

“Complessi ibridi di acido ialuronico e tecnica BAP (Bio Aesthetic Points): la nuova frontiera per il bioringiovanimento”

Autori:

- ! Dr. Beatini Annalisa – Vicepresidente AIdME – Specialista in Chirurgia Generale, Master in Dermochirurgia Università di Siena, Master in Scienze Tricologiche Mediche e Chirurgiche Università di Firenze, Sarzana – La Spezia**
- ! Prof. Chiara Schiraldi, Seconda Università di Napoli, BIOTEKNET - Biotecnologia, Istologia Medica e Biologia Molecolare**
- ! Dr. Adele Sparavigna, Presidente Derming, Istituto di Ricerche Cliniche e Bioingegneria, Monza.**

Gli Autori presentano un Acido Ialuronico naturale di nuova sintesi, formato da complessi molecolari ibridi ad alto e basso peso molecolare, in modo da ottenere contemporaneamente un effetto di idratazione e biostimolazione dermica associato all'effetto scaffold, ideale, quindi, per il rimodellamento del terzo medio-inferiore del volto. Tali complessi ibridi costituiscono una nuova entità biochimica, in quanto le frazioni a diverso peso molecolare sono legate da legami idrogeno che si proteggono a vicenda dalla degradazione enzimatica e prolungano il tempo di persistenza nel tessuto del prodotto iniettato con risultato long lasting rispetto alla comune biostimolazione.

Il nuovo medical device contiene 64 mg di acido ialuronico sale sodico in 2 ml di soluzione fisiologica tamponata di cloruro di sodio ad alta concentrazione, ma con particolari caratteristiche chimico-fisiche che hanno permesso di elaborare una nuova tecnica di iniezione ed un timing diverso delle sedute. Sono stati individuati 5 BAP (Bio Aesthetic Point) per emivolto, in reperi ove vi è una migliore diffusibilità per le caratteristiche anatomico-vascolari associate alla bassa viscosità del preparato. Questo si traduce in meno punti di iniezione, minore possibilità di effetti collaterali (ecchimosi), sedute più distanziate nel tempo rispetto ad usuale protocollo di biostimolazione con prodotti tradizionali, con maggior comfort e compliance per le pazienti.

Introduzione

Durante i processi di invecchiamento, la fisiologia cutanea subisce modificazioni che portano ad un rallentamento dei processi metabolici e delle normali attività cellulari (cronoaging) (1). I fattori estrinseci, quali esposizione solare (fotoaging) (2), fumo (3), alimentazione non corretta, cosmesi non adeguata (4), compenetrandosi in proporzione variabile con gli effetti del cronoaging, danno luogo agli effetti clinici dell'invecchiamento cutaneo, con comparsa di rughe, disordini della pigmentazione e variazione dei parametri cutanei (5).

Le metodiche per contrastare gli effetti dell'invecchiamento cutaneo sono molteplici (6) e comprendono trattamenti strumentali (laser, IPL) (7, 8), trattamenti topici quali i peelings (7, 8), antiossidanti per os (9), e trattamenti iniettivi.

La biostimolazione cutanea è una metodica ampiamente consolidata per contrastare gli effetti dell'invecchiamento cutaneo, ormai usuale nella pratica ambulatoriale del medico estetico (10, 11, 12). In commercio si trovano molti prodotti prevalentemente a base di acido ialuronico naturale (13, 14 ,15) , in grado di stimolare i recettori dei fibroblasti (16, 17), addizionati o meno a vitamine, aminoacidi, antiossidanti, confezionati in fiale o siringhe pre-riempite. Abitualmente il protocollo della biostimolazione tradizionale prevede una serie di 4 – 6 sedute a cadenza settimanale, con mantenimento mensile. Si eseguono multiple iniezioni intradermiche del prodotto per emivolto (tecnica del nappage o picotage), mentre i prodotti in gel possono essere iniettati con tecnica lineare retrograda. Gli effetti collaterali più frequenti sono il fastidio dato dalle iniezioni multiple e la formazione di ecchimosi.

