COSMETIC® TECHNOLOGY

RIVISTA DI SCIENZE COSMETOLOGICHE

ISSN 1127-6312 Bimestrale. Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (convertito in Legge 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI

4 2023
lug-ago

Green beauty
e Blue beauty

CEC EDITORE

CEC Editore

Mangiferina

La sinergia tra natura e cosmetici per una pelle giovane

AUTORI

M. Ortiz[1], S. Vicario[1], E.B. Catalán[2]

[1] European Master in Translational Cosmetic and Dermatological Sciences, Novara (NO)

[2] Assistant Professor of Engineering, Pharmacy and Pharmaceutical technology area, Universidad Miguel Hernandez

melisa.ortizc92@gmail.com

INTRODUZIONE

Il termine "mangiferina" evoca comunemente un sapore fruttato, un'atmosfera esotica e una connessione diretta con il mango. In effetti, questa percezione ha una base di verità: storicamente si pensava che questa molecola e i suoi derivati fossero presenti solo nell'albero del mango, *Mangifera indica* Linn., finché non sono stati scoperti in varie piante in diverse parti del mondo, inclusa la regione mediterranea. La mangiferina e i suoi derivati sono presenti in concentrazioni variabili in diverse parti della pianta: nei semi, nelle foglie, nei fiori, nei frutti e persino nelle bucce. Inoltre, la mangiferina si trova anche in altre piante appartenenti a differenti famiglie quali le Gentianaceae, le Rubiaceae e altre ancora (**1**,**2**).
Grazie alla loro abbondanza in natura, queste molecole sono state oggetto di studio in diversi settori, tra cui quello nutraceutico e cosmetico, poiché hanno mostrato proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, antidepressive, antimicrobiche, anticancerogene e persino cardioprotettive (**1**,**3**,**4**). La mangiferina e i suoi derivati continuano a suscitare un grande interesse nell'ambito cosmetico, grazie alle loro proprietà antiaging (**5**), scavenger dei radicali liberi e alla capacità di alleviare gli effetti di lesioni cutanee quali scottature solari, eritemi e esfoliazioni, solo per citarne alcune (**1**).
Questo lavoro intende approfondire le proprietà della mangiferina e i benefici che si possono trarre dall'utilizzo in cosmetica.

BOTANICA

La mangiferina è un polifenolo naturalmente presente in diverse piante in tutto il mondo. Si trova in diverse parti, quali foglie, buccia, semi, corteccia, polpa dei frutti e fiori e la sua concentrazione varia a seconda della coltivazione e della posizione geografica (**3**). L'origine principale della mangiferina è l'albero del mango, *Mangifera indica* Linn., appartenente alla famiglia delle Anacardiaceae, con una concentrazione che può arrivare fino al 9%, e da cui è stata isolata inizialmente.
L'albero del mango è un sempreverde caratterizzato da foglie verdi e appuntite e infiorescenze di colore rosso pallido o giallastro e nelle regioni tropicali può raggiungere altezze notevoli fino a 40 metri. Il frutto del mango presenta oltre 1000 varietà, ognuna con il proprio gusto e forma distintivi; generalmente ha una lunghezza compresa tra 5 e 15 cm e un diametro tra 4 e 10 cm, e presenta una polpa dolce di colore giallo, una buccia liscia e un singolo seme.
In Sicilia, soprattutto a Palermo, Messina e Catania, vengono coltivate diverse varietà commerciali di mango, tra cui Kensington Pride, Tommy Atkins, Kent e altre ancora. Oltre alla mangiferina, il mango contiene anche polifenoli, carotenoidi, vitamine e minerali (**6**).
Altre fonti naturali di mangiferina presentano tra loro diverse concentrazioni, tra le più rilevanti vi sono le famiglie Gentianaceae (*Canscora*

CEC Editore

decussata, genere *Swertia* tra cui *Swertia punicea*, *Swertia chirata*, *Swertia minor*, fino al 5%), Celastraceae (genere *Salacia* tra cui *Salacia reticulata*, *Salacia oblonga*, *Salacia hainanensis*, fino al 2,3%) e Bombacaceae (genere *Bombax* tra cui *Bombax ceiba, Bombax malabaricum*, fino allo 0,04%) (**1**). Inoltre, alcune specie sintetizzano derivati naturali della mangiferina come l'*Arrabidaea patellifera* (circa lo 0,1% con sei forme), mentre quelle appartenenti alla famiglia delle Rubiaceae, in particolare il genere *Coffea* (*Coffea pseudozanguebariae*), posseggono una concentrazione fino al 6% di mangiferina e isomangiferina nelle foglie nascenti (**7**).

