillo nero europeo) si distingue per un profilo fitochimico ricchissimo di **antocianosidi** (o antocianine), molecole flavonoidiche solubili in acqua che conferiscono il caratteristico colore scuro alla bacca. Tra le componenti guida spiccano i glucosidi, galattosidi e arabinosidi della **delfinidina**, **cianidina**, **petunidina**, **peonidina** e **malvidina**, affiancati da flavonoli (quercetina e rutina), tannini cateterici, acidi fenolici, acido ascorbico e acidi fruttati (citrico e malico) [42]. A livello fisiologico e microvascolare, il meccanismo d'azione primario degli antocianosidi del mirtillo nero si esplica direttamente sulle strutture parete dei vasi capillari del derma superficiale. Queste biomolecole mostrano una marcata affinità per i mucopolisaccaridi e le fibre di collagene che costituiscono la membrana basale endoteliale. Gli antocianosidi inibiscono la degradazione enzimatica della matrice pericapillare operata da **elastasi**, **collagenasi** e **ialuronidasi**, rinforzando la resistenza strutturale dei micro-vasi. Contemporaneamente, riducono l'eccessiva permeabilità e la fragilità capillare, prevenendo lo stravaso di plasma e la formazione di micro-edemi [42] responsabili di congestioni cutanee, eritrosi e manifestazioni couperosiche o rosacee. Sul piano dell'ossigenazione e della risposta estetica epidermica, l'ottimizzazione del flusso ematico locale permette di superare gli stati di ipossia tissutale associati a una cattiva circolazione superficiale, fumo, inquinamento o crono-invecchiamento. La riattivazione della microperfusione dermica favorisce il drenaggio dei cataboliti metabolici e il costante apporto di nutrimento ai cheratinociti basalici. Ciò si traduce clinicamente in una drastica riduzione delle discromie di origine vascolare (aloni bluastri, opacità e colorito spento o grigiastro), restituendo al viso un'immediata luminosità fisiologica, omogeneità cromatica e un aspetto visibilmente riossigenato. Infine, l'estratto di *Vaccinium Myrtillus* si configura come un eccezionale

agente **anti-pollution** e **scavenger** di specie reattive dell'ossigeno (ROS). La sua frazione polifenolica neutralizza i radicali liberi generati dai raggi UV e dalle polveri sottili prima che inneschino la perossidazione dei lipidi di barriera, mentre la presenza di acidi organici naturali contribuisce a mantenere il pH cutaneo sui valori fisiologici acidi (~4,5–5,5). Inserito nell'emulsione in sinergia con gli altri estratti botanici lenitivi e vasoprotettori (Vite Rossa, Ribes Nero, Camomilla e Calendula), il mirtillo nero completa un network difensivo integrato che protegge la cute sensibile e reattiva, lasciando un *after-feel* tonico, fresco, disteso e protetto.

CAMELLIA SINENSIS EXTRACT (Estratto di Tè Verde)

Funzione: Antiossidante d'eccellenza, astringente e dermoprotettivo.

Ricchissimo di polifenoli catechinici, in particolare l'Epigallocatechina Gallato (EGCG). È uno dei più potenti spazzini di radicali liberi (free radical scavengers) presenti in natura. Svolge un'azione protettiva dai raggi UV, previene la perossidazione lipidica e aiuta a restringere i pori dilatati grazie alla presenza di tannini. L'**estratto di foglie di tè verde** (*Camellia Sinensis Leaf Extract*) è un fitocomplesso dermo-cosmetico di primaria rilevanza, riconosciuto per la sua straordinaria concentrazione di polifenoli appartenenti alla classe dei flavan-3-oli, comunemente noti come **catechine**. Tra queste, la molecola guida è l'**Epigallocatechina Gallato (EGCG)** — che costituisce fino al 50-80% del totale catechinico dell'estratto —, affiancata da epigallocatechina (EGC), epicatechina gallato (ECG), epicatechina (EC), tannini condensati, metilxantine (caffeina e teobromina), amminoacidi liberi (L-teanina) e sali minerali [43]. Questa specifica matrice molecolare conferisce all'estratto uno dei più elevati poteri antiossidanti e citoprotettivi reperibili nel regno vegetale. A livello molecolare e cellulare, il meccanismo d'azione primario dell'EGCG e delle catechine si esplica come **free radical scavenger** (spazzino di radicali liberi) ad ampio spettro. Grazie alla presenza di molteplici gruppi ossidrilici fenolici (–OH) disposti sugli anelli aromatici, la molecola dona prontamente atomi di idrogeno alle specie reattive

dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS), disattivando l'ossigeno singoletto e bloccando sul nascere la reazione a catena della perossidazione lipidica. Inoltre, l'EGCG esercita una potente azione chelante nei confronti dei metalli di transizione, impedendo la reazione di Fenton e la conseguente formazione del radicale ossidrile [43], la specie chimica più dannosa per le membrane cellulari e i lipidi del film idrolipidico. Sul fronte della fotoprotezione biologica e della prevenzione del photo-aging, l'estratto di *Camellia Sinensis* agisce direttamente sulle vie di trasduzione del segnale intracellulare. In seguito all'esposizione alle radiazioni UV, l'EGCG sopprime l'attivazione dei fattori di trascrizione **NF-kB** e **AP-1**, bloccando la cascata infiammatoria e la sovra-espressione delle **metalloproteinasi della matrice (MMP-1, MMP-3 e MMP-9)**. Questa inibizione enzimatica previene la degradazione del **Collagene di Tipo I** e dell'**Elastina**, preservando l'integrità strutturale del derma ed evitando l'insorgenza dell'elastosi solare. Parallelamente, le metilxantine e l'EGCG modulano l'attività dell'enzima 5α-reduttasi nei sebociti, contribuendo a regolarizzare la produzione di sebo e a limitare i fenomeni infiammatori follicolari. Infine, la frazione di **tannini condensati** dona all'estratto spiccate proprietà astringenti e riequilibranti per la grana cutanea. Interagendo con le proteine della superficie epidermica, i tannini provocano un temporaneo ricompattamento delle strutture cheratiniche superficiali, restringendo visibilmente i pori dilatati e riducendo l'effetto lucido senza alterare l'idratazione profonda. Inserito nella fase acquosa del formulato, l'estratto di Tè Verde lavora in perfetta sinergia con gli altri attivi antiossidanti (Cranberry, Vite Rossa) e lenitivi della formula, regalando alla pelle un'intensa protezione *anti-pollution*, un colorito uniforme e un *after-feel* fresco, opacizzato e visibilmente affinato.

3.1.3 Sinergia antiossidante compartimentata: Sodium Ascorbyl Phosphate e Tocopheryl Acetate

L’efficacia protettiva e anti-age del formulato si basa sull'integrazione sinergica di due forme stabili e idrolizzabili in vivo delle vitamine C ed E: il Sodium Ascorbyl Phosphate (SAP) e il Tocopheryl Acetate. Questa combinazione permette di stabilire un network antiossidante cooperativo tra la fase acquosa e la fase lipidica del sistema cutaneo ed emulsionato [44].

Sodium Ascorbyl Phosphate (Derivato idrosolubile della Vitamina C)

L'acido L-ascorbico rappresenta il gold standard degli antiossidanti idrofili cutanei, ma presenta una marcata labilità formulativa: in soluzione acquosa e in presenza di ossigeno, radiazione luminosa o stress termici, va incontro a una rapida ossidazione irreversibile ad acido deidroascorbico e successiva scissione a derivati dicarbonilici bruni, con conseguente acidificazione del mezzo e perdita di efficacia [30]. Per ovviare a tali limiti di stabilità, è stato impiegato il Sodium Ascorbyl Phosphate (SAP), sale sodico dell’estere fosforico dell’acido L-ascorbico in posizione C-2. La salificazione e la protezione dell'ossidrile enolico conferiscono alla molecola un'elevata resistenza all'ossidazione in un range di pH eudermico (), consentendone l'agevole inclusione nella fase acquosa dell'emulsione senza richiedere i pH marcatamente acidi () indispensabili per la stabilità dell'acido ascorbico libero ma spesso irritanti per la barriera epidermica. Dal punto di vista farmacocinetico cutaneo, il SAP agisce come un pro-ingrediente a rilascio controllato:

1. Permeazione e bio-attivazione: Grazie alla sua stabilità idrofila, permea attraverso lo strato corneo fino ai cheratinociti vitali dell'epidermide, dove viene enzimaticamente idrolizzato dalle fosfatasi alcaline cutanee. Tale scissione rimuove il gruppo fosfato, rilasciando acido L-ascorbico libero direttamente nel citoplasma cellulare, garantendo una biodisponibilità prolungata e minimizzando i fenomeni di flogosi o eritema da picco di concentrazione [30].
2. Inibizione della melanogenesi: L'acido ascorbico liberato agisce da inibitore competitivo della tirosinasi chelando gli ioni rame () presenti nel sito catalitico dell'enzima e riducendo il dopachinone a levodopa (L-DOPA), prevenendo la formazione dei complessi pigmentari e favorendo l'omogeneità dell'incarnato [30].

3. Cofattore nella neo-sintesi di collagene: È un cofattore stechiometrico essenziale per gli enzimi *prolil-idrossilasi* e *lisil-idrossilasi*, responsabili dell'idrossilazione post-traduzionale dei residui di prolina e lisina nelle catene di pro-collagene. Questo evento biochimico è cruciale per la corretta stabilizzazione conformazionale della tripla elica del collagene di tipo I e III [31] nel derma.
4. Scavenging di specie reattive dell'ossigeno (ROS): Neutralizza i radicali liberi generati da radiazioni UV e inquinanti ambientali, preservando l'integrità del DNA cellulare e delle proteine strutturali della matrice extracellulare [31] (ECM).
5. Attività protettiva sul sebo e controllo microbico: A differenza di altri derivati ascorbici, il SAP ha dimostrato una peculiare efficacia nell'inibire la perossidazione dello squalene endogeno e una contestuale azione antibatterica mirata nei confronti di *Cutibacterium acnes* [45], contrastando l'innesco del processo comedogenico e le alterazioni infiammatorie correlate.

Tocopheryl Acetate (Derivato lipofilo della Vitamina E)

Il Tocopheryl Acetate è l’estere acetico dell'α-tocoferolo, sintetizzato proteggendo il gruppo ossidrilico fenolico mediante acetilazione. Questa derivatizzazione scherma il centro reattivo responsabile dell'attività antiossidante estrinseca, conferendo alla materia prima stabilità alla luce, all'ossigeno atmosferico e alla degradazione termica per l'intero ciclo di conservazione (*shelf-life*) dell'emulsione [46].

Data la sua lipofilia, la molecola si distribuisce uniformemente nella fase oleosa e all'interfaccia delle gocce micellari:

- Penetrazione e idrolisi enzimatica: Una volta applicato topicamente, il composto diffonde attraverso il cemento lipidico intercorneocitario e, ad opera delle esterasi e lipasi epidermiche, viene idrolizzato rilasciando α-tocoferolo libero a livello delle membrane biologiche [46].

- Protezione delle membrane lipidiche: L'α-tocoferolo agisce come il principale antiossidante lipofilo *chain-breaking* (interruttore di catena). Intercettando i radicali perossilici lipidici (), cede prontamente un idrogeno fenolico trasformandoli in idroperossidi inerti (), bloccando la cascata autocatalitica della perossidazione a carico degli acidi grassi polinsaturi (PUFA) dei fosfolipidi di membrana e dei lipidi epidermici.

Meccanismo di cooperazione redox e rigenerazione ciclica (Network C + E)

L'azione combinata di Sodium Ascorbyl Phosphate e Tocopheryl Acetate consente di replicare *in situ* la cascata antiossidante endogena attraverso un meccanismo cooperativo interfacciale [44, 47] (Figura 9):

1. Durante l'inattivazione di un radicale perossilico all'interno del bilayer fosfolipidico, l'α-tocoferolo si converte transitoriamente nel radicale tocoferosile (), una forma radicalica risonante relativamente stabile ma priva di ulteriore potere difensivo immediato.
2. All'interfaccia idro-lipidica, l'acido ascorbico libero (derivante dall'idrolisi del SAP nella fase acquosa adiacente) cede un elettrone al radicale tocoferosile, riducendolo nuovamente ad α-tocoferolo biologicamente attivo [47].
3. Il radicale ascorbilico (o semideidroascorbato) derivante possiede un basso potenziale di riduzione e può essere metabolizzato o rigenerato dai sistemi riducenti cellulari (come glutatione e tioredossina).

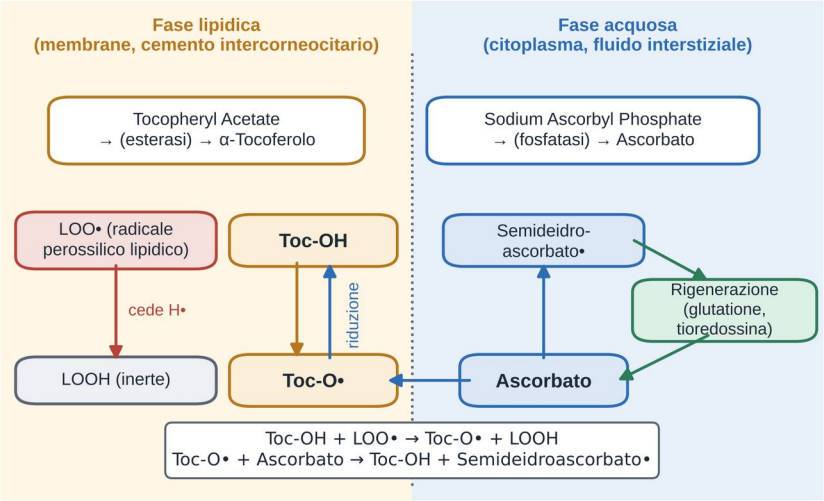


Figura 9: Cooperazione redox tra vitamina E (fase lipidica) e vitamina C (fase acquosa). Schema rielaborato da Packer et al. [47] e Lin et al. [44].

Questa cooperazione rigenera continuamente la riserva di Vitamina E attiva, riducendo l'esaurimento dei sistemi antiossidanti di membrana, limitando la degradazione foto-indotta della barriera e preservando la coesione strutturale dell'epidermide [44].

