

# MaX White®

Strong Skin Action

Glabridina, Alfa-arbutina, Acido Kojico, Acido Azelaico, Pueraria (Kdzu), Vitamina C, Vitamina A, Semi di Colza

Con immediato effetto Soft Focus (cover spot)



Documentazione scientifica

mesotech

## Max White

### 1. MELANOGENESI

Il colore della pelle è il frutto della presenza di vari pigmenti. L'emoglobina contenuta nei globuli rossi, il carotene contenuto principalmente negli adipociti.

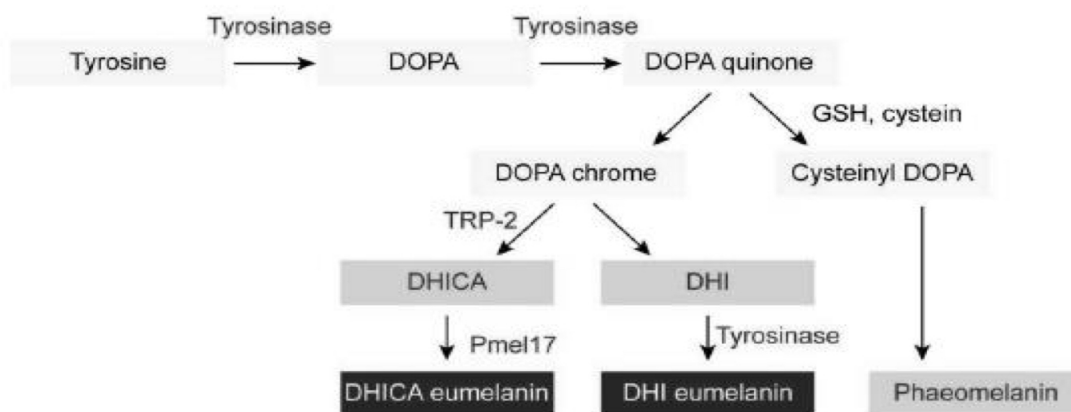
Il pigmento che influenza più di tutti il colore della pelle è **la melanina** che viene prodotta da cellule specializzate situate nell'epidermide e denominate melanociti. La melanina regola, mediante un complesso meccanismo, il colore della pelle.

I melanociti sono delle cellule epidermiche, situate nello strato più profondo della pelle, lo strato basale, munite di prolungamenti ramificati (dendriti), che si estendono tra i cheratinociti avvolgendoli strettamente. Ogni melanocita può entrare in contatto con più di trenta differenti cheratinociti.

Il colore della pelle è il risultato del trasferimento dei melanosomi, organelli contenenti la melanina, prodotti dai melanociti, all'interno dei cheratinociti nell'epidermide e la loro successiva degradazione.

Il processo di produzione della melanina nei melanosomi è dato da una serie di reazioni ossidative che comprendono l'aminoacido tirosina e l'enzima tirosinasi.

La prima fase è la più critica; comincia con l'idrossilazione della tirosina a 3,4- idrossifenilalanina (L-DOPA) grazie all'enzima tirosinasi, il quale poi ossida la L-DOPA ad o-dopachinone.



Questo o-chinone è un composto molto reattivo e può auto-ossidarsi spontaneamente portando così alla formazione di dopacromo e in seguito a di-idrossi-indolo o acido di-idrossi-indolo-2-carbossilico (DHICA) fino a formare eumelanina, un polimero di colore marrone-nero. In presenza di cisteina o glutatione, il dopachinone viene convertito in cistenil-DOPA o glutatione-DOPA. Successivamente si ha la formazione di feomelanina, una molecola più piccola di colore giallorosso.

L'enzima chiave, che regola tale processo, è la **tirosinasi**, una glicoproteina localizzata sulla membrana dei melanosomi. L'attività di tale enzima viene stimolata dalle radiazioni UV. L'esposizione ad esse, infatti, è in grado di formare frammenti di DNA come dinucleotidi di timidina che promuovono l'attività enzimatica.

