

ACIDO IALURONICO RETICOLATO

UN NUOVO DISPOSITIVO MEDICO (FILLER) PER IL TRATTAMENTO DELLE IMPERFEZIONI DEL VISO A BASE DI ACIDO IALURONICO RETICOLATO (CROSS- LINKED)

INTRODUZIONE

L'acido ialuronico (HA) è uno dei componenti fondamentali dei tessuti connettivi dell'uomo e degli altri mammiferi. Conferisce alla pelle le sue particolari proprietà di resistenza e mantenimento della forma, una sua carenza determina infatti un indebolimento della pelle con la formazione di rughe ed inestetismi. La sua concentrazione nei tessuti tende a diminuire con l'avanzare dell'età a causa della naturale presenza di particolari enzimi, le ialuronidasi, che catalizzano la degradazione delle catene di HA.

Dal punto di vista chimico l'HA è un polimero **considerato** lineare, appartenente alla classe dei glicosaminoglicani. La catena polisaccaridica è prodotta dall'aggregazione di migliaia di unità disaccaridiche uguali, formate da residui di acido glucuronico (un derivato del glucosio) e N-acetilglucosamina, unite tra loro da legami glicosidici β -1,4 e β -1,3.

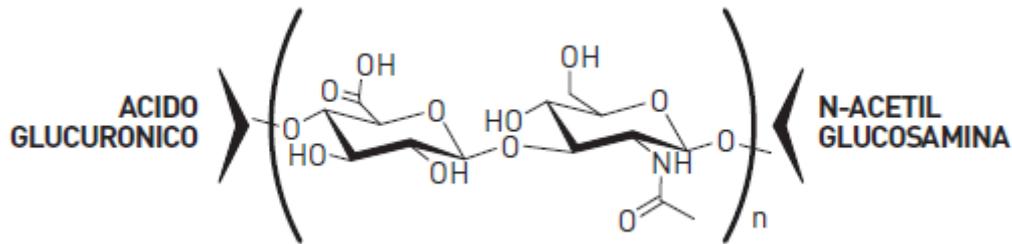


Fig. 1 - Unità disaccaridica che si ripete “n” volte nella catena di HA

Le catene di HA possono consistere di 2.000-25.000 disaccaridi che corrispondono ad una massa molecolare relativa compresa tra $10^6 - 10^7$ Da e ad una lunghezza di 2 - 25 μm .

In vivo tutti i gruppi carbossilici dell'HA sono completamente ionizzati, conferendo alla molecola un'elevata polarità, e di conseguenza la capacità di complessarsi con moltissime molecole di acqua raggiungendo un elevato grado di idratazione. Nella matrice amorfa di un tessuto connettivo l'HA si occupa quindi di mantenerne il grado di idratazione, turgidità, plasticità e viscosità.

APPLICAZIONI DELL'ACIDO IALURONICO

L'impiego cosmetico dell'HA è legato alla sua caratteristica chimica di complessarsi con moltissime molecole di acqua. Grazie a questa sua capacità, infatti, applicato sulla pelle, è in grado di mantenerne il giusto livello di idratazione anche in presenza di un tasso di umidità esterna molto basso. Quest'azione umettante influisce sulle proprietà meccaniche della cheratina che diventa più flessibile ed elastica.

L'HA lineare, applicato sulla pelle o iniettato (nel caso dei filler), così come quello naturalmente presente nel derma, nel breve tempo viene degradato dalle ialuronidasi. Per rallentare tale processo fisiologico, spesso l'HA viene modificato chimicamente tramite reticolazione con diversi composti (divinilsulfone, BDDE, epossidi, ecc.), in tal caso si parla di HA reticolato o cross-linked. In questa forma, infatti, i legami glicosidici β -1,4, la cui rottura è catalizzata dalle ialuronidasi, sono maggiormente protetti, pertanto il processo di degradazione della catena polisaccaridica viene rallentato. Le ialuronidasi hanno una maggiore difficoltà nel degradare la molecola di acido ialuronico reticolato in quanto questa acquisisce una struttura tridimensionale anzi che lineare, si formano così delle gabbie molecolari molto stabili e maggiormente difese dall'attacco enzimatico.

