

## Studio clinico e strumentale preliminare dell'attività idratante di Cicatridina® compresse assunta per via sistemica

L. AMATO<sup>1</sup>, S. BERTI<sup>2</sup>

**RIASSUNTO:** Studio clinico e strumentale preliminare dell'attività idratante di Cicatridina® compresse assunta per via sistemica.

L. AMATO, S. BERTI

*L'utilizzo di un prodotto assunto per via sistemica a base di acido ialuronico può svolgere un ruolo significativo nel migliorare il grado di idratazione cutanea.*

*Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità di un prodotto (Cicatridina® compresse) a base di acido ialuronico in soggetti con xerosi cutanea moderata-severa. Allo studio in aperto hanno partecipato 30 pazienti (età media 48,4). Sono state somministrate per via orale 2 compresse al giorno per un mese ed 1 compressa al giorno per altri due mesi.*

*Al termine del trattamento è stato registrato un significativo miglioramento dei parametri clinico-morfologici esaminati, confermato dall'indagine corneometrica, nonché l'assenza di effetti collaterali significativi.*

*In conclusione questo studio ha evidenziato la buona tollerabilità del prodotto in esame e la sua efficacia nel migliorare il grado di idratazione cutanea in soggetti con xerosi cutanea moderata-severa.*

**SUMMARY:** Clinical and instrumental evaluation of improving cutaneous hydration of oral Cicatridina™ tablets: preliminar results.

L. AMATO, S. BERTI

*The systemic use of a product containing acid hyaluronic may improve skin hydration.*

*The aim of our study was to demonstrate the efficacy and safety of a product containing acid hyaluronic (Cicatridina™ tablets) in patients with moderate-severe cutaneous xerosis.*

*The study has been carried out in a group of 30 patients (median age 48.4 years). We administered two tablets a day for one month and after one tablet daily for other two months.*

*At the end of treatment we documented a significant improvement of clinico-morphological parameters, confirmed by corneometer measurement. Furthermore we do not evaluate any important side effect.*

*In conclusion we demonstrated a good tolerability of the product and its efficacy in improving cutaneous hydration in patients with moderate-severe xerosis.*

**KEY WORDS:** Acido ialuronico - Xerosi cutanea - Corneometria.  
Hyaluronic acid - Cutaneous xerosis - Corneometry

### Introduzione

L'invecchiamento cutaneo, sia fisiologico che fotoindotto, si manifesta con perdita di idratazione profonda, alterazione della componente amorfa del derma, alterazione dell'elasticità cutanea con comparsa di inestetismi cutanei (rughe) e di una marcata secchezza cutanea (xerosi). Tale fenomenologia è dovuta all'esagerata formazione di radicali liberi ed alla marcata diminuzione

della concentrazione dell'acido ialuronico (A.I.), principale fattore di idratazione della cute, associata ad una disorganizzazione strutturale con successivo impoverimento delle proteine nobili del tessuto connettivo (elastina, fibronectina e collagene).

L'acido ialuronico è il principale componente di una famiglia di polisaccaridi simili tra loro per struttura e per attività funzionale contenenti glucosaminoglicani. Da un punto di vista chimico è formato da sequenze ripetitive di due zuccheri semplici: l'acido glicuronic e l'N-actilglucosamina. Queste sostanze sono entrambe cariche negativamente e quando si uniscono tra loro danno origine ad una molecola lineare, flessibile ed estremamente polare. La loro grande solubilità in acqua è importante per garantire l'idratazione del derma e quindi la sua funzione protettiva e di sostegno. Allo stesso

<sup>1</sup> Ambulatorio di Dermocosmetologia dell'U.O.S. di Dermatologia di Empoli Ausl 11 Empoli - Firenze

<sup>2</sup> Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze Università degli Studi di Firenze

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

tempo l'elevata affinità con altre molecole di acido ialuronico e con gli altri componenti della matrice extracellulare consente la formazione di una struttura particolarmente elastica e resistente (1).