Numerosi fattori possono influenzare l'attività della tirosinasi. Il fattore di trascrizione associato alla microftalmia (MITF); l'ormone stimolante l'alfa-melanocita (alfa-MSH) e l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), prodotti dai cheratinociti. In caso d'infiammazione, la prostaglandina E2 (PGE2) è in grado di stimolare l'attività della tirosinasi. Ancora, l'istamina può attivare la sintesi di melanina nei normali melanociti umani. Analogamente, il monossido d'azoto (NO) può aumentare la sintesi di melanina, ma solo in associazione con le radiazioni UV, portando alla produzione di guanosin-monofosfato ciclico (GMPC) che aumenta l'espressione dell'enzima tirosinasi.

## 2. DISCROMIE

Le discromie cutanee sono alterazioni del colorito della pelle dovute a eccesso di melanina o, in alcuni casi, al deposito di pigmenti di altra natura sull'epidermide. Tale alterazione può essere localizzata in un'area specifica del corpo o diffuso.

Le discromie o macchie della pelle non sono tutte uguali, ognuna di esse ha origine e profondità diverse.

### 2.1. Lentigo solari

Si presentano come macchie di forma irregolare e dimensione variabile, la cui colorazione può andare dal giallo al bruno. Si manifestano prevalentemente sulle aree più esposte alle radiazioni solari e sono causate da un'eccessiva esposizione al sole senza adeguate protezioni. Colpiscono prevalentemente le persone dai 45-50 anni in su.

### 2.2. Lentigo senili

A differenza di quelle solari, sono dovute al sommarsi dei danni provocati dall'esposizione solare nel tempo. Si manifestano come lesioni maculari marroni, generalmente del diametro di 1 cm, e sono più comuni nell'uomo che nella donna. Le zone più tipicamente colpite sono il viso ed il dorso della mano.<sup>1</sup>



Fig.1 Lentigo Senili



Fig. 2 Lentigo Solari



Fig.3 Melasma



Fig. 4 Iperpigmentazione Post-Infiammatoria

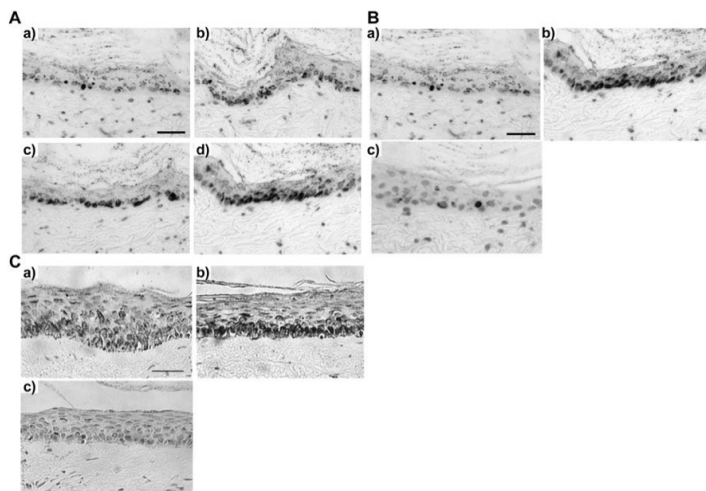
## VITAMINA C

La Vitamina C o Acido Ascorbico, molecola pressoché ubiquitaria in natura, presente soprattutto negli agrumi e nei vegetali a foglia verde, riduce la produzione di melanina poiché è in grado di ridurre o-DOPAchinone al composto precedente, DOPA, interrompendo il processo di ossidazione che porta alla formazione di melanina.<sup>7</sup>

Nella formula del Maxi White è stata inserita una forma più stabile di Vitamina C, *Ascorbyl Glucoside*. Quest'ultimo infatti risulta essere più stabile all'ossidazione, aumentando così la performance del prodotto.

## ARBUTIN

L'Arbutina è un glucoside naturale dell'Idrochinone, chimicamente conosciuto come Idrochinone- $\beta$ -D-Glucopiranoside, che in Giappone è stato correntemente impiegato per trattare i disordini della pigmentazione.<sup>8</sup> È un composto reperibile nelle foglie delle piante d'uva ursina, mirtilli, lamponi e in molti tipi di pere. Come l'Idrochinone anche l'Arbutina è un buon inibitore della tirosinasi. Il meccanismo d'azione tuttavia sembra differente, in quanto studi su culture di melanociti umani hanno suggerito che non agisce né sulla sintesi né sull'espressione dell'enzima. Studi clinici hanno verificato che le sue applicazioni non danno la comparsa di effetti collaterali, al contrario degli Idrochinoni.