ACIDO IALURONICO CROSS LINKED

L'acido ialuronico reticolato, come filler, nasce dall'idea innovativa di utilizzare l'acido ialuronico (HA) lineare e reticolarlo con particolari reticolanti per poi purificarlo utilizzando la maggiore resistenza di quest'ultimo prodotto all'attacco enzimatico delle ialuronidasi, conferendo così una maggiore persistenza dello stesso all'interno del tessuto dermico, coprendo efficacemente eventuali rughe e malformazioni cutanee per più tempo.

L'HA utilizzato a tale scopo è di origine biotecnologica ed è reticolato (cross-linked).

La metodica permette di creare gel di HA con diverso grado di reticolazione (cross-linking) e di conseguenza con dimensioni delle maglie o "gabbie" variabili (vedi fig. 8). Ciò consente di costruire un involucro su misura a seconda della sua dimensione molecolare.

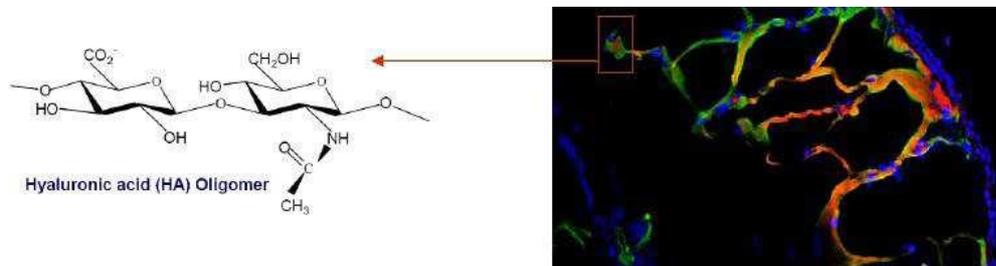


Fig. 8 – Reticoli di diversa dimensione formati acido ialuronico cross-linked

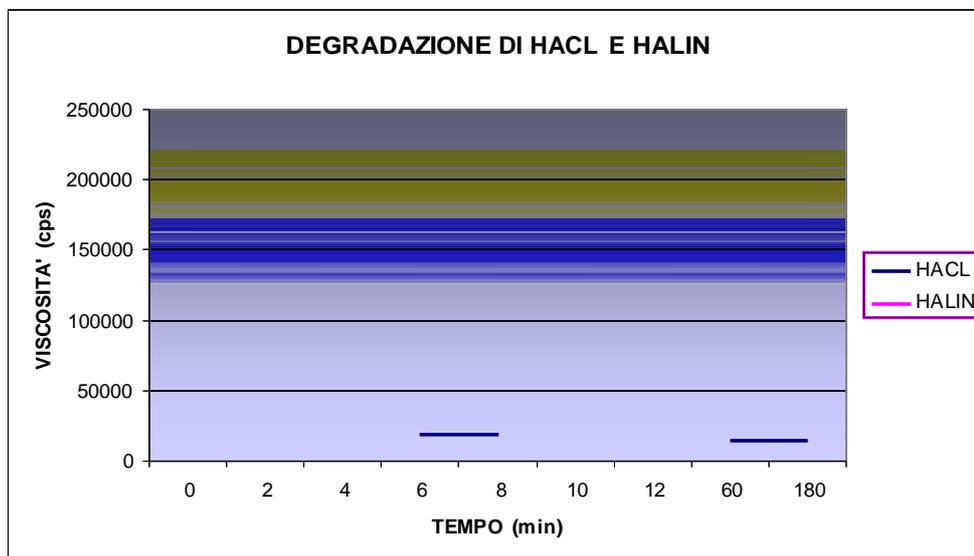
L'HA cross-linked è maggiormente resistente all'azione enzimatica delle ialuronidasi e tale resistenza aumenta col grado di cross-linking. Ciò significa che più alto è il grado di cross-linking dell'HA, più lenta sarà la degradazione dell'HA