4. Disegno dello Studio Clinico, Protocollo Sperimentale e Adempimenti Etici

La valutazione dell'efficacia di un trattamento cosmetico destinato al distretto perioculare richiede l'integrazione di osservazioni cliniche, rilevazioni strumentali e informazioni derivanti dalla percezione soggettiva dei volontari [48]. La sola osservazione visiva, infatti, può essere influenzata dalle condizioni di illuminazione, dall'angolo di osservazione, dall'espressione facciale e dall'esperienza dell'operatore. Per tale ragione, nel presente studio la valutazione è stata impostata secondo un approccio multimodale, finalizzato a rilevare sia le modificazioni funzionali della cute sia le variazioni dell'aspetto estetico dell'area perioculare. L'impiego di metodiche biofisiche non invasive consente di ottenere informazioni riproducibili senza alterare l'integrità cutanea. Tali metodiche sono particolarmente appropriate per studi cosmetici in vivo, poiché permettono di monitorare nel tempo parametri quali idratazione, elasticità, pH, rugosità e pigmentazione [17, 49]. L'interpretazione dei risultati deve tuttavia tenere conto del fatto che ogni strumento misura una specifica proprietà fisica o ottica e non costituisce, singolarmente, una diagnosi clinica. Nel presente progetto sono stati considerati il sistema diagnostico Aram Huvis API 100/202/203, insieme alle relative sonde e agli eventuali moduli di analisi delle immagini [50]. La scelta di più metodiche deriva dalla necessità di descrivere il distretto perioculare sotto diversi punti di vista: la funzione di barriera, lo stato di idratazione, la componente lipidica, l'equilibrio acido della superficie cutanea, le proprietà viscoelastiche e l'aspetto cromatico e morfologico. Le rilevazioni sono state effettuate in condizioni standardizzate, allo scopo di ridurre la variabilità dovuta a fattori ambientali e comportamentali. In particolare, sono stati considerati la temperatura e l'umidità relativa dell'ambiente, il periodo di acclimatamento, la detersione precedente, l'assenza di prodotti cosmetici applicati prima della misurazione e la posizione del volontario durante l'esame. L'obiettivo metodologico non è dimostrare un effetto terapeutico, poiché il prodotto analizzato appartiene all'ambito cosmetico [29], ma verificare se l'applicazione ripetuta della formulazione sia associata a variazioni favorevoli dei parametri strumentali e della percezione soggettiva. I risultati devono pertanto essere discussi in termini di **miglioramento cosmetico**, **supporto della**

funzione cutanea e **modificazione dell'aspetto superficiale**, evitando interpretazioni cliniche non sostenute dal disegno dello studio [51].

4.1 Criteri di Selezione del Campione di Volontari

La selezione del campione rappresenta una fase essenziale nella progettazione di uno studio cosmetico in vivo, poiché le caratteristiche dei volontari possono influenzare in modo significativo i parametri clinici e biofisici rilevati [48]. Nel presente progetto, il campione è costituito da soggetti adulti selezionati con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la tollerabilità di un trattamento cosmetico intensivo destinato al distretto perioculare. La definizione dei criteri di inclusione e di esclusione è stata effettuata allo scopo di ottenere un gruppo sufficientemente omogeneo, riducendo, per quanto possibile, l'influenza di variabili individuali non direttamente correlate all'applicazione del prodotto. La numerosità del campione deve essere indicata sulla base del numero effettivo di volontari arruolati nello studio. Qualora l'indagine abbia avuto carattere preliminare o pilota, tale aspetto deve essere dichiarato esplicitamente, precisando che l'obiettivo principale consiste nella valutazione dell'andamento dei parametri cutanei e nella verifica della fattibilità del protocollo, piuttosto che nella produzione di risultati generalizzabili a tutta la popolazione. Nel caso di studi con campioni ridotti, è pertanto opportuno interpretare i risultati con cautela e considerarli come indicativi.

Criteri di inclusione

L'inclusione di soggetti adulti consente di garantire la capacità giuridica di esprimere un consenso autonomo e consapevole. Prima dell'arruolamento, ciascun volontario deve ricevere informazioni chiare riguardo alle finalità dello studio, alle modalità di applicazione del prodotto, alla tipologia di misurazioni effettuate, alla durata del monitoraggio, ai possibili effetti indesiderati e alla possibilità di interrompere la partecipazione in qualsiasi momento, senza conseguenze [52]. Per migliorare l'omogeneità del campione, è consigliabile registrare anche alcune variabili descrittive, tra cui età, sesso, fototipo cutaneo [25], tipo di pelle, eventuale sensibilità cutanea, abitudini cosmetiche, esposizione solare e tempo medio di utilizzo quotidiano dei dispositivi digitali. Tali informazioni non costituiscono

necessariamente criteri di esclusione, ma possono essere utilizzate per descrivere il campione e interpretare correttamente i risultati.

Criteri di esclusione

L'esclusione dei soggetti con alterazioni cutanee o oculari attive è motivata dalla necessità di tutelare la sicurezza dei volontari e di evitare che fenomeni infiammatori o patologici falsino le misurazioni. Analogamente, l'esclusione di persone sottoposte recentemente a procedure estetiche consente di ridurre il rischio che variazioni di idratazione, elasticità, pigmentazione o rugosità siano attribuite erroneamente al trattamento cosmetico oggetto della ricerca. Durante lo studio, i volontari devono essere invitati a non modificare le proprie abitudini di cura della zona perioculare. In particolare, è opportuno evitare l'introduzione di nuovi prodotti, l'esposizione solare intensa non protetta e l'utilizzo di trattamenti professionali non previsti dal protocollo. Ogni eventuale deviazione deve essere registrata nella scheda individuale del partecipante. La selezione del campione deve infine essere condotta nel rispetto dei principi di volontarietà, riservatezza, proporzionalità e tutela della persona. I dati raccolti devono essere codificati mediante un identificativo numerico o alfanumerico, evitando l'inserimento di informazioni direttamente riconducibili al volontario nelle tabelle dei risultati [53]. In questo modo, la definizione del campione non rappresenta soltanto un passaggio metodologico, ma costituisce anche uno strumento fondamentale per garantire la qualità scientifica, la riproducibilità e la correttezza etica dello studio.

4.2 Modalità di Somministrazione del Trattamento Cosmetico

La modalità di somministrazione rappresenta un elemento determinante nella standardizzazione di uno studio cosmetico in vivo, poiché l'efficacia osservata al termine del periodo di trattamento può dipendere non soltanto dalla composizione del prodotto, ma anche dalla quantità applicata, dalla frequenza d'uso, dalla tecnica di distribuzione e dal rispetto delle condizioni previste dal protocollo sperimentale. Nel presente studio, il trattamento è stato destinato esclusivamente al distretto perioculare, con particolare riferimento alla regione palpebrale inferiore e all'area laterale perioculare, comunemente interessata dalla presenza di rughe dinamiche e alterazioni cromatiche. Prima dell'inizio del trattamento, ogni volontario è stato adeguatamente informato sulle modalità di applicazione del prodotto e sulle precauzioni necessarie per l'utilizzo in prossimità degli occhi. È stato specificato che il cosmetico doveva essere applicato su cute detersa, asciutta e priva di residui di altri prodotti cosmetici, quali creme, sieri, oli, detergenti o make-up. La detersione preliminare aveva lo scopo di rimuovere impurità, sebo superficiale e residui di sostanze potenzialmente interferenti con la distribuzione del prodotto o con la rilevazione dei parametri biofisici. Per evitare modificazioni acute dei valori strumentali, è stato inoltre richiesto di rispettare un intervallo di tempo prestabilito tra la detersione e le misurazioni. L'applicazione è stata effettuata utilizzando una quantità standardizzata di prodotto, definita nel protocollo sperimentale ed erogata mediante una singola pressione completa (un *puff*) del dosatore a pompa integrato nel vaso in vetro, distribuita uniformemente sull'area perioculare. Tale sistema garantisce un dosaggio pratico, costante e riproducibile tra le diverse somministrazioni. È fondamentale mantenere questa precisione nell'erogazione, poiché una quantità eccessiva potrebbe alterare la percezione cosmetica della formula, aumentare il rischio di migrazione verso la superficie oculare e modificare temporaneamente i parametri cutanei; al contrario, un sottodosaggio rischierebbe di compromettere l'efficacia del trattamento e di attenuare gli effetti osservabili dello studio. Il prodotto è stato distribuito mediante i polpastrelli, precedentemente detersi, applicando una leggera pressione sulla cute. La tecnica di applicazione prevedeva il posizionamento del prodotto lungo il contorno orbitario, evitando il contatto diretto con la rima ciliare, la mucosa oculare e le aree cutanee eventualmente irritate. La distribuzione è stata eseguita con movimenti delicati,

prevalentemente di tipo tamponato, dall'area interna verso quella esterna, senza esercitare trazioni eccessive sulla cute. Tale modalità è stata scelta in considerazione della particolare sottigliezza e vulnerabilità del distretto perioculare, nel quale sfregamenti energici o manovre ripetute possono provocare arrossamento transitorio, discomfort e alterazioni della microcircolazione locale. Il protocollo ha previsto una frequenza di due applicazioni al giorno, da effettuarsi a orari il più possibile costanti, indicativamente al mattino e alla sera. La somministrazione serale, in particolare, consente di ridurre al minimo le interferenze con il make-up e con altri cosmetici utilizzati durante il giorno. La regolarità degli orari di stesura è stata stabilita per limitare la variabilità comportamentale e garantire una concentrazione costante e uniforme dei principi attivi a livello cutaneo nell'arco delle ventiquattro ore. Durante il periodo sperimentale, ai volontari è stato richiesto di non applicare altri prodotti specifici nella zona perioculare, salvo quelli espressamente autorizzati dal protocollo. In particolare, doveva essere evitato l'utilizzo concomitante di creme antirughe, prodotti depigmentanti, formulazioni contenenti retinoidi, alfa-idrossiacidi, acido salicilico o altri attivi potenzialmente irritanti. Tale limitazione era necessaria per ridurre l'effetto di fattori confondenti e attribuire le eventuali modificazioni rilevate, con le dovute cautele, al trattamento oggetto di studio. Non è stato invece richiesto di modificare le normali abitudini quotidiane, come l'utilizzo di prodotti detergenti o fotoprotettivi, purché tali prodotti fossero mantenuti costanti per tutta la durata dell'indagine. È stata inoltre prevista la registrazione di eventuali reazioni locali, quali bruciore, prurito, arrossamento, lacrimazione o sensazione di tensione. In presenza di manifestazioni persistenti o rilevanti, il volontario avrebbe dovuto sospendere temporaneamente l'applicazione e informare il responsabile dello studio. La valutazione della tollerabilità è stata integrata con l'osservazione clinica e con le risposte riportate nel questionario soggettivo. In conclusione, la somministrazione del trattamento è stata organizzata secondo criteri di uniformità, delicatezza e riproducibilità. La standardizzazione della quantità, della frequenza e della tecnica applicativa ha consentito di ridurre le variabili estranee all'indagine e di rendere più attendibile il confronto tra la condizione iniziale e quella rilevata al termine dello studio. Poiché si tratta di un prodotto cosmetico, gli eventuali risultati devono essere interpretati in termini di miglioramento dell'aspetto e delle condizioni superficiali della cute, senza attribuire alla formulazione finalità farmacologiche o terapeutiche [29].

4.3 Conformità alle Normative e GDPR 679/2016

Nel presente progetto, le procedure diagnostiche previste quali corneometria, valutazione del pH cutaneo, elastometria, osservazione mediante microcamera e analisi delle caratteristiche superficiali della cute devono essere descritte in modo chiaro, specificando che non comportano prelievi biologici, uso di farmaci, radiazioni ionizzanti o alterazioni permanenti dell'integrità cutanea. Devono tuttavia essere considerate eventuali reazioni transitorie, come arrossamento dovuto al contatto con la sonda, lieve sensibilità cutanea o irritazione associata all'applicazione del prodotto. Il volontario deve essere informato sulla possibilità di interrompere immediatamente la partecipazione qualora avverta discomfort, bruciore, prurito o altri effetti indesiderati. Un elemento centrale è rappresentato dal **consenso informato** [52]. Prima dell'arruolamento, ogni partecipante deve ricevere un'informativa scritta, redatta con linguaggio comprensibile e proporzionato al livello di conoscenza del soggetto. L'informativa deve indicare almeno: titolo e finalità della ricerca, responsabili dello studio, durata prevista, modalità di applicazione del cosmetico, tipologia delle misurazioni effettuate, eventuali rischi o disagi, benefici attesi, modalità di trattamento dei dati e contatti per esercitare i propri diritti. Il consenso deve essere libero, specifico, informato e documentato; il modulo utilizzato nel presente studio è riportato nel capitolo 6 (Figura 12). La mancata partecipazione o il successivo ritiro non devono comportare penalizzazioni né conseguenze sul rapporto con l'Ateneo o con gli sperimentatori. Il trattamento dei dati personali deve avvenire nel rispetto del **Regolamento (UE) 2016/679**, noto come GDPR [53], nonché della normativa nazionale applicabile [54]. I dati devono essere raccolti secondo i principi di liceità, correttezza, trasparenza, limitazione della finalità, minimizzazione, esattezza, limitazione della conservazione, integrità e riservatezza. Nel caso di immagini del volto o della regione perioculare, queste possono costituire dati personali, poiché potenzialmente idonee a rendere identificabile il soggetto. Qualora siano raccolte informazioni relative a condizioni dermatologiche, allergie, sensibilità cutanea o altri aspetti connessi allo stato di salute, tali dati possono rientrare tra le **categorie particolari di dati** previste dall'articolo 9 del GDPR e richiedono garanzie aggiuntive. Per ridurre il rischio di identificazione, a ciascun volontario dovrebbe essere assegnato un codice alfanumerico univoco. Il nominativo e i recapiti del partecipante devono essere conservati separatamente

dai risultati strumentali, dalle fotografie e dai questionari. Tale procedura, definita **pseudonimizzazione**, consente di limitare l'accesso ai dati identificativi e di lavorare prevalentemente su informazioni codificate. La chiave di collegamento tra codice e identità deve essere custodita dal responsabile autorizzato, in un archivio protetto e accessibile esclusivamente al personale coinvolto nella gestione dello studio. I dati devono essere utilizzati unicamente per le finalità dichiarate nel progetto, vale a dire la valutazione dell'efficacia percepita, della tollerabilità e delle modificazioni biofisiche associate al trattamento perioculare. Non è consentito utilizzare fotografie o risultati per pubblicazioni, presentazioni, materiale promozionale o attività diverse senza una specifica informazione e, ove necessario, un ulteriore consenso. I risultati dovranno essere presentati in forma aggregata, evitando l'associazione tra dati e identità individuale. La conservazione della documentazione deve essere limitata al periodo necessario al completamento della ricerca, alla verifica dei risultati e agli eventuali obblighi istituzionali. Al termine del periodo stabilito, i dati identificativi dovranno essere cancellati o resi anonimi, secondo quanto indicato nell'informativa. I volontari possono esercitare i diritti previsti dagli articoli 15–22 del GDPR, tra cui il diritto di accesso, rettifica, limitazione del trattamento, opposizione e, nei casi applicabili, cancellazione dei dati. Tali diritti devono essere esercitati mediante i contatti indicati nell'informativa. Infine, il responsabile dello studio deve definire le modalità di gestione di eventuali eventi avversi, deviazioni dal protocollo o violazioni dei dati personali. Ogni criticità deve essere registrata, valutata e comunicata ai referenti competenti secondo le procedure interne dell'Ateneo. La conformità etica e normativa non costituisce quindi un adempimento meramente formale, ma rappresenta una componente essenziale della qualità metodologica dello studio e dell'affidabilità dei risultati ottenuti. La sperimentazione descritta nel presente lavoro di tesi di Laurea Magistrale in Farmacia è stata progettata ed eseguita nel pieno rispetto dei principi etici stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki [52] e dalle linee guida internazionali di Buona Pratica Clinica (GCP/ICH) [55]. Lo studio si colloca nell'ambito del Progetto Formativo di Ricerca e Tirocinio Curriculare n. 296816 (afferente alla Convenzione n. 120901, Prot. n. 5493 del 10/12/2024), approvato dal Dipartimento di Scienze della Vita dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia e condotto in collaborazione con i laboratori dell'azienda ospitante Pharma Bioceutical S.r.l. La gestione delle informazioni e delle rilevazioni relative ai soggetti arruolati è stata improntata ai

principi di liceità, correttezza, trasparenza e minimizzazione del dato, in conformità al Regolamento Europeo GDPR 679/2016 e al D.Lgs. 196/2003 e successive modifiche e integrazioni [53, 54].