**Figura 5.** Melanin content visualized by Fontana-Masson staining of brownish guinea pig and human skin. A. The morphological distribution of melanin in brownish guinea pig skin as visualized using Fontana-Masson staining. Pigmented skin was treated for 24 h with 100, 200, or 500 nM of  $\alpha$ -MSH. a) control; b) 100 nM  $\alpha$ -MSH; c) 200 nM  $\alpha$ -MSH; d) 500 nM  $\alpha$ -MSH. Scale bar = 20  $\mu$  m. B. The melanin content was visualized using Fontana-Masson staining of brownish guinea pig skin. The skin was treated with  $\alpha$ -MSH for 24 h and then with arbutin for 72 h. a) control; b) 500 nM  $\alpha$ -MSH treatment; c) 500 nM  $\alpha$ -MSH and 1 mM arbutin treatment. Scale bar = 20  $\mu$  m. C. The melanin content was visualized using Fontana-Masson staining of human skin. The skin was treated with  $\alpha$ -MSH for 24 h and then with arbutin for 72 h. a) control; b) 500 nM  $\alpha$ -MSH treatment; c) 500 nM  $\alpha$ -MSH and 1 mM arbutin treatment. Scale bar = 20  $\mu$  m.

### **2.3. Melasma**

Il melasma, o cloasma gravidico, è legato ad un accumulo irregolare ed intenso di melanina, non accompagnato da proliferazione dei melanociti, ma da una iperproduzione del pigmento stesso. Le macchie sono spesso visibili sotto le labbra, il naso, le guance, il mento, la fronte e, talvolta anche sul collo.

Nonostante l'eziologia del melasma sia ancora in fase d'approfondimento, tra le principali cause della sua comparsa troviamo l'esposizione alle radiazioni UV e l'uso di estrogeni. La ragione sembra correlabile ai livelli ormonali, in particolar modo al 17- $\beta$ -estradiolo, il quale ha dimostrato di aumentare significativamente l'attività della tirosinasi se aggiunto a culture di melanociti.

### **2.4. Iperpigmentazione post-infiammatoria**

L'iperpigmentazione post-infiammatoria (PIPA) si presenta come un insieme di punti di forma irregolare e di pigmentazione scura che circondano una zona precedentemente infiammata. E' comune in soggetti con fototipi più scuri e può apparire in qualsiasi parte del corpo. Tale patologia può essere conseguenza di diversi eventi cutanei (acne, eczema, follicolite, scottature, cicatrici) o di trattamenti come peeling o laser.<sup>2</sup>

### **2.5. Lentiggini da “lettino-abbronzante”**

Sono stati spesso riportati casi d'inusuali lesioni melanocitiche dopo l'esposizione ai raggi UV dei lettini solari. Apparentemente sembrano assomigliare alle lentiggini solari ma l'analisi istologica ha rivelato un'iperplasia melanocitica e pertanto il paziente con tali manifestazioni rischia seriamente la comparsa di un cancro della pelle. Qualora si decidesse di insistere con l'impiego di tali strumenti abbronzanti sarebbe opportuno richiedere una visita annuale che esamini lo stato della pelle.<sup>6</sup>

### **2.6. Cerchi scuri attorno agli occhi**



La causa dei cerchi scuri che contornano gli occhi è ancora scarsamente conosciuta anche se sono molto comuni, sia negli uomini che nelle donne. Molti ritengono che l'assottigliamento della pelle in tale zona renda più visibili i vasi sanguigni sottostanti, che conferirebbero l'indesiderata colorazione. Ogni infiammazione o vasodilatazione in tale area potrebbe manifestarsi come un imbrunimento. Sebbene molte aziende cosmetiche promettano un miglioramento di tale condizione, l'impiego di agenti schiarenti a tale scopo risulta ancora di dubbia efficacia.

## DESCRIZIONE MAX WHITE



Max White è frutto dell'attività di ricerca dei laboratori Mesotech. La mission aziendale è da sempre quella di sviluppare prodotti altamente efficaci, per rispondere alle esigenze dei clienti sempre più attenti nella ricerca di prodotti performanti, senza perdere di vista il profilo tossicologico delle materie prime utilizzate.