Materiali e metodi

Con l'intento di riuscire ad ottenere prodotti con caratteristiche migliori e minori effetti collaterali, si è arrivati alla sintesi di un nuovo prodotto. La ricerca è stata effettuata presso la Seconda Università di Napoli, nell'Istituto Bioteknet – Biotecnologie, Istologia Medica e Biologia Molecolare (18).

In particolare, la produzione di complessi ibridi stabili di acido ialuronico è avvenuta attraverso un processo termico. Grazie a questa nuova tecnologia brevettata è stato possibile combinare 32 mg di acido ialuronico a basso peso molecolare (80 – 100 KDa) (L-HA) e 32 mg di acido ialuronico ad alto peso molecolare (1100 – 1400 KDa) (H-HA). In questo modo si è arrivati ad ottenere, in una siringa pre-riempita, 64 mg di acido ialuronico in 2 ml di soluzione, concentrazione mai raggiunta finora. E' da rimarcare il fatto che si tratta di un processo che non prevede l'uso di agenti chimici cross linkanti e che il prodotto finale è solo **Acido Jaluronico sale sodico**.

Ma andiamo a vedere come avviene tutto ciò nei particolari.

Nel primo step si parte da una miscela iniziale data da catene lunghe di acido ialuronico (H-HA, che tendono a formare legami deboli a idrogeno (H) fra di loro) e catene corte (L-HA che non formano alcun tipo di legame tra di loro). (fig. 1)

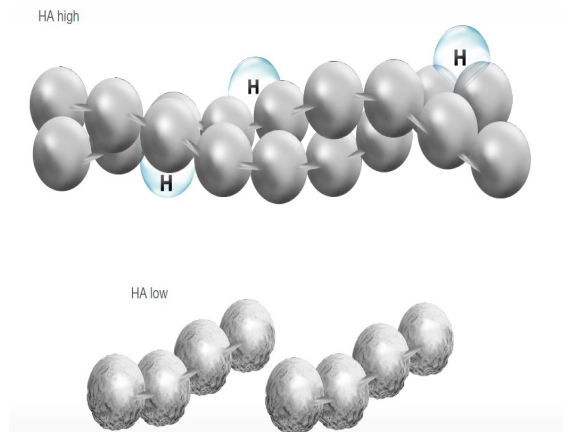


Fig 1

Nel secondo step, a seguito del riscaldamento termico, si rompono i legami deboli a idrogeno (H) fra le catene lunghe (H-HA) e le 2 frazioni (H-HA e L-HA) si mescolano fra di loro (fig. 2).

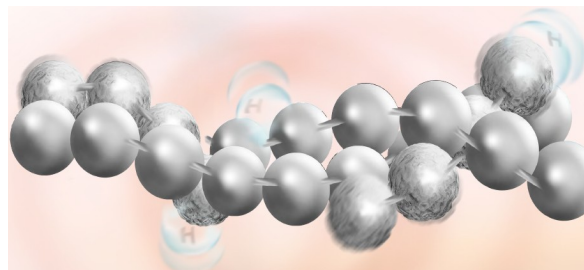


Fig. 2

Nello step 3, Il raffreddamento termico della miscela determina la formazione di una miriade di legami deboli a idrogeno (H) tra le catene lunghe (H-HA) e corte (L-HA), con formazione dei complessi ibridi stabili (fig. 3).

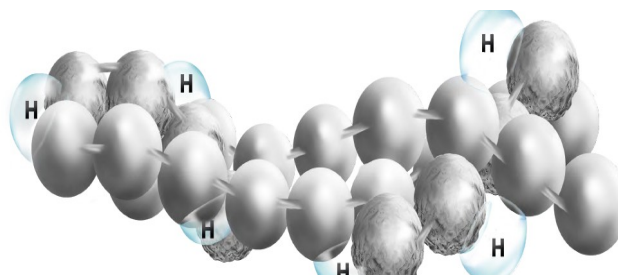


Fig. 3

Ma, quali sono i vantaggi di questa nuova entità biochimica?

Innanzitutto la maneggevolezza del prodotto. Nonostante l'alta concentrazione ottenuta (64 mg in 2 ml), la viscosità è molto bassa, tale da poter essere iniettato con un ago 29 G TW. Riportiamo qui di sotto le misure al reometro, dalle quali si evince che la miscela di complessi ibridi ha la viscosità più bassa rispetto alla soluzione HHA/LHA, HHA pre-sterilizzazione ed alle sole HHA dopo il trattamento termico(fig. 4).