- **Titolari del Trattamento:** Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia (Dipartimento di Scienze della Vita) unitamente a Pharma Bioceutical S.r.l.
- **Responsabili e Tutori Scientifici dello Studio:** Prof.ssa Cecilia Baraldi (Tutore Scientifico per il soggetto promotore UNIMORE) e Dott. Andrea Righetti (Tutore Aziendale per Pharma Bioceutical S.r.l.).
- **Durata e Modalità di Conservazione:** Tutti i dati raccolti e i rilievi strumentali codificati saranno conservati su supporto digitale protetto da crittografia per un periodo massimo di 5 anni dalla discussione della tesi. Trascorso tale termine, si provvederà alla cancellazione definitiva ed irreversibile o alla completa anonimizzazione dei dati [53].

In stretta aderenza al principio di minimizzazione del dato e in rispondenza alla reale natura delle procedure sperimentali svolte:

Assenza di Dati Sanitari Complessi: Lo studio ha coinvolto un campione di 23 volontarie sane e non ha previsto la somministrazione di farmaci, l'esecuzione di diagnosi patologiche o il prelievo di campioni biologici. Le misurazioni effettuate sono state esclusivamente di tipo biofisico e non invasivo (pH, idratazione, elasticità, melanina, rughe e sensibilità, dal tempo T0 al tempo T10), eseguite mediante il sistema diagnostico Aram Huvis API 100/202/203 e un pH-metro digitale a elettrodo piatto.

Assenza di Immagini Identificabili: Le acquisizioni effettuate tramite la microcamera ad alta risoluzione in dotazione al sistema Aram Huvis API 100 sono state rigorosamente circoscritte a micro-scansioni fotometriche e ritagli d'area (crop) localizzati (in particolare del distretto infraorbitale) per valutare gli effetti del prodotto cosmeceutico contenente Tropaeolum Majus Extract e la protezione dal digital aging. Il protocollo non ha previsto l'acquisizione né la conservazione di fotografie del volto intero, né di altri elementi biometrici o fisionomici idonei a rendere identificabile il soggetto.

A ciascun partecipante è stato assegnato un codice alfanumerico univoco di pseudonimizzazione (es. VOL_01 ... VOL_20), garantendo la totale separazione tra la scheda anagrafica e i dati strumentali elaborati. La partecipazione dei volontari è stata subordinata alla previa presa visione dell'Informativa Privacy e alla sottoscrizione del modulo di Consenso Informato. A ogni partecipante è stata garantita la facoltà di revocare il proprio consenso in qualsiasi momento, liberamente e senza dover fornire alcuna motivazione.

- **Modalità di Esercizio del Recesso:** La volontà di recedere dallo studio può essere comunicata in forma scritta mediante l'invio di una e-mail all'indirizzo pharma.bioceutical@gmail.com, oppure consegnando la richiesta a mani presso la sede legale di Pharma Bioceutical S.r.l. (Via Arsenio Crespellani 22/24, 41121 Modena – MO).
- **Effetti della Revoca:** A seguito della ricezione della richiesta, si provvede all'immediata eliminazione e distruzione di tutti i dati non ancora elaborati in forma aggregata associati al codice identificativo del volontario.

4.4 Cronoprogramma delle rilevazioni e timeline di monitoraggio

La definizione di un cronoprogramma dettagliato rappresenta un elemento essenziale per garantire la corretta conduzione dello studio sperimentale e la confrontabilità dei dati raccolti nel tempo. Nel caso della valutazione di un trattamento cosmetico destinato al distretto perioculare, la pianificazione delle rilevazioni deve tenere conto sia dei tempi necessari affinché il prodotto possa determinare modificazioni osservabili, sia delle variazioni fisiologiche spontanee dei parametri cutanei. Idratazione, pH, componente lipidica superficiale, elasticità, rugosità e pigmentazione possono infatti essere influenzati da fattori ambientali, comportamentali e individuali, quali temperatura, umidità relativa, qualità del sonno, stress, ciclo mestruale, esposizione solare e utilizzo di prodotti cosmetici concomitanti [17]. Il monitoraggio è stato pertanto organizzato secondo una sequenza temporale prestabilita, applicata in modo uniforme a tutti i volontari arruolati. Prima dell’avvio delle

rilevazioni è stata prevista una fase preliminare dedicata alla selezione dei partecipanti, alla verifica dei criteri di inclusione ed esclusione e alla raccolta del consenso informato. In questa fase sono state inoltre acquisite le informazioni anagrafiche e anamnestiche necessarie alla caratterizzazione del campione, prestando particolare attenzione alla presenza di patologie dermatologiche, allergie note, trattamenti farmacologici o cosmetici recenti e condizioni che potessero interferire con i risultati. La prima valutazione, identificata come **T0**, ha rappresentato il momento basale dello studio. Essa è stata eseguita prima dell'applicazione del prodotto, dopo un adeguato periodo di acclimatamento del volontario nell'ambiente di prova. Durante la rilevazione basale sono state effettuate l'osservazione clinico-cosmetica dell'area perioculare, la documentazione fotografica standardizzata e la misurazione dei parametri biofisici mediante la strumentazione prevista dal protocollo. In particolare, sono stati registrati i valori relativi al pH, all'idratazione cutanea, all'elasticità e agli indicatori di melanina, rughe e sensibilità rilevabili mediante analisi strumentale e imaging. Contestualmente, il volontario ha compilato il questionario di autovalutazione soggettiva, fornendo una descrizione iniziale della percezione di secchezza, comfort, presenza di borse, occhiaie e rughe. Al termine della valutazione T0, ciascun partecipante ha ricevuto le istruzioni relative alla modalità di utilizzo del trattamento. Sono state indicate la quantità di prodotto da applicare, la frequenza giornaliera, la sede precisa di applicazione e la tecnica di distribuzione. Il prodotto è stato destinato esclusivamente alla regione perioculare stabilita dal protocollo, evitando il contatto diretto con la superficie oculare e con le mucose. Per ridurre le variabili confondenti, ai volontari è stato richiesto di mantenere, per tutta la durata dello studio, le proprie abitudini quotidiane il più possibile costanti e di non introdurre ulteriori prodotti specifici nella stessa area, salvo diversa indicazione. Il periodo di trattamento ha avuto una durata complessiva di 12 settimane, dal 10 luglio al 5 ottobre 2026. Durante tale intervallo, i volontari hanno applicato il cosmetico secondo le modalità prescritte e hanno segnalato eventuali reazioni indesiderate, quali bruciore, prurito, arrossamento, lacrimazione o sensazione di discomfort. La registrazione di tali eventi è stata effettuata mediante una scheda di monitoraggio o un diario individuale, utile anche per verificare l'aderenza al protocollo. L'aderenza è stata valutata considerando la frequenza delle applicazioni dichiarate e, quando possibile, il consumo del prodotto o la restituzione del contenitore. Le rilevazioni successive, denominate da T1 a T10, sono state eseguite a

intervalli di 7–11 giorni (Tabella 5, Figura 10), con l'obiettivo di osservare l'eventuale comparsa di modificazioni precoci e verificare la tollerabilità del trattamento. In questa fase sono state ripetute, secondo condizioni ambientali e operative analoghe a quelle di T0, le principali misurazioni biofisiche. Le visite di controllo hanno consentito inoltre di identificare tempestivamente eventuali deviazioni dal protocollo e di fornire chiarimenti sulle modalità di applicazione. La valutazione conclusiva, indicata come T10 (5 ottobre 2026), è stata eseguita al termine del periodo di trattamento. Sono state ripetute tutte le rilevazioni effettuate al basale, utilizzando la medesima strumentazione, la stessa area anatomica e, per quanto possibile, lo stesso operatore. Sono state inoltre acquisite nuove immagini standardizzate e somministrato nuovamente il questionario soggettivo. Il confronto tra i dati ottenuti in T0 e T10 ha permesso di stimare le variazioni associate al trattamento.

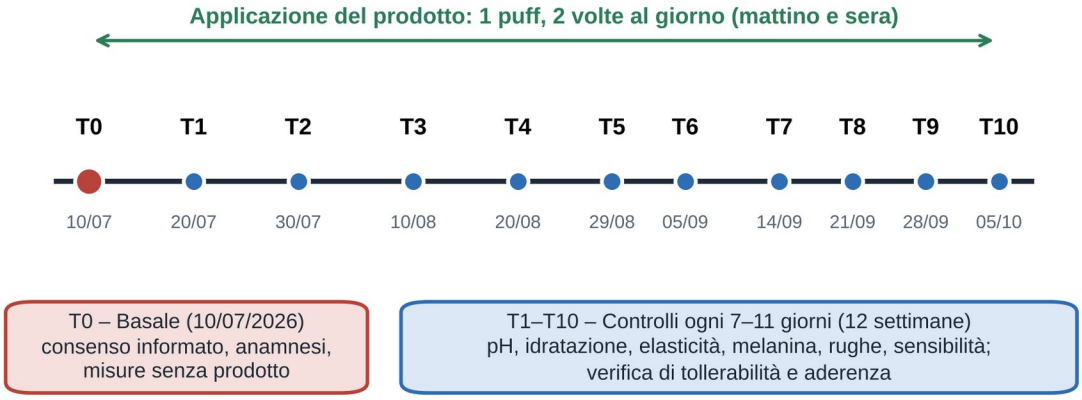


Figura 10: Timeline dello studio: rilevazione basale (T0, 10/07/2026) senza prodotto e dieci controlli successivi (T1–T10) fino al 05/10/2026. Elaborazione dell'autore.

Tempo	Data	Settimana	Attività
T0	10/07/2026	0 (basale)	Arruolamento, consenso informato, anamnesi; acclimatamento e misure basali senza prodotto (pH, idratazione, elasticità, melanina, rughe, sensibilità); consegna del prodotto e istruzioni d'uso
T1	20/07/2026	1,5	Prima misura di controllo; verifica della tollerabilità e della corretta applicazione
T2–T5	30/07 – 29/08/2026	3 – 7	Controlli a cadenza di 9–11 giorni nelle stesse condizioni di T0; verifica di aderenza e tollerabilità
T6–T9	05/09 – 28/09/2026	8 – 11	Controlli a cadenza settimanale nelle stesse condizioni di T0
T10	05/10/2026	12	Controllo finale: ripetizione di tutte le misure del basale e valutazione complessiva della tollerabilità

Tabella 5: Calendario delle rilevazioni e attività previste a ciascun tempo di osservazione.

Per garantire la qualità metodologica, tutte le rilevazioni sono state preferibilmente effettuate nella stessa fascia oraria, in un ambiente controllato e dopo un periodo di acclimatamento di almeno 10min [17]. Prima dell'esame la cute perioculare è stata lasciata priva di prodotti, evitando l'applicazione immediata di creme, sieri o detergenti che potessero modificare i valori strumentali. Il cronoprogramma così definito ha permesso di integrare dati oggettivi, osservazione clinica e percezione soggettiva, fornendo una valutazione complessiva dell'efficacia e della tollerabilità del trattamento cosmetico studiato. I valori registrati per ciascuna volontaria a ogni rilevazione sono riportati in Appendice.

5. Metodologie Diagnostiche e Strumentazione Biofisica Cutanea

5.1 Descrizione dei Sistemi Diagnostici Impiegati

La valutazione non invasiva degli effetti del trattamento cosmetico si basa sulla combinazione di indagini biofisiche funzionali e analisi di imaging ad alta risoluzione, condotte attraverso una strumentazione standardizzata [48]. La sequenza operativa adottata in ciascuna sessione di misura è schematizzata nella Figura 11.

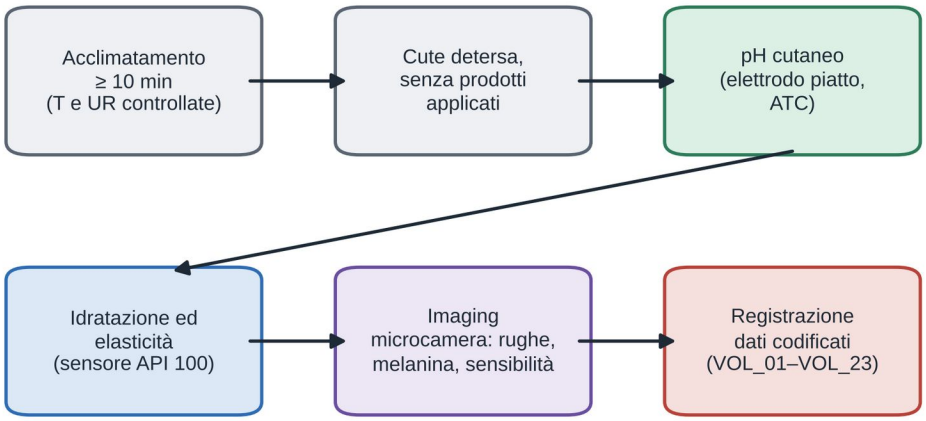


Figura 11: Sequenza operativa standardizzata di ciascuna sessione di rilevazione. Elaborazione dell'autore sulla base delle linee guida EEMCO [17, 49].

1. Sistema Integrato di Analisi Cutanea (Aram Huvis API 100/202/203)

Come piattaforma primaria per l'acquisizione dei parametri cutanei e per la documentazione visiva è stato impiegato il sistema multisensoriale Aram Huvis API 100/202/203, interfacciato via rete wireless a un software dedicato di elaborazione dell'immagine (Solutionist). Il sistema comprende tre unità ottiche intercambiabili: API 100, dedicata all'analisi della cute (ingrandimento 30×), e API 202 e API 203, dedicate rispettivamente al cuoio capelluto e al fusto del capello; nel presente studio è stata impiegata l'unità API 100 [50]:

- Idratazione cutanea (Corneometria integrata): Il dispositivo è dotato di un sensore a contatto integrato basato su principio capacitivo/elettrico, che misura le variazioni di dielettricità dello strato corneo a livello superficiale. Il valore ottenuto fornisce un indice oggettivo del contenuto idrico, parametro critico nel distretto perioculare in virtù della fragilità intrinseca della barriera cutanea e della marcata tendenza alla disidratazione transepidermica [17].

- Microcamera ad alta risoluzione e analisi ottico-digitale: Il sistema monta un'ottica macro con illuminazione a LED standardizzata per l'acquisizione di dettagli microscopici non apprezzabili a occhio nudo:

    - Trama microrilievi e rughe perioculari: L'elaborazione digitale delle immagini consente di mappare la rugosità superficiale e stimare la profondità e l'estensione delle linee di espressione (zampe di gallina), offrendo indicatori quantitativi sull'azione distensiva o levigante della formulazione.

    - Pigmentazione e melanina: L'analisi cromatica valuta le disomogeneità pigmentarie e la concentrazione apparente di melanina/ipercromie periorbitali.

- Dimensione dei pori e sensibilità: La camera documenta lo stato dei pori e l'eventuale reattività vascolare superficiale (eritema/sensibilità microcircolatoria).