Max White è il trattamento intensivo più efficace e innovativo per iperpigmentazioni, melasma, danni del sole, macchie senili, discromie, occhiaie. Aiuta ad attenuare, ridurre e prevenire le macchie cutanee su viso, corpo e mani.

La formula del Max White è ricca in principi attivi, presenti ad elevate concentrazioni e dalle spiccate proprietà depigmentanti, in grado di contrastare i fenomeni di natura sia biologica sia chimico-fisici che sono alla base della manifestazione di questi inestetismi cutanei.

Glabridina, Acido Kojico,  $\alpha$ -Arbutina, Acido Azelaico, Estratto di Pueraria lobata, estratto di *Brassica Napus* e Vitamine C, PP, A

### GLABRIDINA

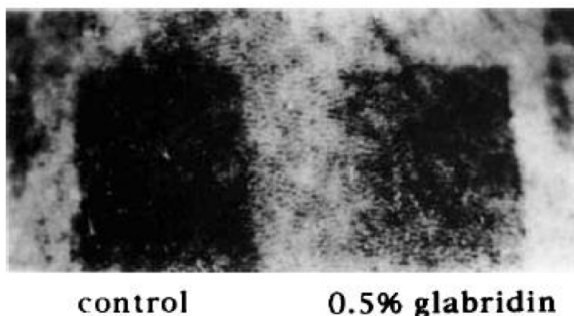
La Glabridina è un isoflavonoide estratto ed isolato dalla radice di *Glycyrrhiza glabra L.* Studi in vitro ed in vivo hanno dimostrato che questo Fitoestrogeno possiede numerose proprietà: antiossidante, antinfiammatorio, neuroprotettivo, antiteratogeno, antibatterico ed anche depigmentante quando applicato sulla pelle.<sup>3</sup> L'attività depigmentante della Glabridina è dovuta ad un'azione multifunzionale sulle cause che portano alla manifestazione delle discromie cutanee.

È stato dimostrato che l'applicazione topica di Glab allo 0,5% sulla pelle delle cavie riduce l'eritema e la pigmentazione indotta da UVB (Figura 4).

La Glabridin agisce tramite un meccanismo che porta all'inibizione della tirosinasi, enzima attivo sul pathway che porta alla formazione della melanina. Pertanto, gli inibitori della tirosinasi possono essere importanti per trattare i disturbi della pigmentazione anormale e agire come agenti sbiancanti della pelle nei cosmetici<sup>4</sup>.

È stato dimostrato che la glabridina inibisce l'attività degli isoenzimi tirosinasi T1 e T3 implicati nella melanogenesi nelle cellule di melanoma murino B16.<sup>5</sup>

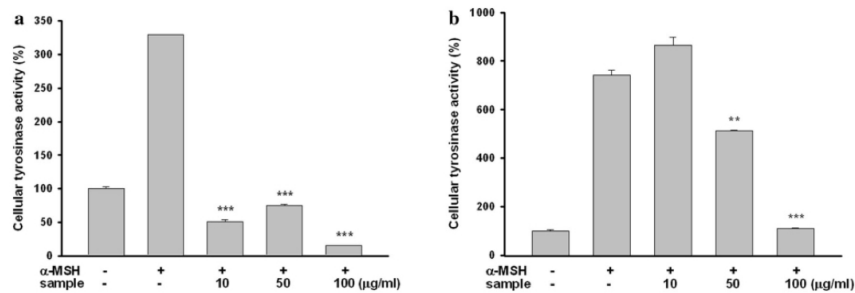
Numerosi studi hanno dimostrato l'attività antiossidante della glabridina. La produzione di anione superossido, potente agente ossidante, è stata inibita dalla glabridina. Altri studi hanno evidenziato l'azione inibitoria della glabridina sull'attività della ciclossigenasi.



**Figura 4.** Effect of glabridin applications on UVB-induced pigmentation in the back of a brownish guinea pig. Two pigmented square-shaped areas were exposed to UVB irradiation (250 mJ/cm<sup>2</sup>/day for four successive days), and then, 0.5% glabridin (or base solutions for the control) were topically applied for 3 weeks. Reduced pigmentation was seen in glabridin-treated skin. Similar results were obtained on all three guinea pigs tested.