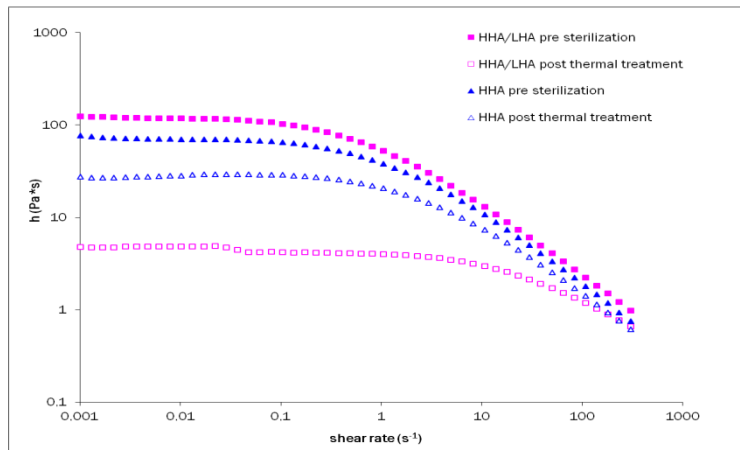


Fig. 4

Si ha poi una migliorata stabilità, nonostante l'assenza di agenti cross-linkanti. Dopo 24h di incubazione con ialuronidasi testicolare bovina, in una soluzione di solo H-HA la frazione di H-HA con peso molecolare >1000 kDa diminuisce del 50%, mentre, in una soluzione di complessi ibridi stabili H-HA/L-HA, la frazione di H-HA con peso molecolare >1000 kDa diminuisce del 6.25%, come possiamo vedere nella tabella sottostante dalle misure effettuate con il cromatografo (fig. 5)

Sample	$\Delta\%H-HA > 1MDa$
H-HA	50
H-HA/L-HA	6.25

Fig. 5

La contemporanea presenza di HA ad alto e basso peso molecolare fa sì che in un'unica soluzione infiltrativa, si integrino i livelli di HA endogeno con concentrazioni bilanciate di ibridi stabilizzati di HA ad alto e basso peso molecolare:

- L-HA: esercita un'azione di stimolazione e nutrizione cellulare e di idratazione profonda (azione Hydro) Scratch test - *In vitro*: attivazione proliferazione fibroblasti (fig. 6).
- H-HA: si lega con le altre proteine della matrice (elastina, collagene) esercitando un effetto di sostegno al derma (azione Lift).

Fig. 6

Un altro importante vantaggio è che il nuovo prodotto induce una riduzione dell' infiammazione rispetto agli acidi ialuronici naturali ad alto e basso peso molecolare. La miscela di complessi ibridi determina una marcata minore attivazione dell'espressione del TGF- β con conseguente minore infiammazione, come mostrato dal grafico sottostante, che indica l'espressione del TGF- β a 3 ed a 16 ore dall'impianto (13) (fig. 7).

Fig. 7

Un prodotto con tali caratteristiche ha permesso di modificare la biostimolazione tradizionale, sia nella tecnica che nei protocolli. Data la bassa viscosità e l'ottima diffusibilità, è stato possibile ridurre i punti di iniezione, arrivando ad individuare i BAP (Bio Aesthetic Points), cinque punti per emivolto nei quali depositare nel derma profondo boli di 0,2 ml. I **BAP** sono stati scelti in base a due criteri: ridurre dei rischi e massimizzare la diffusione del prodotto somministrato a livello della zona malare e submalare, zona particolarmente predisposta all'atrofia dermica causata dai fenomeni di invecchiamento (fig. 8)



Fig. 8

Il corretto posizionamento dei BAP è il seguente:

1. Nel punto più sporgente dell'arcata zigomatica ad almeno 2 cm dal canto esterno dell'occhio
2. 1,5 cm davanti al margine inferiore del trago
3. 1,5 cm superiormente all'angolo mandibolare