Per garantire l'attendibilità e la confrontabilità delle misurazioni nel tempo, l'uso del sistema API 100 è vincolato al mantenimento rigoroso delle condizioni operative: azzeramento della luce ambientale parassita, uniformità della pressione e dell'angolazione della lente a contatto con la cute, nonché assenza di mimica facciale da parte del soggetto.

2. Monitoraggio del pH Cutaneo (pH-metro Digitale a Elettrodo Piatto)

A integrazione dei parametri forniti dal sistema API, la misura dello stato chimico-fisico della superficie epidermica è stata affidata a un pH-metro digitale portatile ad alta precisione dotato di elettrodo piano in vetro [49].

- Funzionalità e metodica: A differenza delle sonde convenzionali per liquidi, l'elettrodo con estremità piatta consente una perfetta aderenza alla superficie curva e delicata della cute. Previa idratazione del bulbo o umettamento dell'area con una micro-goccia standardizzata di acqua deionizzata/soluzione fisiologica neutra, la sonda rileva la differenza di potenziale proporzionale alla concentrazione di ioni idrogeno ().

- Compensazione termica e rilevanza clinica: Lo strumento è provvisto di compensazione automatica della temperatura (ATC) e calibrazione a punti prestabiliti mediante soluzioni tampone certificate. Il parametro monitora l'integrità del mantello acido e l'omeostasi della barriera [32]; la rilevazione viene eseguita tassativamente su cute acclimatata e priva di residui di formulazioni applicate in precedenza o di detergenti che potrebbero mascherare il reale pH fisiologico.

3. Proprietà Biomeccaniche ed Elasticità

La valutazione della componente elastica cutanea, eseguita mediante il sensore idratazione/elasticità dell'unità API 100 [50], completa il quadro funzionale, misurando la resistenza dei tessuti alla deformazione meccanica e la capacità di ritorno elastico, indici correlati allo stato delle fibre collagene ed elastiche del derma e all'invecchiamento cutaneo [56].

Sintesi Metodologica

L'integrazione tra la diagnostica visiva e capacitiva dell'Aram Huvis API 100 e la misurazione chimico-fisica del pH-metro a superficie piatta ha permesso di strutturare una valutazione multidimensionale, non invasiva e altamente riproducibile. La rigida standardizzazione delle condizioni ambientali (temperatura e umidità controllate), la calibrazione periodica degli elettrodi e dei sensori, l'acclimatamento dei volontari e la reiterazione dei rilievi nei medesimi siti anatomici garantiscono la solidità e la validità scientifica dei dati ottenuti.

5.2 Parametri Biofisici Analizzati e Principi di Misurazione

La valutazione dell'efficacia di un trattamento cosmetico destinato al distretto perioculare richiede l'analisi integrata di parametri biofisici differenti, ciascuno dei quali fornisce informazioni specifiche sullo stato funzionale e morfologico della cute. L'impiego di metodiche strumentali non invasive consente di ridurre la soggettività dell'osservazione visiva e di ottenere dati numerici confrontabili nel tempo. Nel presente studio sono stati considerati principalmente i parametri relativi all'idratazione cutanea, al pH, all'elasticità, alla rugosità, alla pigmentazione e alla sensibilità dell'area perioculare, riassunti nella Tabella 6. Le misurazioni sono state effettuate in condizioni ambientali standardizzate e dopo un adeguato periodo di acclimatamento dei volontari. Tale procedura è necessaria poiché i parametri cutanei possono essere influenzati dalla temperatura, dall'umidità relativa, dall'attività fisica, dal ritmo circadiano, dall'applicazione di prodotti cosmetici e dall'esposizione a fonti di calore o radiazioni luminose [13, 17]. Prima di ogni rilevazione, la

cute è stata detersa secondo una procedura uniforme e lasciata stabilizzare, evitando l'applicazione di prodotti cosmetici nella zona sottoposta ad analisi.

Parametro	Principio di misura	Strumento	Unità	Significato
Idratazione	Capacitanza/dielettricità dello strato corneo	Sensore capacitivo integrato API 100	U.A.	Contenuto idrico superficiale, funzione di barriera
pH	Potenziometria	pH-metro a elettrodo piatto con ATC	Unità pH	Integrità del mantello acido
Elasticità	Deformazione controllata e recupero	Sensore idratazione/elasticità API 100	U.A. / %	Tono cutaneo, stato delle fibre dermiche
Rughe	Analisi d'immagine del microrilievo	Microcamera API 100 + software Solutionist	Indice / U.A.	Profondità ed estensione delle rughe
Melanina	Analisi cromatica dell'immagine	Microcamera API 100	Indice / U.A.	Pigmentazione, intensità delle occhiaie
Sensibilità	Analisi dell'eritema / reattività vascolare	Microcamera API 100	Indice / U.A.	Reattività cutanea, tollerabilità

Tabella 6: Parametri biofisici analizzati: principio di misura, strumento impiegato, unità di espressione e significato. Elaborazione dell'autore sulla base di [17, 49, 56].

Idratazione cutanea

L'idratazione dello strato corneo rappresenta uno dei principali indicatori della funzionalità della barriera cutanea. Nel distretto perioculare, caratterizzato da una ridotta componente lipidica e da una maggiore vulnerabilità della barriera epidermica, la valutazione di questo parametro assume particolare rilevanza. Il livello di idratazione è stato determinato mediante metodica corneometrica, basata sulla misurazione delle variazioni della capacità elettrica della superficie cutanea. L'acqua presente nello strato corneo modifica infatti le proprietà dielettriche della cute: a un maggiore contenuto idrico corrisponde generalmente un aumento della capacità elettrica rilevata dalla sonda [17]. Il risultato viene espresso in unità strumentali arbitrarie, il cui valore deve essere interpretato in relazione al dispositivo utilizzato, alle condizioni di prova e alla sede anatomica esaminata. La corneometria non misura direttamente la quantità assoluta di acqua presente nella cute, ma fornisce una stima indiretta e comparativa dell'idratazione superficiale. Per ogni volontario è stata preferibilmente eseguita una serie di misurazioni consecutive nella stessa area, calcolandone successivamente il valore medio. Il confronto tra il dato iniziale e quello rilevato al termine

del trattamento permette di valutare l'eventuale incremento dell'idratazione associato all'uso del prodotto cosmetico.

pH cutaneo

Il pH cutaneo esprime il grado di acidità della superficie epidermica ed è influenzato dalla composizione del film idrolipidico, dalla sudorazione, dalla presenza di sostanze cosmetiche e dall'attività metabolica della cute. Il cosiddetto mantello acido contribuisce al mantenimento dell'integrità della barriera cutanea e alla regolazione della flora microbica residente [32]. La misurazione viene effettuata mediante una sonda o un elettrodo specifico, posto delicatamente a contatto con la superficie cutanea. È importante evitare pressioni eccessive, poiché l'alterazione meccanica del film superficiale può modificare il risultato. Il pH deve essere rilevato dopo un periodo di acclimatamento e in assenza di residui di detergenti o cosmetici [49]. Nel contesto dello studio, il parametro non viene interpretato esclusivamente in termini di aumento o diminuzione, ma soprattutto in relazione alla sua stabilità e alla compatibilità del trattamento con la fisiologia cutanea perioculare.

Elasticità cutanea

L'elasticità rappresenta la capacità della cute di deformarsi in seguito a una sollecitazione e di ritornare, almeno parzialmente, alla condizione iniziale. Questo parametro è particolarmente significativo nel distretto perioculare, dove la ripetuta contrazione dei muscoli mimici e i processi di invecchiamento possono determinare una progressiva perdita di tono. La valutazione elastometrica si basa sull'applicazione di una deformazione controllata, generalmente ottenuta mediante aspirazione o pressione, e sulla successiva registrazione della risposta cutanea [56]. I valori ottenuti possono descrivere la deformabilità, la capacità di recupero e il grado di elasticità della pelle. Un miglioramento del parametro dopo il trattamento può essere associato a una maggiore tonicità cutanea; tuttavia, deve essere interpretato con cautela, poiché l'elasticità dipende anche dall'età, dallo spessore cutaneo, dall'idratazione e dalle caratteristiche individuali del tessuto.

Rugosità e caratteristiche della superficie cutanea

La rugosità superficiale è stata valutata mediante acquisizione d'immagini e analisi morfologica dell'area perioculare. Le immagini devono essere ottenute mantenendo costanti

illuminazione, distanza, angolazione del volto ed espressione facciale. Questi elementi sono essenziali per evitare che variazioni tecniche vengano erroneamente interpretate come modificazioni della superficie cutanea. L'analisi può riguardare la profondità e la distribuzione delle microrughe, la visibilità delle rughe dinamiche e la regolarità complessiva della superficie. Nel caso della zona perioculare, è opportuno distinguere le rughe statiche, presenti anche a riposo, dalle rughe dinamiche, evidenti soprattutto durante il sorriso o la contrazione dell'orbicolare dell'occhio. Le immagini possono essere integrate con sistemi di acquisizione tridimensionale, qualora disponibili, al fine di ottenere una rappresentazione più precisa dei dislivelli cutanei.

Pigmentazione e discromie

La valutazione della pigmentazione è stata effettuata attraverso l'analisi strumentale dell'immagine cutanea e, se previsto dal dispositivo, mediante indici colorimetrici o specifici parametri relativi alla melanina. L'analisi deve considerare la componente cromatica complessiva della regione perioculare, distinguendo, quando possibile, le alterazioni pigmentarie vere e proprie dalle discromie di origine vascolare o dalle ombre determinate dalla conformazione anatomica [20]. Il confronto tra i dati iniziali e finali può evidenziare una riduzione dell'intensità cromatica delle occhiaie o una maggiore uniformità del colorito. Tuttavia, la pigmentazione è fortemente influenzata dall'illuminazione, dal fototipo, dall'esposizione solare e dalla vascolarizzazione superficiale. Per questo motivo, il dato strumentale deve essere interpretato insieme all'osservazione clinica e alla valutazione soggettiva dei volontari. Nel complesso, l'analisi combinata dei parametri biofisici consente di ottenere una valutazione più completa dell'effetto cosmetico. L'idratazione e il pH forniscono informazioni sulla funzionalità superficiale della barriera; l'elastometria valuta la risposta meccanica della cute; mentre l'analisi delle immagini permette di studiare rugosità, discromie e modificazioni estetiche visibili. L'integrazione di questi dati costituisce il presupposto metodologico per una valutazione oggettiva, riproducibile e coerente con gli obiettivi dello studio.

6. Parte sperimentale

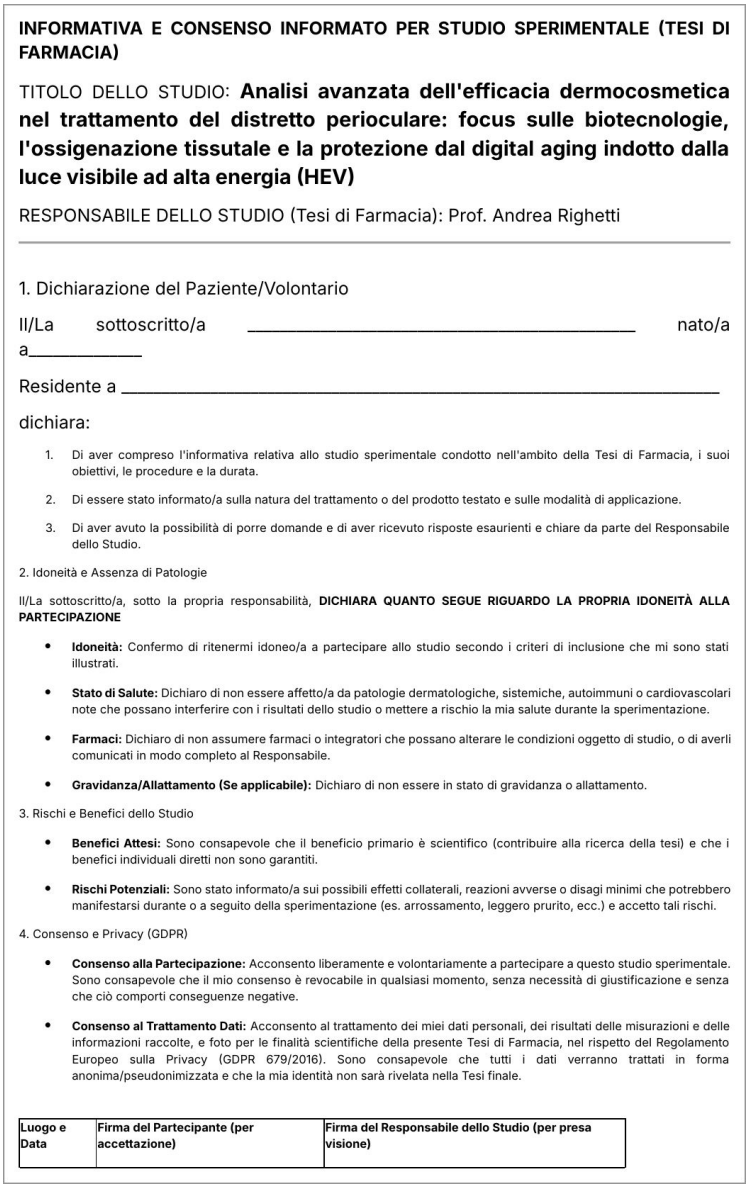
Lo scopo principale di questo studio è valutare l'efficacia e la tollerabilità di un trattamento cosmetico per il contorno occhi, formulato con derivati vitaminici stabili (Sodium Ascorbyl Phosphate e Tocopheryl Acetate), un attivo biotecnologico (Pseudoalteromonas Ferment Extract) e un complesso di estratti vegetali antiossidanti, lenitivi e vasoprotettori (capitolo 3). Tale formulazione è stata applicata per un periodo di dodici settimane, con l'esecuzione di valutazioni strumentali ripetute a cadenza settimanale o decadale, secondo il protocollo descritto nei capitoli 4 e 5.

6.1 I soggetti dello studio

Lo studio ha coinvolto un campione di 23 volontarie di sesso femminile, di età compresa tra 42 e 65 anni (età media 55,2 ± 5,7 anni). In base all'anno di nascita, il campione comprendeva 9 soggetti nati negli anni Sessanta (57–65 anni), 12 soggetti nati negli anni Settanta (50–56 anni) e 2 soggetti nati negli anni Ottanta (42–43 anni). A ciascuna partecipante è stato assegnato un codice alfanumerico di pseudonimizzazione (da VOL_01 a VOL_23), utilizzato in tutte le tabelle e le elaborazioni dei dati. I soggetti scelti possiedono determinate caratteristiche di inclusione:

- buono stato di salute generale e assenza di patologie dermatologiche, sistemiche, autoimmuni o cardiovascolari note;
- assenza di alterazioni cutanee od oculari attive nell'area perioculare;
- assenza di allergie note o ipersensibilità a prodotti cosmetici;
- assenza di procedure estetiche recenti nell'area perioculare;
- impegno a mantenere costanti le abitudini cosmetiche, di fotoprotezione e lo stile di vita per l'intera durata dello studio;
- impegno a non impiegare altri prodotti cosmetici specifici per il contorno occhi per tutta la durata dello studio;
- consenso a rispettare il protocollo di utilizzo del prodotto fornito.