CHIMICA

La mangiferina (nome chimico: 2-C-b-D-glucopyranosyl-1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone) (**1**) (**Figura 1**) possiede distintive proprietà chimiche e fisiche, grazie ai suoi gruppi funzionali, che includono gruppi idrossilici secondari, due anelli aromatici, un lattone e un gruppo idrossilico glicosidico legato da un legame C-C a uno degli anelli aromatici (noto anche come C-glucosio, una forma molecolare stabile, meno soggetta a degradazione acida ed enzimatica (**3**)). In particolare, la molecola di glucosio contribuisce ad aumentarne la solubilità in acqua, nonché ad aumentarne la polarità; tuttavia, questa componente polare da sola non è sufficiente a ridurre il profilo idrofobico (**9**).
Inoltre, l'attività antiossidante di questo polifenolo è attribuita principalmente al pirocatecolo, alla presenza di gruppi idrossilici liberi e al sistema aromatico redox-attivo. Questa capacità di cattura dei radicali liberi è anche correlata a una capacità di chelazione del ferro, che impedisce alla mangiferina di partecipare alle reazioni di Fenton che causano ossidazione e generazione di ROS. Questo meccanismo protettivo è anche caratteristico di tutte le forme isomeriche naturali della mangiferina (**Figura 1**), come l'isomangiferina (4-beta-D-glucopiranossil-1,3,6,7-tetraidrossi-9H-xantene-9-one), l'homomangiferina (1,6,7-triidrossi-3-metossi-2-C-beta-D-glucopiranossil-xantone) e derivati come la 3'-O-p-idrossibenzoilmangiferina e la 6'-O-trans-cumaroil-mangiferina, tra gli altri (**9**).

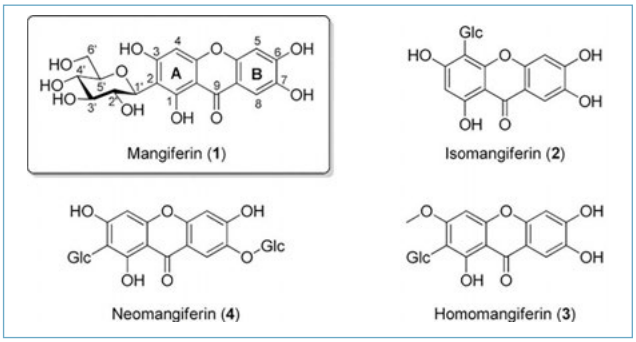

Figura 1 • Struttura chimica della mangiferina (1) ((2-β-D-glucopiranossil-1,3,6,7-tetraidrossi-9H-xantene-9-one)) e le sue isoforme (2-4). (Da: **8**.)

Per quanto riguarda la sua sintesi, sono state studiate diverse vie biosintetiche e chimiche. Una tra queste coinvolge la maclurina, un composto intermedio formato durante la sintesi biologica del 1,3,6,7-tetraidrossixantene-9-one, uno xantone tetraossigenato presente nelle piante più alte. La maclurina subisce una C-glicosilazione e successivamente una chiusura ossidativa fenolica dell'anello per formare la mangiferina. Un altro metodo coinvolge una glicosilazione selettiva tra un accettore di 1,3,6,7-tetraidrossixantene-9-one e un donatore di glucosio, ma fornisce rese estremamente basse; pertanto, si prevedono nuovi progressi e sviluppi in ambito chimico (**8**).