4. A circa 1,5 cm all'esterno del punto centrale della linea mediana del mento
5. All'incrocio fra la linea pupillare e la linea orizzontale che parte dall'ala nasale (circa 1,5 cm oltre la radice della piega nasogeniena)

Da tali punti il prodotto diffonde fino a coprire tutto l'emivolto, come dimostrano le foto pre- e post- impianto effettuate con la Canfield Camera® (fig. 9)



Fig. 9

L'effetto clinico che si ottiene è differente da quanto finora ottenuto con la biostimolazione tradizionale. Si può parlare di un vero e proprio “**Bio Rimodellamento**”: rimodellamento delle lassità cutanee grazie all'azione combinata di HA a diverso peso molecolare, Basso (80-100 KDa) + Alto (1100-1400 KDa) che determina, come risultato finale, un effetto tensore. L'acido ialuronico a basso peso molecolare promuove l'attività di signaling su alcuni ricettori specifici come CD44 con conseguente aumento della produzione di HA endogeno e profonda idratazione. Quello ad alto peso molecolare si posiziona nella matrice extracellulare, agisce come scaffold con conseguente duraturo aumento del turgore. L'azione combinata dei **complessi ibridi stabili** di HA ad alto e basso PM sinergizza e massimizza:

- ! L'effetto trofico **bio-rigenerante** dei bassi PM sull'epidermide (effetto Hydro)
- ! L'azione di **rimodellamento** plastico del derma (effetto Lift) svolto dagli alti pesi molecolari.

E' stata effettuata una valutazione multicentrica su 60 pazienti (eta' media 52 aa.), usando la tecnica BAP, con i seguenti criteri:

CRITERI DI INCLUSIONE

- ✓ Pazienti che non avevano effettuato trattamenti con acido ialuronico o altri filler riassorbibili o tossina botulinica da almeno 4 mesi
- ✓ Pazienti esenti da collagenopatie autoimmuni

CRITERI DI ESCLUSIONE

- ✓ Pazienti portatrici di filler permanenti nelle sedi di impianto
- ✓ Pazienti in trattamento con anticoagulanti

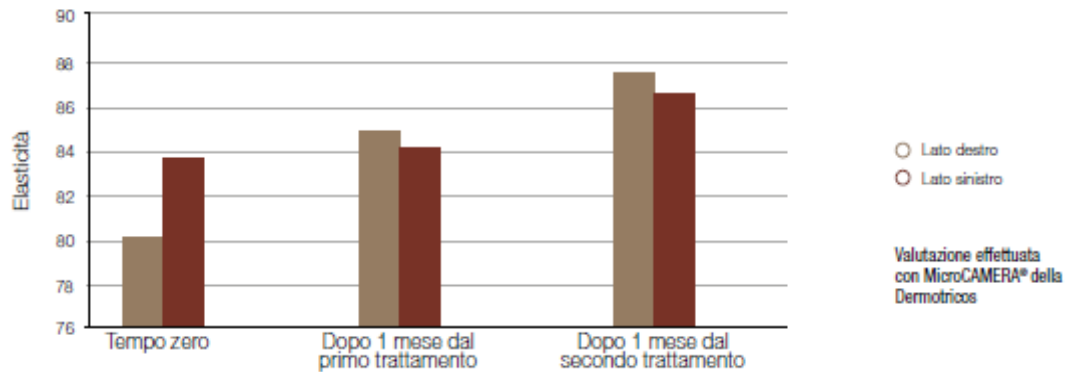
Sono state misurate l'elasticità e l'idratazione cutanea e ad ogni seduta e/o controllo è stata effettuata valutazione fotografica.

Il protocollo è stato il seguente: due trattamenti a un mese di distanza rivalutazione a 1 mese dal secondo trattamento

Risultati

L'obiettività nel post trattamento ha mostrato miglior turgore cutaneo (simile all'effetto tightening), cute più luminosa, riduzione della profondità delle pieghe nasogeniene, miglioramento della texture e della pigmentazione cutanea. Anche i dati strumentali hanno confermato questi effetti positivi (fig. 10)

Valutazione elasticità su una casistica di 15 pazienti trattati con tecnica BAP³



Valutazione della variazione dei volumi misurata su una casistica di 6 pazienti trattati con tecnica BAP³