A ciascuna volontaria sono state fornite le istruzioni per il corretto utilizzo del prodotto, secondo le modalità descritte nel paragrafo 4.2. Prima dell'inizio dello studio, tutte le volontarie hanno preso visione e firmato un modulo di dichiarazione di consenso a sottoporsi spontaneamente al trattamento, con autorizzazione all'utilizzo dei dati personali (Figura 12). I moduli firmati sono conservati in originale dal responsabile dello studio.



INFORMATIVA E CONSENSO INFORMATO PER STUDIO SPERIMENTALE (TESI DI FARMACIA)

TITOLO DELLO STUDIO: **Analisi avanzata dell'efficacia dermocosmetica nel trattamento del distretto perioculare: focus sulle biotecnologie, l'ossigenazione tissutale e la protezione dal digital aging indotto dalla luce visibile ad alta energia (HEV)**

RESPONSABILE DELLO STUDIO (Tesi di Farmacia): Prof. Andrea Righetti

1. Dichiarazione del Paziente/Volontario

Il/La sottoscritto/a _____ nato/a a_____

Residente a _____

dichiara:

1. Di aver compreso l'informativa relativa allo studio sperimentale condotto nell'ambito della Tesi di Farmacia, i suoi obiettivi, le procedure e la durata.
2. Di essere stato informato/a sulla natura del trattamento o del prodotto testato e sulle modalità di applicazione.
3. Di aver avuto la possibilità di porre domande e di aver ricevuto risposte esaurienti e chiare da parte del Responsabile dello Studio.

2. Idoneità e Assenza di Patologie

Il/La sottoscritto/a, sotto la propria responsabilità, **DICHIARA QUANTO SEGUE RIGUARDO LA PROPRIA IDONEITÀ ALLA PARTECIPAZIONE**

- **Idoneità:** Confermo di ritenermi idoneo/a a partecipare allo studio secondo i criteri di inclusione che mi sono stati illustrati.
- **Stato di Salute:** Dichiaro di non essere affetto/a da patologie dermatologiche, sistemiche, autoimmuni o cardiovascolari note che possano interferire con i risultati dello studio o mettere a rischio la mia salute durante la sperimentazione.
- **Farmaci:** Dichiaro di non assumere farmaci o integratori che possano alterare le condizioni oggetto di studio, o di averli comunicati in modo completo al Responsabile.
- **Gravidanza/Allattamento (Se applicabile):** Dichiaro di non essere in stato di gravidanza o allattamento.

3. Rischi e Benefici dello Studio

- **Benefici Attesi:** Sono consapevole che il beneficio primario è scientifico (contribuire alla ricerca della tesi) e che i benefici individuali diretti non sono garantiti.
- **Rischi Potenziali:** Sono stato informato/a sui possibili effetti collaterali, reazioni avverse o disagi minimi che potrebbero manifestarsi durante o a seguito della sperimentazione (es. arrossamento, leggero prurito, ecc.) e accetto tali rischi.

4. Consenso e Privacy (GDPR)

- **Consenso alla Partecipazione:** Acconsento liberamente e volontariamente a partecipare a questo studio sperimentale. Sono consapevole che il mio consenso è revocabile in qualsiasi momento, senza necessità di giustificazione e senza che ciò comporti conseguenze negative.
- **Consenso al Trattamento Dati:** Acconsento al trattamento dei miei dati personali, dei risultati delle misurazioni e delle informazioni raccolte, e foto per le finalità scientifiche della presente Tesi di Farmacia, nel rispetto del Regolamento Europeo sulla Privacy (GDPR 679/2016). Sono consapevole che tutti i dati verranno trattati in forma anonima/pseudonimizzata e che la mia identità non sarà rivelata nella Tesi finale.

Luogo e Data	Firma del Partecipante (per accettazione)	Firma del Responsabile dello Studio (per presa visione)

Figura 12: Dichiarazione di consenso.

Nel corso dello studio non sono state segnalate reazioni indesiderate e tutte le 23 volontarie hanno completato il protocollo.

6.2 Sede di esecuzione dei test

I test sono stati eseguiti presso la Farmacia Prato s.n.c., Via Dinazzano 53/b, 42015 Prato di Correggio (RE), in un ambiente a temperatura e umidità controllate. Le rilevazioni strumentali e la registrazione dei dati sono state eseguite direttamente dal candidato presso la sede indicata (Figura 13 e Figura 14).

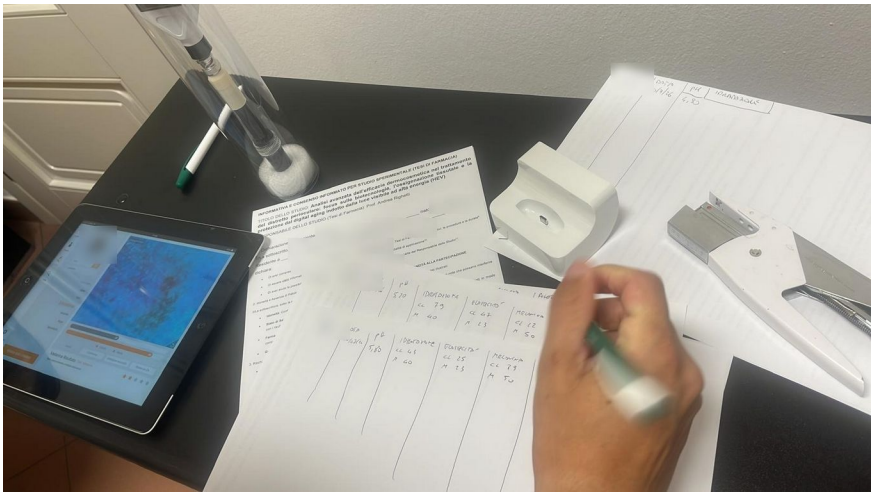


Figura 13: Postazione di lavoro durante le rilevazioni: tablet con software di analisi Aram Huvis, sonda di misura e schede di raccolta dati.



Figura 14: Esecuzione di una rilevazione strumentale nella regione perioculare con dispositivo Aram Huvis API.

6.3 Periodo di trattamento

I test sono iniziati il 10 luglio 2026 e si sono conclusi il 5 ottobre 2026, per una durata complessiva di dodici settimane. Il primo test (denominato T0) ha avuto la funzione di descrivere lo stato basale del contorno occhi di ciascuna volontaria prima dell'applicazione del prodotto. I test successivi (da T1 a T10) sono stati eseguiti a intervalli di 7–11 giorni per seguire l'andamento dei parametri cutanei durante l'utilizzo quotidiano della formulazione. La rilevazione delle misure è quindi avvenuta 11 volte, da T0 a T10, secondo il calendario riportato nella Tabella 5. I risultati ottenuti a ogni rilevazione per ogni volontaria sono stati riportati in tabelle per la raccolta dati, riportate in Appendice.

6.4 Interpretazione dei risultati ottenuti

pH cutaneo

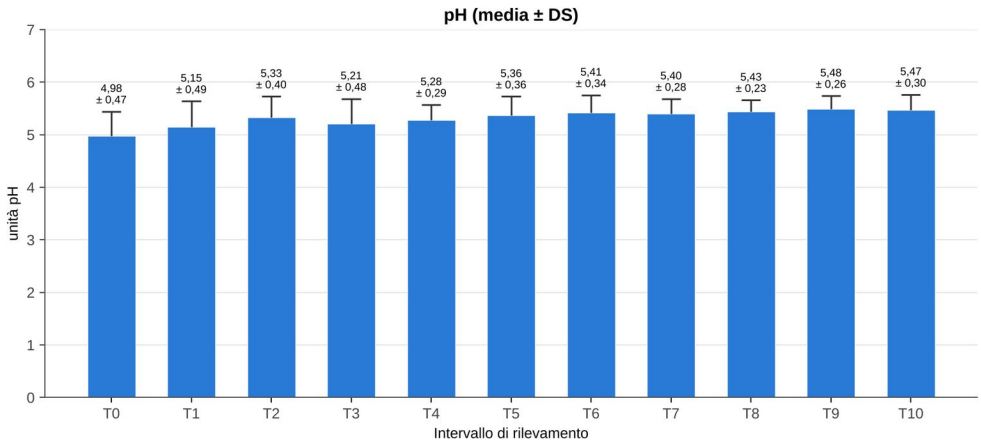


Grafico 1: Variazione del pH cutaneo (media ± DS).

I valori riportati per ogni T sono espressi come media ± deviazione standard (DS) dei valori registrati sulle 23 volontarie facenti parte dello studio; le barre di errore nel grafico rappresentano la DS. Il pH della superficie cutanea presenta fisiologicamente valori compresi indicativamente tra 4,5 e 5,5 [32]. Il grafico rappresenta l'andamento del pH cutaneo nel corso delle dodici settimane di trattamento: il valore medio è passato da 4,98 ± 0,47 a T0 a 5,47 ± 0,30 a T10, con un incremento graduale e costante nelle diverse rilevazioni. I valori registrati si sono mantenuti per tutta la durata dello studio all'interno dell'intervallo

fisiologico del mantello acido, indicando la compatibilità della formulazione con la fisiologia della superficie cutanea perioculare.

Idratazione cutanea

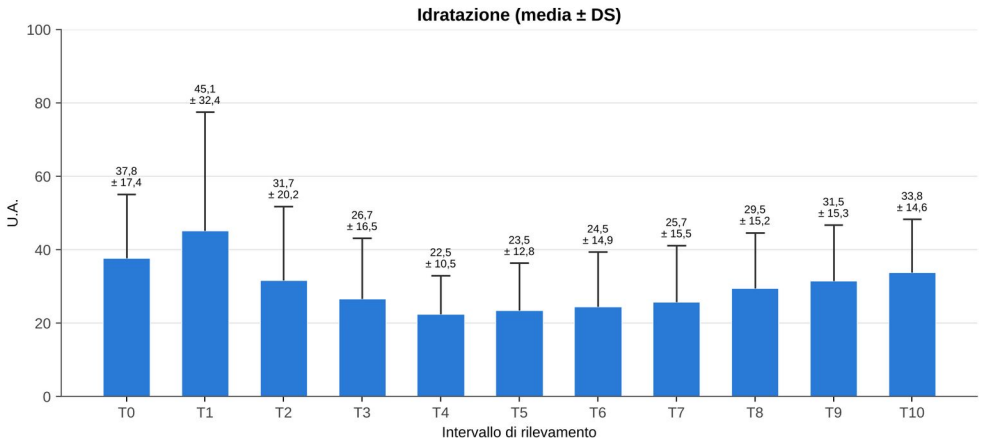


Grafico 2: Variazione dell'idratazione cutanea (media ± DS).

I valori riportati per ogni T sono espressi come media ± deviazione standard (DS) dei valori registrati sulle 23 volontarie facenti parte dello studio; le barre di errore nel grafico rappresentano la DS. Lo strumento Aram Huvis API 100 esprime l'idratazione cutanea su una scala di misura arbitraria, con unità di misura indicata come U.A. (Unità Arbitrarie). Il grafico rappresenta l'andamento dell'idratazione cutanea nelle diverse rilevazioni: dopo un promettente aumento iniziale a T1 (45,1 ± 32,4 U.A., a partire da un valore basale di 37,8 ± 17,4 U.A.), i valori si sono ridotti fino a T4 (22,5 ± 10,5 U.A.), in corrispondenza del periodo di agosto, per poi aumentare in modo progressivo e costante a ogni rilevazione successiva fino a raggiungere 33,8 ± 14,6 U.A. a T10. Nella seconda fase del trattamento, da T4 a T10, l'idratazione cutanea media è quindi aumentata del 50%.

Elasticità cutanea

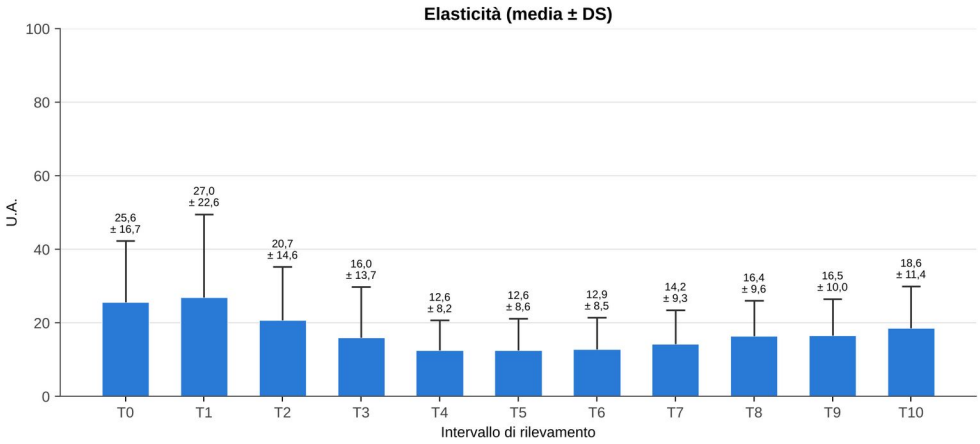


Grafico 3: Variazione dell'elasticità cutanea (media ± DS).

I valori riportati per ogni T sono espressi come media ± deviazione standard (DS) dei valori registrati sulle 23 volontarie facenti parte dello studio; le barre di errore nel grafico rappresentano la DS. L'elasticità cutanea ha mostrato un andamento sovrapponibile a quello dell'idratazione: dopo un lieve aumento a T1 (27,0 ± 22,6 U.A., a partire da un valore basale di 25,6 ± 16,7 U.A.), i valori si sono ridotti fino a T4 (12,6 ± 8,2 U.A.) e sono successivamente aumentati in modo progressivo fino a 18,6 ± 11,4 U.A. a T10. Da T4 a T10 l'elasticità cutanea media è aumentata del 48%, a conferma dello stretto legame tra il contenuto idrico dello strato corneo e le proprietà viscoelastiche della cute perioculare.

Melanina

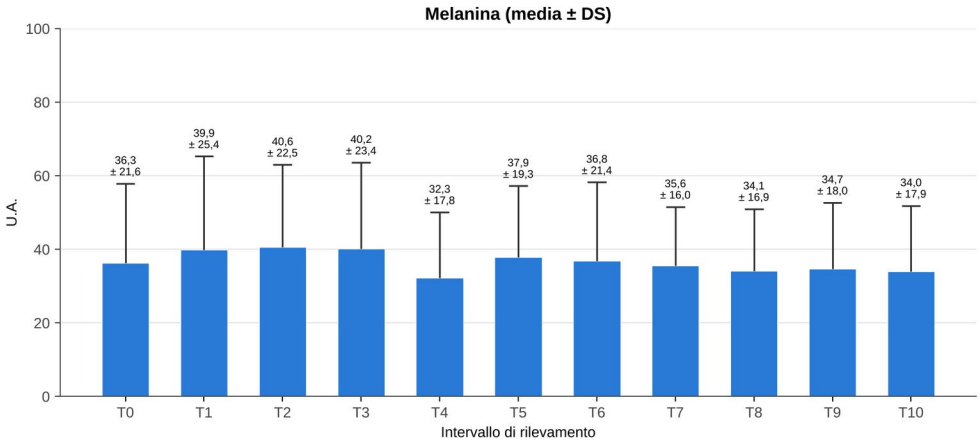


Grafico 4: Variazione dell'indice di melanina (media ± DS).