COMPARAZIONE DELLA VELOCITA' DI IDROLISI DELL'ACIDO IALURONICO RETICOLATO CON L'ACIDO IALURONICO LINEARE

E' stato condotto un esperimento incubando un gel di acido ialuronico cross-linked (HACL) al 2% ed un gel di acido ialuronico lineare (HALIN) al 2% a 37°C con 250 mg/ml di ialuronidasi. Si è misurata la viscosità dei gel al T₀ e a diversi intervalli di tempo mediante viscosimetro Brookfield con sonda 7 a 5 rpm.

TEMPO (minuti)	VISCOSITA' HACL (cps)	VISCOSITA' HALIN (cps)
0	220000	32000
2	28800	3200
4	20800	2000
6	18400	2000
8	18400	500
10	18000	0
12	17000	0
60	14000	0
180	14000	0

Tab.1



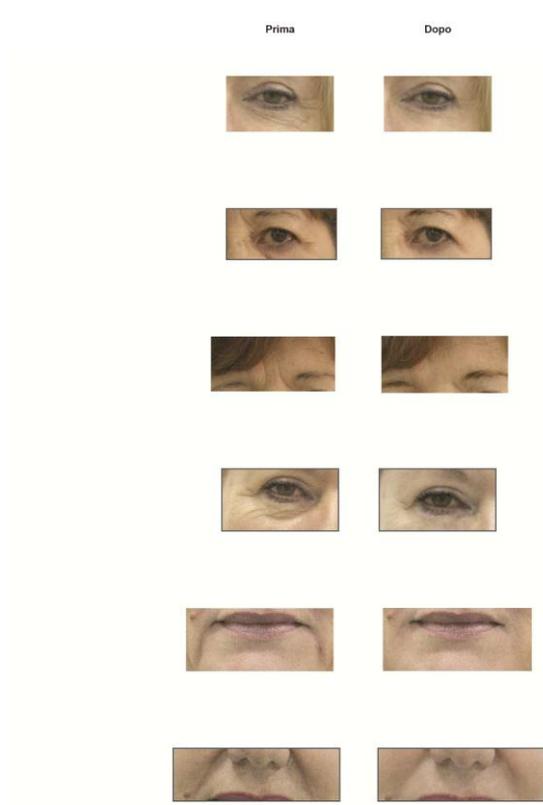
Graf.1

L'HACL presenta un rapporto di viscosità al T₀, in identiche condizioni dell'HALIN, di $220000/32000 = 6,87$, pertanto risulta avere un indice di reticolazione (IR) di 7. Viscosità e peso molecolare (MW) sono proporzionali; l'HACL ha un MW di circa $7000 \cdot 10^3$ D, mentre l'HALIN ha un MW di $1000 \cdot 10^3$ D.

Fra l'HACL con IR 7 e l'HALIN con IR 1, è possibile, in fase di reazione modificare il rapporto di reticolazione fermando la reazione stessa. Possiamo così ottenere HACL a diversa viscosità e a diverso indice di reticolazione (IR), con proprietà viscoelastiche diverse, con diverse proprietà cosmetico-farmaceutiche e soprattutto capaci di reticolare molecole di attivi con diversa massa molecolare reagendo diversamente in fase di rilascio dell'attivo stesso.

Così l'HACL con indice di IR pari o superiore a 7 difficilmente arriva ad una sua completa degradazione in un tempo inferiore alle 6-10 ore, pertanto eventuali molecole ingabbiate non verranno rilasciate assumendo così una incapacità di penetrazione cutanea. Modulando l'indice di reticolazione IR, si modula pertanto il rilascio molecolare e conseguentemente l'assorbimento cutaneo dell'attivo.