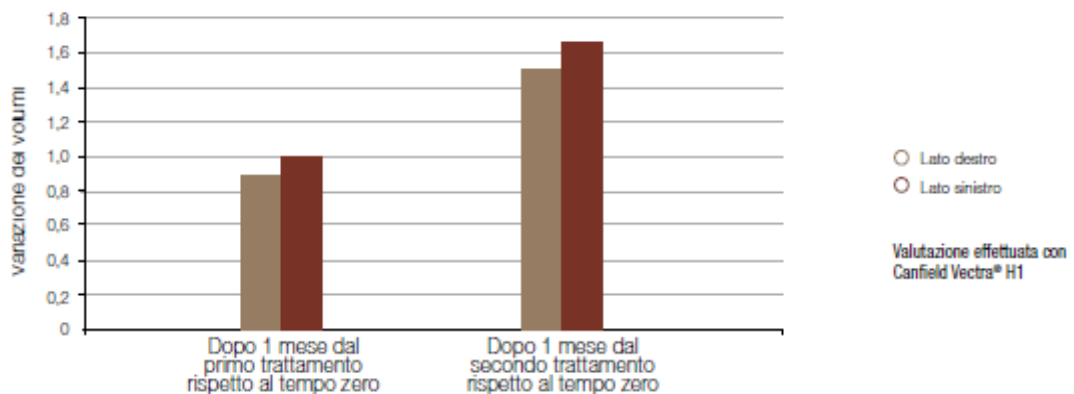


Fig. 10

Discussione e conclusioni

Confrontando con la biostimolazione tradizionale e la nuova tecnica, possiamo affermare che nella prima abbiamo:

- Elevato numero di iniezioni
- Maggior dolore per le pazienti
- Maggiore possibilità di formazione ecchimosi
- Protocolli con elevato numero sedute
- Maggior impiego di tempo per la paziente

Con la tecnica BAP con complessi ibridi i vantaggi sono:

- Iniezione in 5 bap per emivolto
- Alta concentrazione del prodotto
- Nuovo assetto molecolare brevettato
- Riduzione sintomatologia algica (iniettare lentamente)
- Minore possibilità di ecchimosi ed ematomi
- Ridotto numero di sedute
- Migliore compliance per la paziente

Il medico riesce ad individuare facilmente i BAP. L'iniezione non presenta particolari difficoltà, in quanto l'estrusione è agevole con un ago 29 g TW; pur iniettando una elevata quantità di prodotto (32 mg/ml – 64 mg/ml per fiala), impiega minor tempo per seduta.

Le pazienti hanno provato minor dolore e riportato meno ecchimosi. Hanno gradito il risparmio di tempo per seduta e il numero ridotto di sedute con una buona soddisfazione per un miglioramento generale del volto con risultati progressivi e long lasting.

Le fotografie dei casi clinici sono state scattate al tempo zero e ad un mese dopo la seconda seduta.



Pz. di anni 65



Paz. di anni 64



Paz. di anni 64

Contatti:

annalisabeatini@libero.it
chiara.schiraldi@unina2.it
adele.sparavigna@derming.com