I valori riportati per ogni T sono espressi come media ± deviazione standard (DS) dei valori registrati sulle 23 volontarie facenti parte dello studio; le barre di errore nel grafico rappresentano la DS. L'indice di melanina, ricavato dall'analisi delle immagini della microcamera, descrive la componente pigmentaria della regione perioculare. Dopo valori sostanzialmente stabili nelle prime rilevazioni (da 36,3 ± 21,6 U.A. a T0 a circa 40 U.A. tra T1 e T3, con DS comprese tra 22,5 e 25,4 U.A.), il grafico mostra una progressiva riduzione dell'indice nella seconda parte del trattamento, fino a raggiungere 34,0 ± 17,9 U.A. a T10, valore inferiore a quello basale (−6%). Si osserva inoltre una riduzione della deviazione standard, indice di una maggiore omogeneità della componente pigmentaria all'interno del campione al termine del trattamento.

Questo è sicuramente il dato più interessante alla luce dell'attività che si prefigge il cosmetico. La diminuzione della melanina, nonostante la stagione estiva che ne determina naturalmente un incremento, è degna di nota.

Rughe

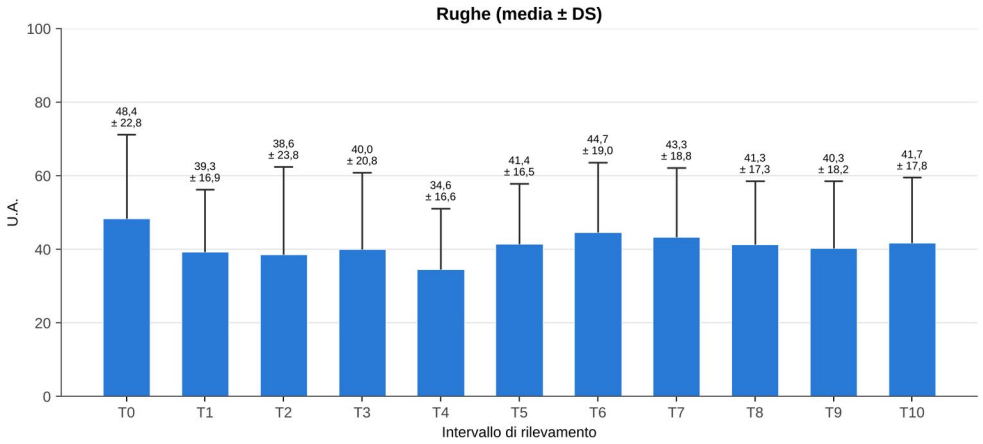


Grafico 5: Variazione dell'indice di rughe (media ± DS).

I valori riportati per ogni T sono espressi come media ± deviazione standard (DS) dei valori registrati sulle 23 volontarie facenti parte dello studio; le barre di errore nel grafico rappresentano la DS. L'indice di rughe descrive la profondità e l'estensione delle microrughe del contorno occhi. Il grafico mostra una riduzione dell'indice già a partire dalla prima rilevazione, passando da 48,4 ± 22,8 U.A. a T0 a 39,3 ± 16,9 U.A. a T1; nelle rilevazioni successive i valori si sono mantenuti inferiori a quello basale per tutta la durata dello studio, attestandosi a 41,7 ± 17,8 U.A. a T10 (−14% rispetto a T0).

Sensibilità

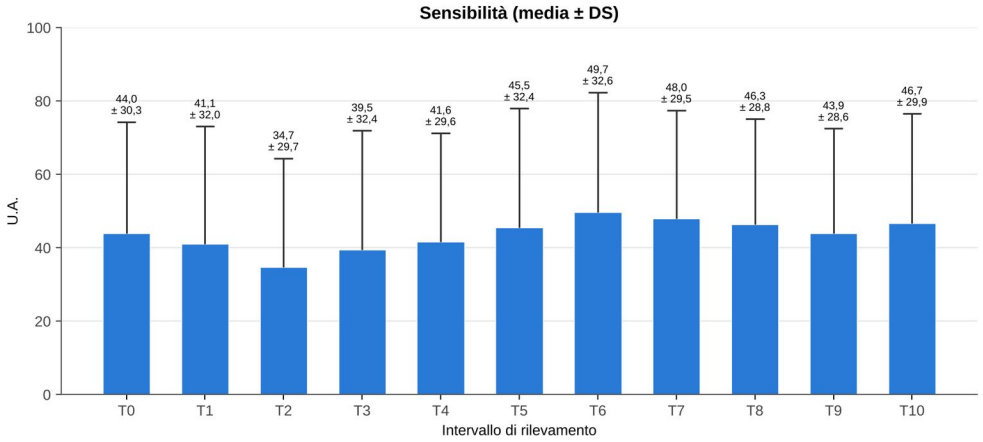


Grafico 6: Variazione dell'indice di sensibilità (media ± DS).

I valori riportati per ogni T sono espressi come media ± deviazione standard (DS) dei valori registrati sulle 23 volontarie facenti parte dello studio; le barre di errore nel grafico rappresentano la DS. L'indice di sensibilità descrive la reattività vascolare superficiale della cute perioculare. Il grafico mostra una riduzione dell'indice nelle prime settimane di trattamento, da 44,0 ± 30,3 U.A. a T0 a 34,7 ± 29,7 U.A. a T2, seguita da un graduale ritorno a valori prossimi o lievemente superiori a quello basale nelle rilevazioni successive (46,7 ± 29,9 U.A. a T10). L'elevata deviazione standard indica una marcata variabilità interindividuale di questo parametro.

7. Conclusioni

Lo studio condotto su un campione di 23 volontarie ha avuto lo scopo di valutare le potenzialità di un trattamento per il contorno occhi basato su una formulazione contenente derivati stabili delle vitamine C ed E (Sodium Ascorbyl Phosphate e Tocopheryl Acetate), un attivo biotecnologico (Pseudoalteromonas Ferment Extract), emollienti dermoaffini e un complesso di estratti vegetali antiossidanti, lenitivi e vasoprotettori. Tale formulazione è stata concepita per contrastare, secondo un approccio multifattoriale, i principali fenomeni responsabili dell'invecchiamento perioculare, compresi quelli associati all'esposizione alla luce visibile ad alta energia (digital aging).

Le analisi condotte in modo oggettivo, attraverso l'elaborazione dei dati rilevati dagli strumenti nel corso di dodici settimane, hanno evidenziato un pH cutaneo mantenuto stabilmente nell'intervallo fisiologico per tutta la durata del trattamento, un aumento progressivo dell'idratazione e dell'elasticità cutanea nella seconda fase dello studio (rispettivamente +50% e +48% tra T4 e T10) e valori finali degli indici di rughe e di melanina inferiori a quelli registrati al basale. L'utilizzo quotidiano del prodotto, applicato due volte al giorno, è risultato ben tollerato e si è inserito agevolmente nella routine cosmetica delle volontarie.

In conclusione, la formulazione esaminata rappresenta una proposta dermocosmetica di interesse per la cura del contorno occhi, distretto particolarmente fragile ed esposto alle aggressioni dell'esposoma contemporaneo. Il lavoro conferma inoltre il ruolo del farmacista come figura di riferimento nel consiglio dermocosmetico, in grado di orientare la scelta del prodotto sulla base della conoscenza della fisiologia del distretto perioculare, della composizione della formula e delle corrette abitudini di fotoprotezione e di esposizione agli schermi.

Appendice

Tabelle valori registrati

Volontaria	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
VOL_01	5,90	6,00 (+0,10)	5,80 (−0,20)	5,50 (−0,30)	5,10 (−0,40)	5,67 (+0,57)	5,77 (+0,10)	5,60 (−0,17)	5,70 (+0,10)	5,60 (−0,10)	5,80 (+0,20)
VOL_02	5,75	5,41 (−0,34)	6,00 (+0,59)	5,60 (−0,40)	5,50 (−0,10)	5,65 (+0,15)	5,71 (+0,06)	5,58 (−0,13)	5,65 (+0,07)	5,68 (+0,03)	5,67 (−0,01)
VOL_03	5,60	5,16 (−0,44)	5,40 (+0,24)	5,60 (+0,20)	4,85 (−0,75)	5,50 (+0,65)	5,58 (+0,08)	5,05 (−0,53)	5,58 (+0,53)	5,55 (−0,03)	5,60 (+0,05)
VOL_04	4,50	4,60 (+0,10)	5,30 (+0,70)	5,15 (−0,15)	5,50 (+0,35)	5,46 (−0,04)	5,65 (+0,19)	5,60 (−0,05)	5,48 (−0,12)	5,50 (+0,02)	5,58 (+0,08)
VOL_05	4,31	4,60 (+0,29)	5,60 (+1,00)	5,58 (−0,02)	4,80 (−0,78)	5,50 (+0,70)	5,58 (+0,08)	5,59 (+0,01)	5,58 (−0,01)	5,60 (+0,02)	5,50 (−0,10)
VOL_06	5,35	5,66 (+0,31)	5,50 (−0,16)	6,15 (+0,65)	5,80 (−0,35)	5,90 (+0,10)	5,50 (−0,40)	5,80 (+0,30)	5,60 (−0,20)	5,90 (+0,30)	5,80 (−0,10)
VOL_07	4,80	5,20 (+0,40)	4,95 (−0,25)	5,40 (+0,45)	5,20 (−0,20)	5,35 (+0,15)	5,15 (−0,20)	5,04 (−0,11)	5,67 (+0,63)	5,81 (+0,14)	5,80 (−0,01)
VOL_08	4,95	5,15 (+0,20)	5,40 (+0,25)	5,30 (−0,10)	5,20 (−0,10)	5,46 (+0,26)	5,15 (−0,31)	5,36 (+0,21)	5,40 (+0,04)	5,30 (−0,10)	5,40 (+0,10)
VOL_09	5,20	5,40 (+0,20)	5,20 (−0,20)	4,60 (−0,60)	5,42 (+0,82)	5,20 (−0,22)	4,80 (−0,40)	4,90 (+0,10)	4,90 (+0,00)	5,20 (+0,30)	4,80 (−0,40)
VOL_10	5,11	5,60 (+0,49)	5,40 (−0,20)	5,20 (−0,20)	5,80 (+0,60)	5,50 (−0,30)	5,80 (+0,30)	5,20 (−0,60)	5,30 (+0,10)	5,50 (+0,20)	5,80 (+0,30)
VOL_11	4,99	5,55 (+0,56)	5,70 (+0,15)	5,70 (+0,00)	5,50 (−0,20)	4,90 (−0,60)	5,32 (+0,42)	5,44 (+0,12)	5,30 (−0,14)	5,50 (+0,20)	5,20 (−0,30)
VOL_12	5,30	5,20 (−0,10)	5,50 (+0,30)	5,40 (−0,10)	5,50 (+0,10)	5,70 (+0,20)	5,58 (−0,12)	5,51 (−0,07)	5,40 (−0,11)	5,50 (+0,10)	5,20 (−0,30)
VOL_13	4,49	4,99 (+0,50)	5,00 (+0,01)	5,40 (+0,40)	5,15 (−0,25)	5,45 (+0,30)	5,40 (−0,05)	5,80 (+0,40)	5,20 (−0,60)	5,60 (+0,40)	5,80 (+0,20)
VOL_14	4,69	4,56 (−0,13)	4,90 (+0,34)	4,50 (−0,40)	4,85 (+0,35)	4,90 (+0,05)	4,60 (−0,30)	5,00 (+0,40)	5,20 (+0,20)	4,90 (−0,30)	4,85 (−0,05)
VOL_15	4,55	4,94 (+0,39)	4,28 (−0,66)	5,00 (+0,72)	5,50 (+0,50)	5,49 (−0,01)	5,80 (+0,31)	5,67 (−0,13)	5,62 (−0,05)	5,80 (+0,18)	5,50 (−0,30)
VOL_16	4,95	5,78 (+0,83)	5,25 (−0,53)	4,95 (−0,30)	5,25 (+0,30)	4,90 (−0,35)	5,50 (+0,60)	4,90 (−0,60)	4,89 (−0,01)	5,50 (+0,61)	5,80 (+0,30)
VOL_17	4,90	5,21 (+0,31)	5,40 (+0,19)	4,70 (−0,70)	5,30 (+0,60)	4,40 (−0,90)	5,20 (+0,80)	5,20 (+0,00)	5,32 (+0,12)	5,20 (−0,12)	5,30 (+0,10)
VOL_18	5,80	5,95 (+0,15)	5,90 (−0,05)	5,80 (−0,10)	5,53 (−0,27)	5,45 (−0,08)	5,60 (+0,15)	5,46 (−0,14)	5,50 (+0,04)	5,80 (+0,30)	5,60 (−0,20)
VOL_19	4,35	4,48 (+0,13)	5,40 (+0,92)	5,50 (+0,10)	4,90 (−0,60)	5,60 (+0,70)	4,90 (−0,70)	5,20 (+0,30)	5,50 (+0,30)	5,60 (+0,10)	5,20 (−0,40)
VOL_20	4,73	4,50 (−0,23)	4,80 (+0,30)	4,25 (−0,55)	5,48 (+1,23)	5,70 (+0,22)	5,60 (−0,10)	5,50 (−0,10)	5,60 (+0,10)	5,40 (−0,20)	5,60 (+0,20)
VOL_21	5,00	5,36 (+0,36)	5,50 (+0,14)	5,20 (−0,30)	5,30 (+0,10)	5,20 (−0,10)	5,85 (+0,65)	5,80 (−0,05)	5,60 (−0,20)	5,20 (−0,40)	5,30 (+0,10)
VOL_22	4,77	4,31 (−0,46)	4,80 (+0,49)	4,60 (−0,20)	5,00 (+0,40)	4,80 (−0,20)	5,10 (+0,30)	5,45 (+0,35)	5,40 (−0,05)	5,50 (+0,10)	5,40 (−0,10)
VOL_23	4,50	4,82 (+0,32)	5,60 (+0,78)	4,70 (−0,90)	5,00 (+0,30)	5,70 (+0,70)	5,40 (−0,30)	5,52 (+0,12)	5,60 (+0,08)	5,00 (−0,60)	5,20 (+0,20)

Tabella 7: Valori di pH registrati nelle 23 volontarie per ogni T (tra parentesi la variazione rispetto alla rilevazione precedente).