Il processo di melanogenesi è regolato da una cascata enzimatica intracellulare. Per determinare se la parte aerea di *P. thunbergiana* influenza direttamente la tirosinasi, l'enzima chiave per la sintesi di melanina, nello studio sono stati usati i saggi di attività della tirosinasi cellulare e fungina. È interessante notare che, l'attività della tirosinasi cellulare è scesa a livelli inferiori a quelli delle cellule non trattate (Fig. 9).

Questi risultati indicano che l'attività anti-melanogenesi della parte aerea di *P. thunbergiana* è coinvolta nella regolazione dei livelli superiori enzima tirosinasi come trascrizione, traduzione e maturazione

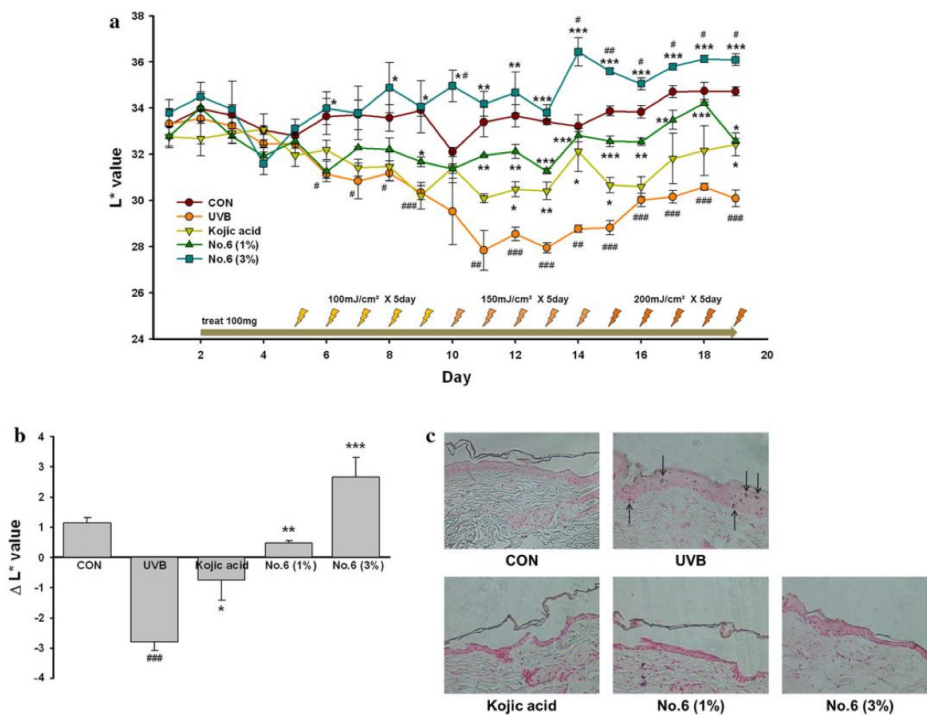


**Figura 9.** Optical images (magnification 9400) showing melanin content with Fontana–Masson staining in B16F10 cells. After 24 h of  $\alpha$ -MSH pre-incubation, B16F10 cells were treated with a combination of  $\alpha$ -MSH and extract No. 6 or 7, arbutin, or kojic acid for 48 h.

La radiazione UV è un forte induttore dello stress ossidativo, che contribuisce alla pigmentazione della pelle. Pertanto, gli antiossidanti possono ridurre la melanogenesi.

Nello studio citato è stato rilevato che l'attività antiossidante potrebbe essere considerata una delle ragioni per cui la parte aerea di *P. thunbergiana* possiede attività antimelanogenesi.

I risultati del nostro studio suggeriscono che la parte aerea di *P. thunbergiana* può essere utilizzata come agente sbiancante della pelle (Fig.10)<sup>16</sup>



**Figura 10.** Effects of aerial part of *P. thunbergiana* on pigmentation in UV-irradiated animal. a Melanin possessing hairless mice were treated with 100 mg of cream base, kojic acid 1 % cream, No. 6 1 and 3 % cream on dorsal skins every day. UVB irradiation was performed according to the indicated schedules. The lightness ( $L^*$  value) of skin was measured before applying cream on each day. b  $\Delta L^*$  values of each animal were calculated; values of days 17, 18, 19 minus values of days 2, 3, 4. Data represent mean  $\pm$  SEM ( $n = 3$ ). # $p < 0.05$ , ## $p < 0.01$ , and ### $p < 0.001$  compared with CON. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , and \*\*\* $p < 0.001$  compared with UVB group. c Microscopic images of skin sections. Melanogenesis of dorsal skin was highlighted by Fontana–Masson staining. Arrows indicate pigmentation)