DAL CAMPO AL LABORATORIO COSMETICO

Come menzionato in precedenza, la mangiferina può essere abbondantemente trovata in una vasta gamma di specie vegetali e in diverse porzioni delle piante. Per ottenere questa molecola, il materiale vegetale corrispondente deve essere raccolto e accuratamente pulito, successivamente essiccato e macinato, poiché la sua forma in polvere è generalmente utilizzata durante i diversi processi di estrazione.
Una vasta gamma di metodi e solventi può essere impiegata per isolare efficacemente questo composto. Le tecniche tradizionali includono l'estrazione semplice mediante macerazione, decozione e infusione, la quale implica un rendimento di estrazione ridotto a causa della scarsa solubilità della mangiferina in acqua e in altri solventi come etanolo e metanolo (si consiglia l'uso di miscele di queste sostanze, combinandole con un bagno a ultrasuoni). Ulteriori tecniche comuni includono l'estrazione subcritica e l'estrazione Soxhlet; tuttavia, potrebbero essere necessari tempi di estrazione più lunghi e una maggior quantità di solvente. Tecniche innovative come l'estrazione liquido-liquido pressurizzata (PLE) e l'estrazione con fluido supercritico (SFE) hanno dimostrato un rendimento maggiore in tempi più brevi, a pressioni elevate, alte temperature con l'impiego di fluidi supercritici. Inoltre, l'estrazione assistita da microonde (MAE) ha dimostrato particolare efficacia nell'ottimizzare estrazioni da vari materiali vegetali, utilizzando l'irradiazione a microonde, il quale comporta un ridotto consumo di solvente (**9**).
Una volta estratta la mangiferina, ulteriori processi di purificazione vengono effettuati mediante tecniche analitiche come l'estrazione liquido-liquido, la cromatografia

CEC Editore

su colonna e la cromatografia flash, per garantire il giusto grado di purezza (**1**).

FORMULAZIONE

È stato osservato che questo xantone è capace di catturare i radicali liberi, presenta una bassa tossicità, oltre a proprietà terapeutiche, fotoprotettive e antiradicaliche (**4**), che risultano di grande interesse per l'applicazione sulla pelle come ingrediente cosmetico. Infatti, la mangiferina o i suoi derivati sembrano essere utilizzati principalmente nei prodotti della skin care. I benefici che sono in grado di garantire sono un miglioramento dello *skin feel*, effetto *moisturizing*, antiaging, fotoprotezione e, come già discusso, vantano proprietà antiossidanti. Tra gli altri, un derivato glicosilato della mangiferina sembrerebbe avere proprietà protettive della cute. Tra le altre azioni riconosciute, vi sono la prevenzione e/o riduzione degli effetti causati dal calore a pelle, labbra e capelli. Esercitano inoltre un'azione di protezione di raggi UV. L'impiego consente di migliorare la qualità strutturale della pelle o combattere lo skin aging. Alcuni cosmetici in cui sono presenti queste sostanze vantano proprietà di fotoprotezione e attività anticollagenasi, antielastasi, antiradicaliche e antitirosinasi.
Inoltre, la mangiferina è un inibitore dell'α-glucosidasi perciò inibisce la formazione a livello della pelle di advanced glycation end products (AGEs) che giocano un ruolo proprio nello skin aging (**10**).

FOTOINVECCHIAMENTO

Consideriamo per esempio gli effetti dell'invecchiamento cutaneo (fotoinvecchiamento) indotto dall'esposizione ai raggi UVB. In uno studio in vivo per via orale, la mangiferina ha avuto un effetto positivo sulla riduzione della formazione delle rughe (**Figura 2**), sull'aumento dello spessore dell'epidermide, sull'ostacolare l'espressione delle metalloproteinasi MMP-9 (strettamente connesse con il fotoinvecchiamento) che regolano parte della degradazione del collagene e, di conseguenza, impattano la struttura della pelle. Infatti, in questo studio è stato osservato che la mangiferina ha inibito l'aumento dello spessore cutaneo indotto dai raggi UVB, la formazione di rughe e la "perdita" di fibre di collagene (**5**). Bisogna infatti considerare che le radiazioni UV sono in grado di passare attraverso la pelle e generare ROS e radicali liberi. Il risultato è l'attivazione di numerosi ECM (Extracellular Matrix Enzymes) responsabili della degradazione delle macromolecole cutanee con una riduzione della capacità barriera cutanea e disfunzioni, perciò si innesca rapidamente il processo di invecchiamento. Tuttavia, la mangiferina agisce come un inibitore dose-dipendente non competitivo sia sull'elastasi sia sulla collagenasi (ECM) che, quando attivati dallo stress ossidativo, accelerano rispettivamente il degrado dell'elastina e del collagene (**11**).