L'A.I. è prodotto naturalmente dal nostro organismo, ed è componente fondamentale dei tessuti connettivi dell'uomo e dei mammiferi. È particolarmente concentrato nella cute (5 grammi) dove si accumula circa un terzo del contenuto totale dell'organismo. La sua concentrazione tende a diminuire con l'avanzare dell'età (fino al 50%) determinando così nell'anziano le alterazioni che abbiamo precedentemente illustrato. Nella matrice amorfa del tessuto connettivo l'A.I. si dispone tridimensionalmente in una conformazione aggregata "a gomito" in grado di incamerare un notevole numero di molecole di acqua. L'estrema lunghezza della molecola insieme al suo alto grado d'idratazione permette a più polimeri di A.I. di organizzarsi a formare una struttura di tipo reticolare in grado di creare una impalcatura molecolare resistente ed elastica determinante per il mantenimento del turgore cutaneo (1).

Oltre che nel derma, l'A.I. viene sintetizzato anche dalle cellule epiteliali occupando gli spazi intercorneocitari, mantenendo pervio un transito per i fattori nutrizionali ed i prodotti di scarto. Inoltre, l'A.I. svolge un ruolo importante nei processi di riparazione, infatti interagisce con i recettori di superficie delle cellule che lo producono, esercitando su di esse attività di regolazione autocrina, stimolando la proliferazione e la motilità cellulare. Molti studi inoltre, dimostrano un notevole aumento dell'A.I. nella sede di ferita che si correla con la velocità di riparazione della stessa (1).

Appare chiaro, dalle attività funzionali ricordate, che tale molecola svolge un ruolo centrale nella fisiopatologia cutanea e che ripristinare il livello fisiologico di A.I. in tutte le condizioni in cui questo è diminuito, rappresenterebbe un target di particolare significato "terapeutico" nella cosmetologia dermatologica. Finora tale sostanza era presente soltanto in prodotti cosmetici per uso topico o sotto forma di preparazioni iniettabili (dermal fillers) (2). Purtroppo, in queste formulazioni l'A.I. presenta dei limiti: mancato assorbimento transepidermico e graduale riassorbibilità (2).

In questo studio preliminare abbiamo voluto esaminare sia le modificazioni cliniche sia quelle strumentali dell'idratazione cutanea, in un gruppo di pazienti con xerosi cutanea di diverso grado dopo trattamento con un prodotto a base di acido ialuronico assunto per via sistemica (Cicatridina® cp).

## Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio clinico e strumentale in aperto in cui sono stati arruolati 30 soggetti, provenienti

dall'ambulatorio di Dermocosmetologia dell'U.O.S. di Dermatologia di Empoli. Si trattava di soggetti di sesso femminile, di età compresa fra 40 e i 60 anni (età media di 48,4) con xerosi cutanea moderata-severa.

Il consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i partecipanti allo studio e le procedure seguite sono in accordo con la dichiarazione di Helsinki del 1975 e relative aggiunte del 1983.

Il protocollo prevedeva l'assunzione di Cicatridina® compresse due volte al giorno, lontano dai pasti, per 30 giorni ed una volta al giorno per altri 60 giorni. In tutti i pazienti è stato valutato il grado di idratazione cutanea, sia clinicamente che con la metodica della corneometria, prima e dopo il trattamento per via orale di un prodotto la cui formulazione è rappresentata da: acido ialuronico, cellulosa microcristallina, calcio fosforo, olio di palma idrogenato e maltodestrina.

I criteri di inclusione prevedevano l'arruolamento di: a) soggetti con un'età compresa tra 40 e 60 anni; b) soggetti che non presentassero patologie cutanee associate; c) soggetti in grado di rispettare le procedure pianificate (modalità e tempi di assunzione del prodotto).

I criteri di esclusione erano, invece, rappresentati da: a) soggetti in condizioni non compatibili con il trattamento secondo il giudizio specialistico; b) soggetti con anamnesi positiva per ipersensibilità nota a qualcuno dei componenti del prodotto in studio; c) soggetti in trattamento topico con emollienti.

Alla visita T0 è stata effettuata la raccolta dei dati anagrafici, l'anamnesi familiare e personale del paziente, l'esame obiettivo dermatologico con registrazione su una scheda dati dell'intensità dei parametri clinico-morfologici: secchezza, ruvidità e desquamazione. A ciascuno dei parametri clinici è stato attribuito un punteggio da 0 a 3 in rapporto alla gravità (0=assente; 3=grave). La valutazione di questi parametri è stata eseguita al tempo 0 (T0=visita di ammissione e di registrazione dei parametri fisiopatologici cutanei basali), dopo 30 giorni di assunzione del prodotto (T30) ed infine, dopo 90 giorni (T90=valutazione finale) annotando le variazioni del punteggio attribuito dallo specialista sperimentatore.