Queste prove sono state effettuate in vitro. Nella realtà, in iniezioni intradermiche nell'uomo il tempo di degradazione dell'acido ialuronico reticolato dura molto di più. Abbiamo infatti tests in cui sia arriva ad una durata del riempimento della ruga per oltre sei mesi dal suo impianto senza che l'acido ialuronico cross linked si degradi e si verifichino effetti collaterali.



Nelle figure precedenti riportiamo un esempio di trattamenti di persona su più parti del viso. I risultati immediati sono evidenti, il trattamento normalmente dura da 4 7 mesi.

APPLICABILITA'

Non vi sono contro indicazioni nell'uso del prodotto, occorre disinfettare la parte e procedere all'iniezione distribuendo il prodotto stessa in maniera progressiva e graduale.

VANTAGGI E SICUREZZA

Il prodotto risulta essere molto stabile e non reattivo da parte di eventuali azioni enzimatiche degradative. Se comparato ad prodotti della concorrenza risulta essere più purificato, quindi sicuro sotto il profilo tossicologico e con maggior durata del reimpianto. Non dando reazione negative di intolleranza, non stimola conseguentemente un suo eventuale rigetto.

A proposito di sicurezza risulta evidente la diversità fra un acido ialuronico reticolato con DVS (divinil sulfone) o viceversa reticolato con BDDE (1,4-Butanediol diglycidyl ether). Il DVS ha una massa molecolare (MW= 118) più piccola del BDDE (MW= 202) di circa la metà. Questo fatto comporta un diverso comportamento a livello di reticolazione dell'acido ialuronico stesso. Una massa più piccola infatti porta alla reticolazione con formazione dei reticoli più fitti, più piccoli e maggiormente stabili che un reticolante con una massa maggiore e soprattutto con una stereometria più allungata.

Di seguito si riportano le molecole sia del DVS, con un gruppo sulfonico SO₂, fortemente riducente, mentre la massa molecolare del BDDE, più allungata, con un peso molecolare di circa il doppio del DVS:

IMMAGINE MOLECOLARE DEL BDDE

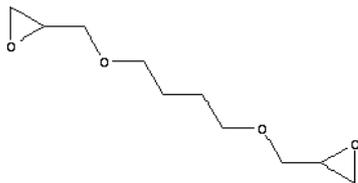
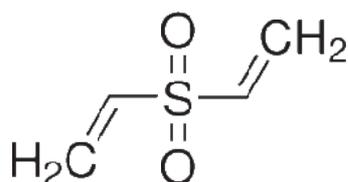


IMMAGINE MOLECOLARE DEL DVS



Tutto ciò comporta delle diversità d'uso e determinati vantaggi sia in sicurezza d'uso che di durata del prodotto stesso. Una maggiore capacità reticolante del DVS rispetto al BDDE ha come prima conseguenza una minore percentuale d'uso del prodotto stesso, il che significa sicurezza e facilità d'uso e soprattutto maggiore durata dell'impianto.

PROTOCOLLI D'USO

I filler pi' utilizzati garantendo la maggiore sicurezza sono a base di acido ialuronico, sia lineare che reticolato. I filler a base di acido ialuronico lineare sono completamente riassorbibili. I filler a base di acido ialuronico reticolato vengono generalmente riassorbiti un tempi maggiori, che vanno da 45 giorni fino a 6-8 mesi. L'acido ialuronico è una macromolecola naturale, presente le specie animali compreso l'uomo. E' presente in tutto il corpo ed in particolare sulla pelle. La sua funzionalità è molto importante per la cicatrizzazione delle ferite sia profonde che superficiali, ha un ruolo fondamentale nel rinnovamento cutaneo

L'acido ialuronico reticolato, da noi prodotto per via biotecnologica, è altamente purificato, confezionato in siringhe sigillate sterili e apirogene pronte per l'uso. Non produce pertanto reazioni allergiche. Nella preparazione si adotta la tecnica del cross-linking o reticolazione, ossia l'induzione di legami tra le diverse catene di acido ialuronico, migliorando la stabilizzazione e assicurando una lunga durata e permanenza nel sito di impianto.