UNA CRITICITÀ: LA SOLUBILITÀ

Esiste però una condizione da considerare: la mangiferina ha una solubilità in acqua limitata (circa 0,111 mg/mL) che ne condiziona la biodisponibilità. Ciò può rendere difficile la sua incorporazione nei prodotti a uso topico e, di conseguenza, la loro efficacia. Pertanto, l'uso di opportuni eccipienti (come oli o cere vegetali o minerali, siliconi, alcoli, acidi grassi ecc.) o veicoli. Infatti, si pensa che possano essere interessanti anche nanosistemi che includono complessi fosfolipidici, nanoemulsioni, nanoparticelle e cristalli, al fine di migliorare la ritenzione cutanea e la permeazione transdermica (**2,4,7,12**) o ancora essere assorbito su polimeri organici in polvere, talco, bentoniti e altre matrici inorganiche (da valutare in base alla formulazione) come osservato in studi condotti su malattie infiammatorie della pelle, come la dermatite atopica.

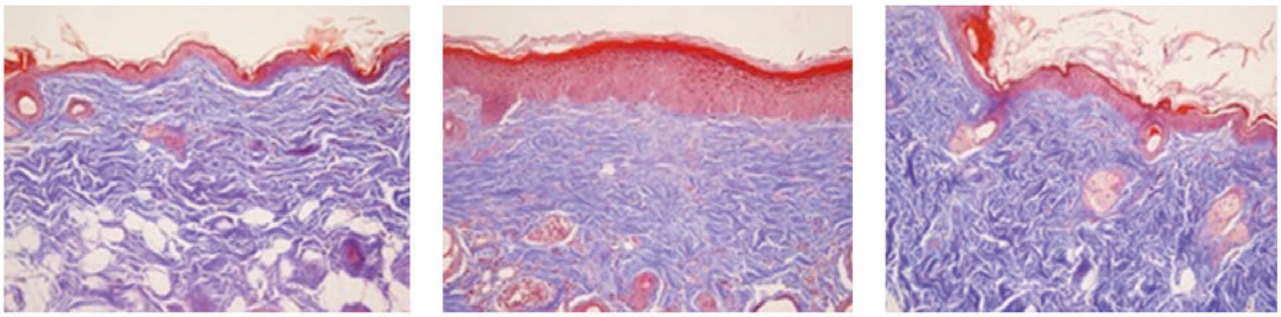

Figura 2 • Effetto inibitorio della mangiferina sull'invecchiamento della pelle indotto dai raggi UVB. Come si può osservare nella figura, le fibre di collagene nel derma dei topi (blu) sono meno danneggiate nella pelle trattata con mangiferina rispetto al gruppo di controllo con esposizione ai raggi UVB (senza trattamento particolare), in confronto alla pelle sana di controllo. (Da: **5**.)

CEC Editore

Per esempio, in esperimenti in cui è stato indotto stress ossidativo e infiammazione cutanea mediante TPA nei topi, quelli trattati con nanoemulsioni di mangiferina incapsulata in acido ialuronico (HA) hanno mostrato un miglioramento significativo delle condizioni della pelle, riducendo l'attività della mieloperossidasi (MPO), un enzima modulatore dell'infiammazione (**2**). Analogamente, i transferosomi contenenti mangiferina (vescicole fosfolipidiche potenziate con glicerolo, glicole propilenico e mucina) applicati in vivo sulle lesioni, hanno apportato un aumento della proliferazione e migrazione dei fibroblasti durante il processo di chiusura delle ferite, favorendo una rigenerazione cutanea più rapida ed esercitando un effetto protettivo contro i danni cutanei (**12**).

QUANTITÀ D'IMPIEGO E SINERGIE

Con il tempo, sono stati depositati diversi brevetti sulle applicazioni terapeutiche e cosmetiche di questa molecola, utilizzata come ingrediente principale o come costituente attivo (**1**,**4**,**13**), e sono stati realizzati alcuni studi primari sulla formulazione di creme (**14**).

La valutazione dell'efficacia della mangiferina pone l'accento sulla concentrazione: si suggerisce di utilizzare questo xantone c-glicosilato in una percentuale compresa tra lo 0,01% e il 5% in peso, in polvere o fino al 25% se incapsulata (**7**).