## VITAMINA A

L'Acido Retinoico agisce anche come depigmentante e può produrre un effetto schiarente se applicato topicamente. Il meccanismo d'azione, pur non essendo del tutto chiarito, è connesso da un lato all'aumentato turnover cellulare dei cheratinociti, facilitando così la perdita di pigmento dall'epidermide<sup>14</sup>, dall'altro ad un potenziamento di tipo indiretto dell'effetto citotossico sui melanociti di alcuni depigmentanti cutanei, tramite l'inibizione delle vie di detossificazione (con relativo aumento di specie tossiche come ad esempio i chinoni).<sup>15</sup>

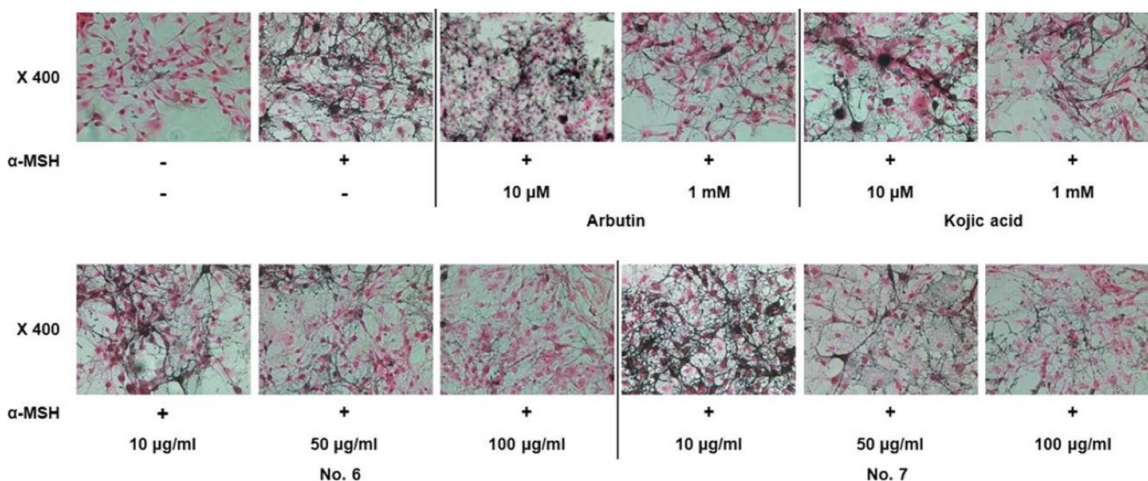
In campo cosmetico queste molecole, avendo una ben dimostrata azione terapeutica, non possono essere utilizzate. E' possibile impiegare solo la Vitamina A e i suoi derivati che possono essere biotrasformati in vivo ad Acido Retinico.

## PUERARIA

L'interesse crescente per le materie prime a base naturale ha fatto sì che numerosi studi siano stati effettuati su nuovi attivi depigmentanti per la pelle naturali.

La pueraria, nota anche come kudzu, è una pianta rampicante appartenente alla famiglia delle leguminose. La radice e il fiore, usati nella medicina tradizionale, hanno varie proprietà medicinali. Numerosi studi hanno dimostrato l'attività di estratti di tale pianta verso la melanogenesi

L'attività di soppressione della melanogenesi è stata confermata visivamente dalla colorazione di Fontana-Masson (Fig. 8).

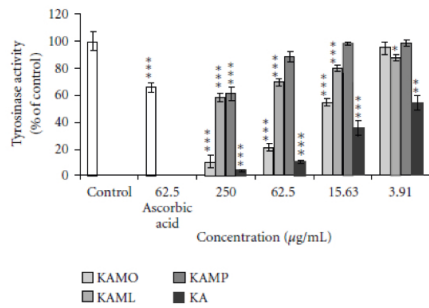


**Figura 8.** Optical images (magnification 9400) showing melanin content with Fontana–Masson staining in B16F10 cells. After 24 h of α-MSH pre-incubation, B16F10 cells were treated with a combination of α-MSH and extract No. 6 or 7, arbutin, or kojic acid for 48 h. Pigmentation observed upon Fontana–Masson staining (magnification x 400)