L'indagine strumentale è stata eseguita con il metodo della corneometria (3-7). Prima di iniziare il trattamento (T0) sono stati valutati i valori corneometrici basali in un'area cutanea target del volto (regione medio-frontale). Le determinazioni corneometriche, espresse in valori di capacitance, sono state ripetute a T30 e T90.

In occasione del controllo finale (T90) sono stati espressi dallo sperimentatore: a) un giudizio di tollerabilità (0=scarsa; 1=sufficiente; 2=buona; 3=ottima); b) un giudizio soggettivo su eventuali effetti collaterali correlati all'assunzione del prodotto (tipo, momento d'insorgenza, gravità, durata).

Il corneometro da noi utilizzato (CM 420), è formato da un'unità centrale per la registrazione dei dati

collegata ad una sonda misuratrice attraverso un cavo flessibile. La sonda è costituita da una griglia di elettrodi rivestiti d'oro, disposti in parallelo e funzionanti come un condensatore. Nella cute (strato corneo ed epidermide) si stabilisce un campo elettrico di bassa e variabile frequenza (40-75 kHz). La misurazione viene attivata ponendo la sonda in posizione perpendicolare alla cute ed effettuando una pressione che accende automaticamente l'apparecchio; il tempo di misurazione ha la durata di un secondo ed i valori di capacitance relativi al grado di idratazione cutanea appaiono sul display, convertiti in unità arbitrarie.

Lo strumento fornisce valori d'idratazione tra 30 e 60 per pelli molto secche, tra 60 e 70 per pelli secche, tra 70 e 90 per pelli idratate e superiore a 90 per pelli molto idratate.

## Risultati

I risultati della nostra ricerca sono stati sinteticamente riportati nelle Tabelle 1-2 e nelle Figure 1-2.

Nella Tabella 1 sono riportati i risultati della rilevazione quantitativa dei parametri clinico-morfologici nei 30 pazienti della nostra casistica, all'inizio del trattamento (T0) dopo 30 giorni (T30) e dopo 90 giorni (T90) dall'assunzione del prodotto in esame, mentre nella Tabella 2 sono riportati i valori corneometrici (VC) di base (T0) dopo 30 giorni (T30) e dopo 90 giorni (T90) di assunzione del prodotto in esame.

Come si può rilevare dalla Tabella 1 i parametri morfologici esaminati subivano una netta riduzione dello score iniziale ed in particolare il parametro morfologico che ha manifestato il più elevato indice di miglioramento è stato il parametro desquamazione che si riduceva in maniera significativa già dopo 30 giorni di trattamento mantenendosi costante fino alla fine del trattamento. L'indagine corneometrica confermava i referti clinici con un significativo incremento dei valori di idratazione cutanea, infatti, come si può rilevare dalla Tabella 2 la media dei valori corneometrici basali nei pazienti con xerosi cutanea al momento della nostra osservazione era di  $68,8 \pm DS 5,3$ . Dopo 30 giorni questi valori presentavano un netto incremento ( $73,9 \pm DS 6,7$ ) mante-

TABELLA 1 - VALUTAZIONE QUANTITATIVA DI PARAMETRI CLINICO-MORFOLOGICI IN 30 PAZIENTI AFFETTI DA XEROSI CUTANEA OGGETTO DEL NOSTRO STUDIO ALL'INIZIO DEL TRATTAMENTO (T0), DOPO 30 GIORNI (T30) E DOPO 90 GIORNI (T90) DALL'ASSUNZIONE DELLE COMPRESSE DI CICATRIDINA®.