Bibliografia

- 1) Terranova F.: Fisiopatologia dell'idratazione cutanea. Tecniche Nuove, 2006
- 2) [Fan Y](#), [Jeong JH](#), [You GY](#), [Park JU](#), [Choi TH](#), [Kim S](#). An Experimental Model Design for Photoaging. [J Craniofac Surg](#). 2015 Aug 6.
- 3) [Müezzinler A](#)¹ et al. Smoking habits and leukocyte telomere length dynamics among older adults: Results from the ESTHER cohort. [Exp Gerontol](#). 2015 Aug 6;70:18-25. doi: 10.1016/j.exger.2015.07.002.
- 4) [Clark A](#), [Hessler JL](#). Skin Care. [Facial Plast Surg Clin North Am](#). 2015 Aug;23(3):285-95. doi: 10.1016/j.fsc.2015.04.002.
- 5) [Longo C](#)¹, [Ciardo S](#), [Pellacani G](#). Non-invasive, investigative methods in skin aging. G. [Ital Dermatol Venereol](#). 2015 Jul 16.
- 6) [El-Domyati M](#), [El-Ammawi TS](#), [Medhat W](#), [Moawad O](#), [Mahoney MG](#), [Uitto J](#). Expression of transforming growth factor- β after different non-invasive facial rejuvenation modalities. [Int J Dermatol](#). 2015 Apr;54(4):396-404. doi: 10.1111/ijd.12435. Epub 2014 Dec 16.
- 7) Tao L et Al. [Intense pulsed light, near infrared pulsed light, and fractional laser combination therapy for skin rejuvenation in Asian subjects: a prospective multi-center study in China](#). [Lasers Med Sci](#). 2015 Aug 13.
- 8) Cuerda-Galindo E, Díaz-Gil G, Palomar-Gallego MA, Linares-GarcíaValdecasas R. [Intense pulsed light induces synthesis of dermal extracellular proteins in vitro](#). [Lasers Med Sci](#). 2015 Jul 19.
- 7) [Fabbrocini G](#)¹, [De Padova MP](#), [Tosti A](#). Chemical peels: what's new and what isn't new but still works well. [Facial Plast Surg](#). 2009 Dec;25(5):329-36. doi: 10.1055/s-0029-1243082. Epub 2009 Dec 18.
- 8) Camacho FM. [Medium-depth and deep chemical peels](#). [J Cosmet Dermatol](#). 2005 Jun;4(2):117-28.
- 9) [Avantaggiato A](#). et Al, [Aesthetic Plast Surg](#). Role of antioxidants in dermal aging: an in vitro study by q-RT-PCR.2014 Oct;38(5):1011-6. doi: 10.1007/s00266-014-0380-9. Epub 2014 Jul 16.
- 10) Kerscher M., Bayrhammer J. , Sci M. and Reuther T. Rejuvenating influence of a stabilized hyaluronic acid-based gel of nonanimal origin on facial skin aging. [Dermatol Surger](#) 2008;34:720-726. DOI: 10.1111/j.1524-472S.2008.34176.x
- 11) Lacarrubba F., Tedeschi A., Nardone B., Micali G. Mesotherapy for skin rejuvenation: assessment of the subepidermal low-echogenic band by ultrasound evaluation with cross sectional B-mode scanning. [Dermatologic Therapy](#), Vol. 2, 2008, S –S5 ISSN 1396-0296

- 12) Wang F. et Al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. Arch Dermatol. 2007;143:155-163
- 13) Flynn TC, Thompson DH, Hyun SH, Howell DJ. [Ultrastructural analysis of 3 hyaluronic acid soft-tissue fillers using scanning electron microscopy.](#) Dermatol Surg. 2015 Apr;41 Suppl 1:S143-52. doi: 10.1097/01.DSS.0000452647.14389.a7.
- 14) Gubanova EI, Starovatova PA, Rodina MY. [12-month effects of stabilized hyaluronic acid gel compared with saline for rejuvenation of aging hands.](#) J Drugs Dermatol. 2015 Mar;14(3):288-98.
- 15) Yan S et Al. [Silk fibroin/chondroitin sulfate/hyaluronic acid ternary scaffolds for dermal tissue reconstruction.](#) Acta Biomater. 2013 Jun;9(6):6771-82. doi: 10.1016/j.actbio.2013.02.016. Epub 013 Feb 16.
- 16) Moreno A., Martinez A., Olmedillas S., Bello S, De Miguel F. Hyaluronic acid effect on adipose-derived stem cells. Biological in vitro evaluation. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2014 Dec. 3 pii: S1888-4415(14)00227-6. Doi: 10.1016/j.recot.2014.10.004
- 17) Tedeschi A., Lacarrubba F., Micali G. Mesotherapy with an intradermal hyaluronic acid formulation for skin rejuvenation: an inpatient, placebo controlled, long-term trial using high-frequency ultrasound. Aesth plast surg (2015) 39: 129-133. doi 10.1007/s00266-014-0432-1
- 18) D'Agostino et al. In vitro analysis of the effects on wound healing of high- and low-molecular weight chains of hyaluronan and their hybrid H-HA/L-HA complexes, BMC Cell Biology (2015) 16:19 DOI 10.1186/s12860-015-0064-6