## ACIDO KOJICO

L'Acido Cogico è un metabolita d'origine fungina prodotto da numerose specie di *Aspergillus*, *Acetobacter* e *Penicillium*.<sup>9</sup> L'Acido Cogico inibisce l'enzima tirosinasi, chelando il rame nel sito attivo. Studi clinici hanno dimostrato che l'acido Cogico e i suoi esteri posseggono proprietà depigmentanti e sono considerati sicuri e non tossici. L'effetto inibitorio sulla formazione di melanina è dovuto sia alla attività inibente il fattore di trascrizione associato alla microftalmia (MITF), sia per l'inibizione dell'attività dell'ormone stimolante l'alfa-melanocita (alfa-MSH). Pertanto, si può suggerire che questi composti depigmentanti abbiano il potenziale per essere usati nelle formulazioni cosmetiche e per trattare l'iperpigmentazione.<sup>10</sup>



**Figura 6.** The results of the inhibition of mushroom tyrosinase activity by KAMO, KAML, KAMP, and KA. Denotes \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001 compared to  $\alpha$ -MSH treated control. Data are presented as means  $\pm$  S.E.M, and expressed as % of control. 62.5  $\mu$ g/mL ascorbic acid was used as reference. n  $\geq$  3.

## ACIDO AZELAICO

L'acido azelaico è un acido dicarbossilico saturo, presente in natura nel frumento, nell'orzo, nella segale. Molti autori hanno confermato l'efficacia di questo acido nella riduzione del melasma, iperpigmentazione postinfiammatoria o iperpigmentazione causata da reazioni fototossiche.<sup>11</sup> Le proprietà schiarenti dell'acido azelaico sono dovute all'azione di inibitore competitivo della tirosinasi.

## NIACINAMIDE

La **Niacinamide**, anche conosciuta come Nicotinamide o 3-Piridin-Carbossammide, è un'amide biologicamente attiva della vitamina B<sub>3</sub>.

La Niacinamide ha evidenziato di poter inibire il trasferimento dei melanosomi ai cheratinociti. Test in vitro hanno dimostrato che la sua capacità di inibire tale sistema di trasporto è del 68%.<sup>12</sup>

Uno studio clinico effettuato nell'Ottobre del 2002 (Kobe, Giappone) sottopose settantanove donne giapponesi, d'età compresa tra i 28 e i 54 anni, con vari disordini d'iperpigmentazione cutanea (lentigo senili, lentiggini solari, melasma...) ad un trattamento topico con Niacinamide. (Fig.7)

Il trattamento pertanto con Niacinamide ha portato a significativi miglioramenti aumentando la luminosità della pelle e diminuendo sia il rossore che i toni del giallo, spesso indesiderati.<sup>13</sup>

Test clinici hanno dimostrato che l'associazione di Niacinamide con un opportuno filtro solare è in grado di dare una maggiore luminosità rispetto al solo impiego del filtro solare.



**Figura 6.** Facial images used for assessment of reduction of hyperpigmentation (human clinical study I). The subject used 5% niacinamide moisturizer on the right side of the face and vehicle moisturizer on the left side.



Mesotech is innovative company, specialized in providing skin care and beauty solutions from the conception to the manufacturing of devices for aesthetic medical field. Customer satisfaction and quality are the main priorities for our staff. We develop our range relying on an ongoing dialogue with our customers.

Headquarter and showroom - 80022 Italy - [www.mesotech.it](http://www.mesotech.it)