Può essere presente in diverse tipologie di prodotti quali creme e lozioni per il viso, mani, piedi e corpo (per esempio day cream, night cream, body milk), detergenti, saponi, lozioni, latti, gel, schiume, makeup, autoabbronzanti, prodotti solari, prodotti per capelli (shampoo, condizionanti, prodotti per la colorazione, lo styling), prodotti per la rasatura e aftershave, balsami labbra. Il prodotto può essere formulato in forma solida, semisolida o liquida (**7**).

Infine, è utile approfondire le sinergie con altri principi attivi cosmetici presenti nella formulazione che si intende realizzare, valutando le interazioni tra mangiferina e tali ingredienti. A questo proposito, la mangiferina lavora in maniera sinergica con alcuni estratti di piante quali la linfa d'acero, l'estratto lipofilo di olivello spinoso, l'estratto di *Eruca sativa*, l'estratto di caffè ecc. (**10**).

CONCLUSIONI

In sintesi, le straordinarie proprietà della mangiferina e dei suoi derivati la rendono estremamente promettente per le formulazioni cosmetiche, offrendo significativi benefici per promuovere la salute della pelle e contrastare lo stress ossidativo. La ricerca si concentra sull'ottimizzazione dei processi di estrazione, al fine di ottenere profili di alta qualità di questa molecola in modo più efficiente e rapido, nonché sull'aumento dell'assorbimento e delle interazioni nelle applicazioni topiche, per sfruttare appieno il suo potenziale all'interno dell'industria della bellezza. Per quanto riguarda l'Italia, la presenza di coltivazioni locali e, in particolare, di sottoprodotti dell'industria di trasformazione del mango, tradizionalmente considerati rifiuti, possono rappresentare una fonte sostenibile e valida di mangiferina e di altri preziosi composti antiossidanti.

Bibliografia

1. Saha S, Sadhukhan P, Sil PC. Mangiferin: A xanthonoid with multipotent anti-inflammatory potential. Biofactors. 2016;42(5):459-474.
2. Pleguezuelos-Villa M, Nácher A, Hernández MJ et al. Mangiferin nanoemulsions in treatment of inflammatory disorders and skin regeneration. Int J Pharm. 2019;564:299-307.
3. Imran M, Arshad MS, Butt MS et al. Mangiferin: a natural miracle bioactive compound against lifestyle related disorders. Lipids Health Dis. 2017;16(1):84.
4. Quadri F, Telang M, Mandhare A. Therapeutic and cosmetic applications of mangiferin: an updated patent review (patents published after 2013). Expert Opin Ther Pat. 2019;29(6):463-479.
5. Kim HS, Song JH, Youn UJ et al. Inhibition of UVB-induced wrinkle formation and MMP-9 expression by mangiferin isolated from Anemarrhena asphodeloides. Eur J Pharmacol. 2012;689(1-3):38-44.
6. Lauricella M, Emanuele S, Calvaruso G et al. Multifaceted Health Benefits of Mangifera indica L. (Mango): The Inestimable Value of Orchards Recently Planted in Sicilian Rural Areas. Nutrients. 2017;9(5):525.
7. Talamond P, Mondolot L, Gargadennec A et al. Process for the extraction of mangiferin and isomangiferin.
8. Ehianeta TS, Laval S, Yu B. Bio- and chemical syntheses of mangiferin and congeners. Biofactors. 2016;42(5):445-458.
9. Kaurav M, Kanoujia J, Gupta M et al. In-depth analysis of the chemical composition, pharmacological effects, pharmacokinetics, and patent history of mangiferin. Phytomedicine Plus. 2023;3(2):100445).
10. Telang M, Dhulap S, Mandhare A et al. Therapeutic and cosmetic applications of mangiferin: a patent review. Expert Opin Ther Pat. 2013;23(12):1561-1580.
11. Ochocka R, Hering A, Stefanowicz-Hajduk J et al. The effect of mangiferin on skin: Penetration, permeation and inhibition of ECM enzymes. PLoS One. 2017;12(7):e0181542.
12. Allaw M, Pleguezuelos-Villa M, Manca ML et al. Innovative strategies to treat skin wounds with Mangiferin: fabrication of transfersomes modified with glycols and mucin. Nanomedicine. 2020;15(17):1671–1685.
13. Idowu O. Mangiferin-containing skin-care compositions and methods. 2020.
14. Shamsuddin AM, Sekar M, Ahmad ZM. Formulation and evaluation of antiaging cream containing mangiferin. Int. Res. J. Pharm.

CEC Editore