Volontaria	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
VOL_01	15	15 (+0)	15 (+0)	15 (+0)	15 (+0)	15 (+0)	15 (+0)	15 (+0)	15 (+0)	18 (+3)	22 (+4)
VOL_02	28	15 (−13)	20 (+5)	20 (+0)	24 (+4)	24 (+0)	20 (−4)	26 (+6)	28 (+2)	28 (+0)	32 (+4)
VOL_03	15	20 (+5)	28 (+8)	24 (−4)	10 (−14)	15 (+5)	10 (−5)	10 (+0)	16 (+6)	17 (+1)	20 (+3)
VOL_04	36	100 (+64)	36 (−64)	20 (−16)	15 (−5)	15 (+0)	10 (−5)	14 (+4)	16 (+2)	15 (−1)	18 (+3)
VOL_05	46	24 (−22)	34 (+10)	28 (−6)	38 (+10)	46 (+8)	52 (+6)	50 (−2)	52 (+2)	54 (+2)	52 (−2)
VOL_06	20	24 (+4)	10 (−14)	20 (+10)	10 (−10)	22 (+12)	25 (+3)	30 (+5)	36 (+6)	34 (−2)	36 (+2)
VOL_07	39	46 (+7)	36 (−10)	28 (−8)	24 (−4)	15 (−9)	28 (+13)	24 (−4)	15 (−9)	15 (+0)	16 (+1)
VOL_08	43	32 (−11)	24 (−8)	20 (−4)	20 (+0)	20 (+0)	10 (−10)	10 (+0)	20 (+10)	26 (+6)	28 (+2)
VOL_09	79	20 (−59)	20 (+0)	15 (−5)	20 (+5)	22 (+2)	24 (+2)	28 (+4)	32 (+4)	34 (+2)	32 (−2)
VOL_10	28	43 (+15)	42 (−1)	44 (+2)	48 (+4)	49 (+1)	46 (−3)	44 (−2)	43 (−1)	45 (+2)	46 (+1)
VOL_11	39	20 (−19)	81 (+61)	24 (−57)	24 (+0)	15 (−9)	15 (+0)	15 (+0)	15 (+0)	18 (+3)	22 (+4)
VOL_12	39	38 (−1)	15 (−23)	20 (+5)	24 (+4)	20 (−4)	15 (−5)	10 (−5)	15 (+5)	18 (+3)	24 (+6)
VOL_13	32	15 (−17)	52 (+37)	20 (−32)	20 (+0)	15 (−5)	24 (+9)	35 (+11)	34 (−1)	35 (+1)	34 (−1)
VOL_14	46	44 (−2)	42 (−2)	44 (+2)	41 (−3)	40 (−1)	42 (+2)	40 (−2)	41 (+1)	42 (+1)	43 (+1)
VOL_15	30	100 (+70)	20 (−80)	24 (+4)	15 (−9)	15 (+0)	15 (+0)	15 (+0)	15 (+0)	18 (+3)	22 (+4)
VOL_16	38	100 (+62)	24 (−76)	15 (−9)	36 (+21)	54 (+18)	55 (+1)	59 (+4)	60 (+1)	64 (+4)	66 (+2)
VOL_17	36	24 (−12)	91 (+67)	24 (−67)	24 (+0)	20 (−4)	24 (+4)	24 (+0)	38 (+14)	40 (+2)	38 (−2)
VOL_18	43	36 (−7)	20 (−16)	24 (+4)	15 (−9)	10 (−5)	15 (+5)	10 (−5)	25 (+15)	24 (−1)	26 (+2)
VOL_19	20	100 (+80)	15 (−85)	25 (+10)	35 (+10)	40 (+5)	56 (+16)	60 (+4)	68 (+8)	70 (+2)	74 (+4)
VOL_20	39	28 (−11)	28 (+0)	10 (−18)	15 (+5)	15 (+0)	18 (+3)	22 (+4)	26 (+4)	30 (+4)	32 (+2)
VOL_21	24	20 (−4)	15 (−5)	28 (+13)	10 (−18)	10 (+0)	15 (+5)	16 (+1)	18 (+2)	22 (+4)	28 (+6)
VOL_22	46	100 (+54)	24 (−76)	28 (+4)	15 (−13)	20 (+5)	15 (−5)	20 (+5)	24 (+4)	28 (+4)	30 (+2)
VOL_23	88	74 (−14)	36 (−38)	93 (+57)	20 (−73)	24 (+4)	15 (−9)	15 (+0)	26 (+11)	30 (+4)	36 (+6)

Tabella 8: Valori di idratazione registrati nelle 23 volontarie per ogni T (tra parentesi la variazione rispetto alla rilevazione precedente).

Volontaria	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
VOL_01	8	8 (+0)	23 (+15)	8 (−15)	8 (+0)	5 (−3)	8 (+3)	5 (−3)	10 (+5)	12 (+2)	14 (+2)
VOL_02	11	6 (−5)	8 (+2)	8 (+0)	10 (+2)	10 (+0)	8 (−2)	14 (+6)	14 (+0)	18 (+4)	20 (+2)
VOL_03	18	11 (−7)	16 (+5)	14 (−2)	5 (−9)	8 (+3)	5 (−3)	5 (+0)	12 (+7)	10 (−2)	14 (+4)
VOL_04	15	42 (+27)	55 (+13)	8 (−47)	6 (−2)	6 (+0)	4 (−2)	8 (+4)	10 (+2)	12 (+2)	13 (+1)
VOL_05	19	10 (−9)	21 (+11)	22 (+1)	24 (+2)	26 (+2)	28 (+2)	30 (+2)	34 (+4)	36 (+2)	40 (+4)
VOL_06	8	10 (+2)	4 (−6)	8 (+4)	4 (−4)	10 (+6)	12 (+2)	14 (+2)	16 (+2)	14 (−2)	14 (+0)
VOL_07	23	27 (+4)	21 (−6)	16 (−5)	14 (−2)	8 (−6)	16 (+8)	14 (−2)	8 (−6)	8 (+0)	8 (+0)
VOL_08	18	13 (−5)	10 (−3)	8 (−2)	8 (+0)	8 (+0)	4 (−4)	4 (+0)	8 (+4)	10 (+2)	12 (+2)
VOL_09	47	11 (−36)	11 (+0)	8 (−3)	11 (+3)	26 (+15)	24 (−2)	28 (+4)	30 (+2)	29 (−1)	34 (+5)
VOL_10	16	25 (+9)	28 (+3)	30 (+2)	35 (+5)	34 (−1)	36 (+2)	34 (−2)	33 (−1)	32 (−1)	34 (+2)
VOL_11	23	11 (−12)	48 (+37)	14 (−34)	14 (+0)	8 (−6)	8 (+0)	8 (+0)	8 (+0)	12 (+4)	14 (+2)
VOL_12	23	23 (+0)	8 (−15)	11 (+3)	14 (+3)	11 (−3)	8 (−3)	5 (−3)	8 (+3)	5 (−3)	8 (+3)
VOL_13	19	8 (−11)	30 (+22)	11 (−19)	11 (+0)	8 (−3)	10 (+2)	11 (+1)	12 (+1)	8 (−4)	11 (+3)
VOL_14	27	28 (+1)	26 (−2)	30 (+4)	34 (+4)	32 (−2)	30 (−2)	34 (+4)	32 (−2)	34 (+2)	36 (+2)
VOL_15	59	76 (+17)	11 (−65)	14 (+3)	8 (−6)	8 (+0)	8 (+0)	8 (+0)	8 (+0)	10 (+2)	8 (−2)
VOL_16	59	59 (+0)	14 (−45)	8 (−6)	10 (+2)	12 (+2)	14 (+2)	15 (+1)	13 (−2)	14 (+1)	16 (+2)
VOL_17	21	14 (−7)	54 (+40)	14 (−40)	14 (+0)	11 (−3)	14 (+3)	23 (+9)	34 (+11)	8 (−26)	8 (+0)
VOL_18	25	21 (−4)	11 (−10)	14 (+3)	8 (−6)	5 (−3)	8 (+3)	5 (−3)	8 (+3)	5 (−3)	8 (+3)
VOL_19	11	59 (+48)	8 (−51)	10 (+2)	12 (+2)	8 (−4)	10 (+2)	14 (+4)	14 (+0)	12 (−2)	10 (−2)
VOL_20	23	16 (−7)	16 (+0)	5 (−11)	8 (+3)	8 (+0)	12 (+4)	10 (−2)	8 (−2)	10 (+2)	8 (−2)
VOL_21	14	11 (−3)	8 (−3)	16 (+8)	5 (−11)	5 (+0)	8 (+3)	12 (+4)	14 (+2)	24 (+10)	30 (+6)
VOL_22	35	76 (+41)	18 (−58)	21 (+3)	11 (−10)	15 (+4)	11 (−4)	15 (+4)	18 (+3)	24 (+6)	30 (+6)
VOL_23	67	56 (−11)	27 (−29)	71 (+44)	15 (−56)	18 (+3)	11 (−7)	11 (+0)	25 (+14)	33 (+8)	38 (+5)

Tabella 9: Valori di elasticità registrati nelle 23 volontarie per ogni T (tra parentesi la variazione rispetto alla rilevazione precedente).

Volontaria	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
VOL_01	41	47 (+6)	40 (−7)	29 (−11)	35 (+6)	40 (+5)	39 (−1)	20 (−19)	18 (−2)	19 (+1)	17 (−2)
VOL_02	23	45 (+22)	80 (+35)	21 (−59)	18 (−3)	82 (+64)	22 (−60)	32 (+10)	28 (−4)	25 (−3)	26 (+1)
VOL_03	45	10 (−35)	27 (+17)	40 (+13)	24 (−16)	10 (−14)	5 (−5)	6 (+1)	10 (+4)	14 (+4)	12 (−2)
VOL_04	20	73 (+53)	20 (−53)	59 (+39)	26 (−33)	74 (+48)	66 (−8)	65 (−1)	66 (+1)	64 (−2)	62 (−2)
VOL_05	23	30 (+7)	35 (+5)	36 (+1)	28 (−8)	30 (+2)	34 (+4)	28 (−6)	26 (−2)	25 (−1)	23 (−2)
VOL_06	56	65 (+9)	16 (−49)	41 (+25)	15 (−26)	16 (+1)	15 (−1)	14 (−1)	16 (+2)	12 (−4)	14 (+2)
VOL_07	63	53 (−10)	79 (+26)	17 (−62)	36 (+19)	51 (+15)	88 (+37)	57 (−31)	45 (−12)	80 (+35)	70 (−10)
VOL_08	20	18 (−2)	34 (+16)	39 (+5)	32 (−7)	40 (+8)	35 (−5)	48 (+13)	35 (−13)	32 (−3)	32 (+0)
VOL_09	22	54 (+32)	37 (−17)	67 (+30)	47 (−20)	45 (−2)	44 (−1)	46 (+2)	42 (−4)	46 (+4)	44 (−2)
VOL_10	29	37 (+8)	56 (+19)	43 (−13)	45 (+2)	42 (−3)	43 (+1)	45 (+2)	48 (+3)	43 (−5)	42 (−1)
VOL_11	13	1 (−12)	56 (+55)	55 (−1)	14 (−41)	35 (+21)	28 (−7)	21 (−7)	20 (−1)	18 (−2)	16 (−2)
VOL_12	37	52 (+15)	37 (−15)	90 (+53)	20 (−70)	51 (+31)	21 (−30)	36 (+15)	74 (+38)	34 (−40)	32 (−2)
VOL_13	14	18 (+4)	50 (+32)	21 (−29)	35 (+14)	6 (−29)	34 (+28)	32 (−2)	30 (−2)	28 (−2)	26 (−2)
VOL_14	42	45 (+3)	43 (−2)	40 (−3)	38 (−2)	39 (+1)	38 (−1)	36 (−2)	34 (−2)	32 (−2)	30 (−2)
VOL_15	21	20 (−1)	26 (+6)	20 (−6)	13 (−7)	27 (+14)	41 (+14)	45 (+4)	15 (−30)	18 (+3)	24 (+6)
VOL_16	41	17 (−24)	57 (+40)	42 (−15)	40 (−2)	38 (−2)	36 (−2)	34 (−2)	35 (+1)	36 (+1)	32 (−4)
VOL_17	90	86 (−4)	85 (−1)	90 (+5)	90 (+0)	55 (−35)	80 (+25)	44 (−36)	25 (−19)	57 (+32)	58 (+1)
VOL_18	84	85 (+1)	22 (−63)	17 (−5)	43 (+26)	36 (−7)	54 (+18)	51 (−3)	50 (−1)	52 (+2)	55 (+3)
VOL_19	49	20 (−29)	20 (+0)	24 (+4)	22 (−2)	24 (+2)	26 (+2)	25 (−1)	24 (−1)	22 (−2)	20 (−2)
VOL_20	42	80 (+38)	70 (−10)	80 (+10)	60 (−20)	31 (−29)	58 (+27)	60 (+2)	55 (−5)	54 (−1)	65 (+11)
VOL_21	3	11 (+8)	17 (+6)	24 (+7)	22 (−2)	9 (−13)	15 (+6)	18 (+3)	15 (−3)	14 (−1)	12 (−2)
VOL_22	28	20 (−8)	10 (−10)	10 (+0)	8 (−2)	28 (+20)	6 (−22)	11 (+5)	28 (+17)	26 (−2)	24 (−2)
VOL_23	30	30 (+0)	16 (−14)	20 (+4)	31 (+11)	63 (+32)	19 (−44)	44 (+25)	46 (+2)	48 (+2)	46 (−2)

Tabella 10: Valori di melanina registrati nelle 23 volontarie per ogni T (tra parentesi la variazione rispetto alla rilevazione precedente).

Volontaria	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
VOL_01	64	35 (−29)	30 (−5)	26 (−4)	35 (+9)	52 (+17)	52 (+0)	59 (+7)	60 (+1)	58 (−2)	59 (+1)
VOL_02	54	38 (−16)	64 (+26)	51 (−13)	80 (+29)	64 (−16)	28 (−36)	56 (+28)	54 (−2)	54 (+0)	56 (+2)
VOL_03	31	33 (+2)	15 (−18)	10 (−5)	32 (+22)	31 (−1)	20 (−11)	13 (−7)	16 (+3)	16 (+0)	18 (+2)
VOL_04	52	21 (−31)	27 (+6)	22 (−5)	35 (+13)	33 (−2)	31 (−2)	34 (+3)	38 (+4)	40 (+2)	42 (+2)
VOL_05	30	31 (+1)	13 (−18)	16 (+3)	18 (+2)	19 (+1)	24 (+5)	28 (+4)	26 (−2)	28 (+2)	32 (+4)
VOL_06	15	21 (+6)	29 (+8)	22 (−7)	15 (−7)	20 (+5)	24 (+4)	26 (+2)	28 (+2)	32 (+4)	34 (+2)
VOL_07	76	60 (−16)	37 (−23)	56 (+19)	21 (−35)	31 (+10)	31 (+0)	60 (+29)	53 (−7)	28 (−25)	28 (+0)
VOL_08	34	31 (−3)	31 (+0)	33 (+2)	22 (−11)	30 (+8)	50 (+20)	35 (−15)	50 (+15)	52 (+2)	52 (+0)
VOL_09	84	80 (−4)	26 (−54)	55 (+29)	33 (−22)	55 (+22)	56 (+1)	58 (+2)	55 (−3)	56 (+1)	58 (+2)
VOL_10	86	58 (−28)	74 (+16)	66 (−8)	64 (−2)	63 (−1)	68 (+5)	72 (+4)	68 (−4)	65 (−3)	66 (+1)
VOL_11	11	32 (+21)	31 (−1)	17 (−14)	23 (+6)	32 (+9)	25 (−7)	19 (−6)	18 (−1)	16 (−2)	18 (+2)
VOL_12	53	56 (+3)	47 (−9)	78 (+31)	23 (−55)	60 (+37)	72 (+12)	60 (−12)	51 (−9)	56 (+5)	51 (−5)
VOL_13	31	17 (−14)	15 (−2)	56 (+41)	35 (−21)	62 (+27)	54 (−8)	53 (−1)	56 (+3)	52 (−4)	54 (+2)
VOL_14	64	62 (−2)	60 (−2)	62 (+2)	58 (−4)	56 (−2)	58 (+2)	55 (−3)	53 (−2)	55 (+2)	53 (−2)
VOL_15	56	33 (−23)	26 (−7)	34 (+8)	32 (−2)	52 (+20)	31 (−21)	49 (+18)	14 (−35)	12 (−2)	14 (+2)
VOL_16	72	39 (−33)	84 (+45)	64 (−20)	66 (+2)	70 (+4)	68 (−2)	66 (−2)	68 (+2)	69 (+1)	68 (−1)
VOL_17	32	31 (−1)	30 (−1)	36 (+6)	28 (−8)	32 (+4)	60 (+28)	26 (−34)	31 (+5)	28 (−3)	31 (+3)
VOL_18	80	64 (−16)	10 (−54)	17 (+7)	28 (+11)	17 (−11)	34 (+17)	14 (−20)	18 (+4)	22 (+4)	24 (+2)
VOL_19	23	32 (+9)	28 (−4)	30 (+2)	34 (+4)	38 (+4)	39 (+1)	38 (−1)	40 (+2)	29 (−11)	35 (+6)
VOL_20	49	49 (+0)	74 (+25)	33 (−41)	26 (−7)	31 (+5)	24 (−7)	23 (−1)	22 (−1)	21 (−1)	20 (−1)
VOL_21	28	12 (−16)	15 (+3)	25 (+10)	33 (+8)	23 (−10)	31 (+8)	25 (−6)	28 (+3)	23 (−5)	22 (−1)
VOL_22	64	33 (−31)	90 (+57)	32 (−58)	25 (−7)	31 (+6)	64 (+33)	68 (+4)	57 (−11)	66 (+9)	68 (+2)
VOL_23	24	37 (+13)	32 (−5)	80 (+48)	29 (−51)	50 (+21)	84 (+34)	60 (−24)	45 (−15)	49 (+4)	56 (+7)

Tabella 11: Valori di rughe registrati nelle 23 volontarie per ogni T (tra parentesi la variazione rispetto alla rilevazione precedente).