## BIBLIOGRAFIA

1. Hodgson C. Senile lentigo. *Arch. Derm.* 1963; 87:197
2. Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation.
3. Simmler C, Pauli GF, Chen SN. Phytochemistry and biological properties of glabridin.
4. Gillbro JM, Olsson MJ. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents--existing and new approaches. *Int J Cosmet Sci.* 2011;33:210–221.
5. Yokota T, Nishio H, Kubota Y, Mizoguchi M. The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. *Pigment Cell Res.* 1998;11:355–361.
6. Salisbury JR, Williams H, du Viver AW. Tannino-bed lentigines: ultrastructural and histopathologic features. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21: 689.
7. Ros JR, Rodriguez- Lopez JN, Garcia-Canovas F. Effect of L-ascorbic acid of tyrosinase. *Biochem J.* 1993; 295: 309.
8. Hiri I, Nihei K, Kubo I. Structural criteria for depigmenting mechanism of arbutin. *Phytothera Res.* 2004; 18: 475-9
9. Bhat R, Hadi SM. Photoinactivation of bacteriophage lambda by kojic acid and Fe(III): role of oxygen radical intermediates in the reaction. *Biochem Mol Biol Int.* 1994; 32: 731.
10. Ahmad Firdaus B. Lajis, Muhajir Hamid and Arbakariya B. Ariff. Depigmenting Effect of Kojic Acid Esters in Hyperpigmented B16F1Melanoma Cells
11. Madh U.A. Pathak, Eric R. Ciganek, Michael Wick, Arthur J. Sober, William A. Farinelli, and Thomas B. Fitzpatrick. An Evaluation of the Effectiveness of Azelaic Acid As a Depigmenting and Chemotherapeutic Agent
12. Hakozaiki T, Minvalla L, Zhuang J, et al. The effect of Niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol* 2002; 147: 20.
13. Greatens A, Hakozaiki T, Koshoffer A et al. Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocyte by lectins and Niacinamide is reversible. *Exp Dermatol* 2005: 14: 498-508
14. Orlow SJ, Chackraborty AK, Boissy RE, et al. Inhibition of induced melanogenesis in Cloudman melanoma cells by four phenotypic modifiers. *Exp Cell Res.* 1990; 191: 209.
15. Ortonne JP. Retinoids therapy of pigmentare disorders. *Dermatol Ther.* 2006; 19: 280.
16. EunByeol Han, BoYoon Chang, DaeSung Kim , Hyoung Kwon Cho, SungYeon Kim Melanogenesis inhibitory effect of aerial part of *Pueraria thunbergiana* in vitro and in vivo

## ESTRATTO DEI SEMI DI *Brassica Napus*

L'estratto dei semi di *Brassica Napus*. (Colza) è ricco di antiossidanti. Studi in vitro ed in vivo hanno dimostrato che tale ingrediente funzionale è in grado di agire contro i segni dell'invecchiamento, riducendo le discromie cutanee e uniformando il colorito cutaneo.(Fig.11 e Fig.12)

Cell culture: B16F10 murine melanocytes    Product application: Achromaxyl ISR biofunctional at 1% and 3%  
Application time: 24 hours    Evaluation: Fontana-Masson histological staining of melanin



Pictures show a visible decrease in melanin staining intensity in melanocytes *in vitro*.

**Figura 9**

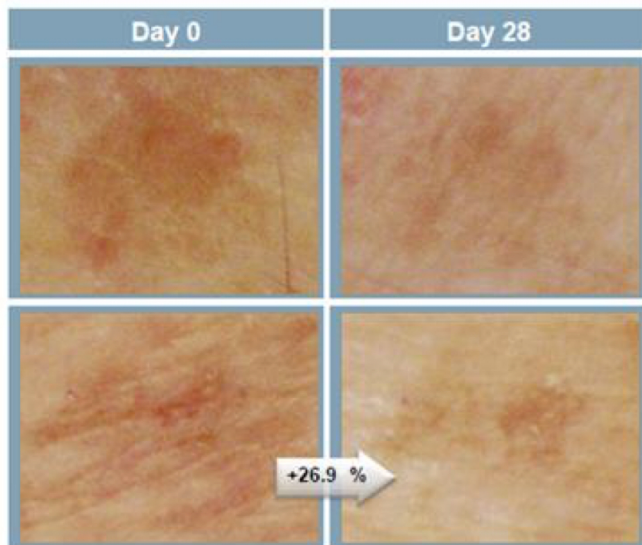
## *In vivo* study on age spots

Skin pictures

Subjects: 15 healthy woman volunteers, age 45 to 76  
Application time: Twice a day for 4 weeks  
Application zone: On the forearm  
Evaluation: Skin pictures  
Quantification carried out by image analysis with Image-Pro Analyser software

Image quantification showed that skin luminosity could be increased on age spots.

Achromaxyl ISR biofunctional can visibly help attenuate the appearance of age spots. It may help maintain an even skin tone.



**Figura 10**