COME ESEGUIRE IL TRATTAMENTO

Il gel di acido ialuronico reticolato viene iniettato al di sotto cutaneo con lo scopo di eliminare o comunque ridurre rughe sia superficiali che profonde, per aumentare il volume dei tessuti molli (labbra, zigomi, guance) per meglio delineare i contorni del viso (face contouring) o per fini ricostruttivi (cicatrici depresse, esiti di acne e varicella, asimmetrie ed atrofie facciali, rinoplastica non chirurgica). Sempre con acido ialuronico reticolato, si ottiene così un risultato molto bello ed efficace, duraturo, sicuro, considerando che il riassorbimento avviene gradualmente nell'arco di 6-8 ed anche 12 mesi dal trattamento. Si può ripetere il trattamento in tutta sicurezza dopo che gli effetti del riempimento si sono attenuati notevolmente o comunque non più visibile, cioè dopo circa 8 ed anche 12 mesi dal precedente trattamento.

La semplicità d'uso e la sua sicurezza intrinseca non prevede nessuna preparazione specifica, l'importante è che sia un medico ad eseguire il trattamento, su un volto sano, pulito e disinfettato, senza infezioni cutanee e manifestazioni di herpes irrisolti di varia natura. Il medico pratica poche microiniezioni di prodotto nelle aree da trattare, dopo un'accurata detersione e disinfezione della cute. Il trattamento è ben tollerato e, generalmente, poco doloroso.

ESECUZIONE

Abbiamo a disposizione tre tipologie di acido ialuronico reticolato a diversa concentrazione di attivo: 1, 2, 3. A tale scopo e a seconda della concentrazione consigliamo le seguenti modalità e localizzazione d'uso

1)

Trattamento di rughe perioculari, rughe molto sottili e superficiali dove la pelle del viso è più delicata.

Come tecnica di iniezione si consiglia l'iniezione lineare retrograda, che deve ricalcare con estrema precisione il decorso superficiale della ruga. Vanno evitate le ipercorrezioni. Per eseguire tale tecnica occorre tendere la pelle con le dita della mano

che non tiene la siringa evitando accuratamente i capillari evidenziati in superficie. Dopo l'impianto è importante massaggiare la superficie trattata al fine di meglio distribuire il prodotto sotto cute.

2)

Trattamento di rughe periorali, rughe della fronte e rughe superficiali delle guance, è inoltre indicato per volumizzare il contorno labbra e le sopracciglia.

L'impianto è effettuato a livello del derma profondo, evitando ipercorrezioni. Eventuali correzioni possono essere effettuate sia con la tecnica dei microponfi sequenziali che la lineare retrograda, a seconda della manualità dell'operatore. Si consiglia di massaggiare con decisione le parti trattate.

3)

Trattamento di rughe medio profonde del viso, aumento volumetrico degli zigomi, mento, dorso del naso, e labbra.

Tecnica lineare retrograda, da preferire a quella dei micro-ponfi sequenziali. Si consiglia di iniettare il prodotto a livello del derma profondo.

DOPO IL TRATTAMENTO

Dopo pochi minuti dal trattamento si può verificare un naturale e lieve arrossamento, che si risolve nel giro di poche ore, e successivamente, in maniera variabile, un modesto gonfiore. Si può anche verificare la formazione di qualche livido od ecchimosi per la rottura di capillari durante l'iniezione.

Non è consigliabile esporsi immediatamente al sole o a lampade solari. Si consiglia l'uso di protettori solari ad ampio spettro ed ad alto SPF (50). Si consiglia di non toccarsi la parte trattata evitando trucchi e trattamenti estetici.

CONTROLLI MEDICI SUCCESSIVI

Dopo circa 1-2 settimane dalla prima seduta sarà importante una verifica da parte dello specialista sia per valutare i risultati anche alla luce di eventuali correzioni e ritocchi.