Volontaria	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
VOL_01	58	56 (−2)	58 (+2)	55 (−3)	54 (−1)	54 (+0)	53 (−1)	45 (−8)	54 (+9)	58 (+4)	59 (+1)
VOL_02	84	24 (−60)	82 (+58)	80 (−2)	62 (−18)	76 (+14)	76 (+0)	75 (−1)	74 (−1)	75 (+1)	74 (−1)
VOL_03	1	1 (+0)	1 (+0)	1 (+0)	46 (+45)	35 (−11)	82 (+47)	34 (−48)	35 (+1)	34 (−1)	34 (+0)
VOL_04	10	28 (+18)	35 (+7)	42 (+7)	52 (+10)	28 (−24)	16 (−12)	32 (+16)	34 (+2)	45 (+11)	52 (+7)
VOL_05	17	18 (+1)	17 (−1)	18 (+1)	19 (+1)	17 (−2)	18 (+1)	17 (−1)	19 (+2)	18 (−1)	20 (+2)
VOL_06	18	2 (−16)	10 (+8)	10 (+0)	4 (−6)	10 (+6)	11 (+1)	11 (+0)	15 (+4)	12 (−3)	10 (−2)
VOL_07	50	76 (+26)	10 (−66)	27 (+17)	12 (−15)	80 (+68)	82 (+2)	62 (−20)	86 (+24)	15 (−71)	15 (+0)
VOL_08	80	51 (−29)	23 (−28)	26 (+3)	45 (+19)	14 (−31)	10 (−4)	15 (+5)	29 (+14)	30 (+1)	35 (+5)
VOL_09	80	46 (−34)	14 (−32)	31 (+17)	80 (+49)	78 (−2)	85 (+7)	77 (−8)	80 (+3)	80 (+0)	78 (−2)
VOL_10	90	94 (+4)	23 (−71)	24 (+1)	23 (−1)	25 (+2)	24 (−1)	23 (−1)	23 (+0)	25 (+2)	24 (−1)
VOL_11	5	1 (−4)	10 (+9)	4 (−6)	1 (−3)	14 (+13)	13 (−1)	34 (+21)	10 (−24)	12 (+2)	10 (−2)
VOL_12	80	88 (+8)	92 (+4)	13 (−79)	13 (+0)	94 (+81)	84 (−10)	96 (+12)	94 (−2)	84 (−10)	94 (+10)
VOL_13	68	22 (−46)	42 (+20)	42 (+0)	86 (+44)	86 (+0)	65 (−21)	70 (+5)	65 (−5)	70 (+5)	75 (+5)
VOL_14	33	35 (+2)	36 (+1)	35 (−1)	34 (−1)	36 (+2)	38 (+2)	35 (−3)	36 (+1)	36 (+0)	35 (−1)
VOL_15	59	84 (+25)	21 (−63)	82 (+61)	26 (−56)	29 (+3)	37 (+8)	80 (+43)	17 (−63)	17 (+0)	37 (+20)
VOL_16	44	39 (−5)	86 (+47)	92 (+6)	84 (−8)	86 (+2)	84 (−2)	85 (+1)	84 (−1)	84 (+0)	86 (+2)
VOL_17	17	29 (+12)	23 (−6)	30 (+7)	45 (+15)	45 (+0)	80 (+35)	45 (−35)	33 (−12)	45 (+12)	40 (−5)
VOL_18	37	12 (−25)	17 (+5)	10 (−7)	13 (+3)	17 (+4)	17 (+0)	10 (−7)	25 (+15)	17 (−8)	25 (+8)
VOL_19	33	12 (−21)	10 (−2)	12 (+2)	10 (−2)	14 (+4)	10 (−4)	10 (+0)	14 (+4)	14 (+0)	10 (−4)
VOL_20	86	50 (−36)	58 (+8)	90 (+32)	54 (−36)	11 (−43)	54 (+43)	56 (+2)	54 (−2)	55 (+1)	56 (+1)
VOL_21	1	1 (+0)	1 (+0)	1 (+0)	14 (+13)	10 (−4)	12 (+2)	15 (+3)	16 (+1)	10 (−6)	14 (+4)
VOL_22	12	84 (+72)	32 (−52)	85 (+53)	90 (+5)	90 (+0)	96 (+6)	92 (−4)	88 (−4)	88 (+0)	98 (+10)
VOL_23	48	92 (+44)	96 (+4)	98 (+2)	90 (−8)	98 (+8)	96 (−2)	84 (−12)	80 (−4)	86 (+6)	92 (+6)

Tabella 12: Valori di sensibilità registrati nelle 23 volontarie per ogni T (tra parentesi la variazione rispetto alla rilevazione precedente).

8. Bibliografia e sitografia

1. Ha RY, Nojima K, Adams WP Jr, Brown SA. Analysis of facial skin thickness: defining the relative thickness index. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115(6):1769-73.
2. Vrcek I, Ozgur O, Nakra T. Infraorbital dark circles: a review of the pathogenesis, evaluation and treatment. *J Cutan Aesthet Surg*. 2016;9(2):65-72.
3. Sheppard AL, Wolffsohn JS. Digital eye strain: prevalence, measurement and amelioration. *BMJ Open Ophthalmol*. 2018;3(1):e000146.
4. Roh MR, Chung KY. Infraorbital dark circles: definition, causes, and treatment options. *Dermatol Surg*. 2009;35(8):1163-71.
5. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci*. 2017;85(3):152-61.
6. Coats JG, Maktabi B, Abou-Dahech MS, Baki G. Blue light protection, part I—Effects of blue light on the skin. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(3):714-7.
7. Pourang A, Tisack A, Ezekwe N, Torres AE, Kohli I, Hamzavi IH, et al. Effects of visible light on mechanisms of skin photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38(3):191-6.
8. Liebel F, Kaur S, Ruvolo E, Kollias N, Southall MD. Irradiation of skin with visible light induces reactive oxygen species and matrix-degrading enzymes. *J Invest Dermatol*. 2012;132(7):1901-7.
9. Nakashima Y, Ohta S, Wolf AM. Blue light-induced oxidative stress in live skin. *Free Radic Biol Med*. 2017;108:300-10.
10. Regazzetti C, Sormani L, Debayle D, Bernerd F, Tulic MK, De Donatis GM, et al. Melanocytes sense blue light and regulate pigmentation through opsin-3. *J Invest Dermatol*. 2018;138(1):171-8.
11. Dong K, Goyarts EC, Pelle E, Trivero J, Pernodet N. Blue light disrupts the circadian rhythm and create damage in skin cells. *Int J Cosmet Sci*. 2019;41(6):558-62.
12. Haddock NT, Saadeh PB, Boutros S, Thorne CH. The tear trough and lid/cheek junction: anatomy and implications for surgical correction. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(4):1332-40.
13. Matsui MS, Pelle E, Dong K, Pernodet N. Biological rhythms in the skin. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):801.
14. Häggström M. Medical gallery of Mikael Häggström 2014. *WikiJournal of Medicine*. 2014;1(2). DOI: 10.15347/wjm/2014.008. Immagine «Orbital septum.png», Wikimedia Commons, pubblico dominio. Disponibile su: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Orbital_septum.png
15. Gray H. *Anatomy of the Human Body*. 20th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1918.
16. Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(11):771-88.

17. Berardesca E, Loden M, Serup J, Masson P, Rodrigues LM. The revised EEMCO guidance for the in vivo measurement of water in the skin. *Skin Res Technol*. 2018;24(3):351-8.

18. GBdeZeeuw. Ageing of the human face [illustrazione]. Wikimedia Commons; 2012. Licenza CC BY-SA 3.0. Disponibile su: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ageing_of_the_human_face.jpg

19. Sheth PB, Shah HA, Dave JN. Periorbital hyperpigmentation: a study of its prevalence, common causative factors and its association with personal habits and other disorders. *Indian J Dermatol*. 2014;59(2):151-7. Immagine disponibile su: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Periorbital_Hyperpigmentation_-_Beautiful_Dark_Circles.jpg

20. Park SR, Kim HJ, Park HK, Kim JY, Kim NS, Byun KS, et al. Classification by causes of dark circles and appropriate evaluation method of dark circles. *Skin Res Technol*. 2016;22(3):276-83.

21. Duteil L, Cardot-Leccia N, Queille-Roussel C, Maubert Y, Harmelin Y, Boukari F, et al. Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(5):822-6.

22. Vandersee S, Beyer M, Lademann J, Darvin ME. Blue-violet light irradiation dose dependently decreases carotenoids in human skin, which indicates the generation of free radicals. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:579675.

23. Zastrow L, Groth N, Klein F, Kockott D, Lademann J, Renneberg R, et al. The missing link —light-induced (280–1,600 nm) free radical formation in human skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(1):31-44.

24. Ozdeslik RN, Olinski LE, Trieu MM, Oprian DD, Oancea E. Human nonvisual opsin 3 regulates pigmentation of epidermal melanocytes through functional interaction with melanocortin 1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(23):11508-17.

25. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869-71.

26. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):2092-7.

27. Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(4):1232-7.

28. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002;295(5557):1070-3.

29. Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 novembre 2009, sui prodotti cosmetici. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*. L 342 del 22.12.2009, p. 59-209.

30. Telang PS. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4(2):143-6.

31. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients*. 2017;9(8):866.

32. Lambers H, Piessens S, Bloem A, Pronk H, Finkel P. Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *Int J Cosmet Sci*. 2006;28(5):359-70.

33. Lerma-García MJ, Herrero-Martínez JM, Simó-Alfonso EF, Mendonça CRB, Ramis-Ramos G. Composition, industrial processing and applications of rice bran γ-oryzanol. *Food Chem*. 2009;115(2):389-404.

34. Nevot M, et al. Ultrastructural analysis of the extracellular matter secreted by the psychrotolerant bacterium *Pseudoalteromonas antarctica* NF3. *Microb Ecol*. 2006.

35. Cipriano A, Qi F, Hwang KKL, Chiavellini P, Mu WC, Aymard E, et al. Stimulation of cytoglobin expression and improvement in ROS-related aging markers in skin cells with *Tropaeolum majus* extract. *Cosmetics*. 2025;12(5):230.

36. Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH. *Foeniculum vulgare* Mill: a review of its botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology. *Biomed Res Int*. 2014;2014:842674.

37. Della Loggia R, Tubaro A, Sosa S, Becker H, Saar S, Isaac O. The role of triterpenoids in the topical anti-inflammatory activity of *Calendula officinalis* flowers. *Planta Med*. 1994;60(6):516-20.

38. Blumberg JB, Camesano TA, Cassidy A, Kris-Etherton P, Howell A, Manach C, et al. Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Adv Nutr*. 2013;4(6):618-32.

39. Ndiaye M, Philippe C, Mukhtar H, Ahmad N. The grape antioxidant resveratrol for skin disorders: promise, prospects, and challenges. *Arch Biochem Biophys*. 2011;508(2):164-70.

40. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: a herbal medicine of the past with bright future. *Mol Med Rep*. 2010;3(6):895-901.

41. Gopalan A, Reuben SC, Ahmed S, Darvesh AS, Hohmann J, Bishayee A. The health benefits of blackcurrants. *Food Funct*. 2012;3(8):795-809.

42. Chu W, Cheung SCM, Lau RAW, Benzie IFF. Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.). In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Chapter 4.

43. Katiyar SK, Ahmad N, Mukhtar H. Green tea and skin. *Arch Dermatol*. 2000;136(8):989-94.

44. Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, et al. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):866-74.

45. Klock J, Ikeno H, Ohmori K, Nishikawa T, Vollhardt J, Schehlmann V. Sodium ascorbyl phosphate shows in vitro and in vivo efficacy in the prevention and treatment of acne vulgaris. *Int J Cosmet Sci*. 2005;27(3):171-6.

46. Keen MA, Hassan I. Vitamin E in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(4):311-5.

47. Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature*. 1979;278(5706):737-8.

48. Cosmetics Europe – The Personal Care Association (Colipa). *Guidelines for the evaluation of the efficacy of cosmetic products*. Bruxelles: Colipa; 2008.

49. Parra JL, Paye M; EEMCO Group. EEMCO guidance for the in vivo assessment of skin surface pH. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2003;16(3):188-202.

50. Aram Huvis Co., Ltd. *API Series – Wireless Skin & Hair Analyzer (API 100 / API 202 / API 203)*. Seongnam (Corea del Sud): Aram Huvis. Disponibile su: https://www.aramhuvis.com/api/.

51. Regolamento (UE) n. 655/2013 della Commissione, del 10 luglio 2013, che stabilisce criteri comuni per la giustificazione delle dichiarazioni utilizzate in relazione ai prodotti cosmetici. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*. L 190 dell'11.7.2013, p. 31-34.

52. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human participants. *JAMA*. 2025;333(1):71-4.

53. Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali (Regolamento generale sulla protezione dei dati). *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*. L 119 del 4.5.2016, p. 1-88.

54. Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196. Codice in materia di protezione dei dati personali, come modificato dal D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*. Serie Generale n. 174 del 29.7.2003, S.O. n. 123.

55. International Council for Harmonisation (ICH). *ICH E6 – Guideline for Good Clinical Practice*. Ginevra: ICH.

56. Rodrigues L; EEMCO. EEMCO guidance to the in vivo assessment of tensile functional properties of the skin. Part 2: instrumentation and test modes. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14(1):52-67.