Pazienti	Età	Sesso	T0			T30			T90		
			secchezza/ruvidità/desq.			secchezza/ruvidità/desq.			secchezza/ruvidità/desq.		
MM	45	F	2	2	2	2	1	1	2	1	1
LA	42	F	2	2	2	1	1	1	1	1	1
LD	55	F	3	3	2	3	3	2	2	2	1
NU	50	F	2	2	2	2	1	1	2	1	0
SB	59	F	2	2	1	1	1	0	1	1	0
CG	47	F	3	3	2	2	2	1	2	1	1
FF	46	F	2	2	1	2	2	0	2	1	0
IS	44	F	1	1	0	1	0	0	1	0	0
LB	44	F	2	2	0	1	0	0	1	0	0
EL	58	F	3	3	2	3	2	1	2	2	0
MS	51	F	2	1	0	1	0	0	1	0	0
MD	45	F	2	1	0	1	1	0	1	0	0
GL	46	F	2	2	1	1	1	0	1	1	0
LC	56	F	3	3	3	3	2	2	2	2	2
FF	55	F	2	2	1	2	1	0	2	1	0
LP	47	F	3	2	2	2	2	2	2	1	1
GM	45	F	2	1	0	2	0	0	2	0	0
SC	41	F	2	1	0	1	0	0	1	0	0
CC	40	F	1	1	0	1	0	0	1	0	0
LM	43	F	1	1	0	0	0	0	0	0	0
RA	54	F	2	2	1	2	1	0	2	1	0
FN	53	F	2	2	1	1	1	0	1	0	0
FD	58	F	3	2	2	3	1	1	2	1	1
DL	44	F	2	1	0	2	0	0	1	0	0
GA	40	F	1	1	0	1	0	0	1	0	0
AF	47	F	2	2	1	1	1	0	1	1	0
FG	45	F	2	1	0	1	1	0	1	0	0
LN	56	F	2	2	2	2	1	1	2	1	0
SS	54	F	3	2	2	3	2	2	3	2	2
RT	44	F	3	3	3	2	2	2	2	2	2

TABELLA 2 - VALORI CORNEOMETRICI IN 30 PAZIENTI CON XEROSI CUTANEA OGGETTO DEL NOSTRO STUDIO ALL'INIZIO DEL TRATTAMENTO (T0), DOPO 30 GIORNI (T30) E DOPO 90 GIORNI (T90) DALL' ASSUNZIONE DELLE COMPRESSE DI CICATRIDINA®.

Pazienti	Età	Sesso	T0	T30	T90
MM	45	F	68	74	75
LA	42	F	70	78	75
LD	55	F	65	65	66
NU	50	F	80	86	88
SB	59	F	72	75	74
CG	47	F	65	68	70
FF	46	F	68	72	70
IS	44	F	81	85	85
LB	44	F	72	77	78
EL	58	F	59	62	65
MS	51	F	75	82	80
MD	45	F	70	75	77
GL	46	F	68	70	70
LC	56	F	60	62	65
FF	55	F	69	79	77
LP	47	F	65	67	68
GM	45	F	72	77	77
SC	41	F	74	81	80
CC	40	F	68	75	77
LM	43	F	65	72	72
RA	54	F	72	75	75
FN	53	F	64	65	68
FD	58	F	70	72	75
DL	44	F	80	85	85
GA	40	F	71	77	75
AF	47	F	74	80	80
FG	45	F	69	73	72
LN	56	F	70	75	73
SS	54	F	66	66	66
RT	44	F	62	66	66

nendosi costanti anche dopo 90 giorni di trattamento ( $74,1 \pm DS6,1$ ).

## Discussione

Lo studio è stato condotto con un prodotto in compresse gastroresistenti (Cicatridina®, Farma-Derma s.r.l.) contenente acido ialuronico a basso peso molecolare. L'efficacia dell'acido ialuronico per uso orale è garantita in primo luogo dalla gastroresistenza del prodotto che permette alla molecola di arrivare inalterata nell'intestino dove avviene l'assorbimento attraverso lo stomaco senza essere degradata dai succhi gastrici. In particolare, la gastroresistenza è stata ottenuta grazie ad un metodo brevettato la cui efficacia è stata verificata tramite il test di dissoluzione secondo F.U. italiana che attesta il lento rilascio dell'acido ialuronico in condizioni fisiologiche che simulano i processi digestivi dello stomaco; in secondo luogo, arrivando immodificato nell'intestino, l'acido ialuronico viene facilmente assorbito poiché il suo basso peso molecolare consente l'ingresso della molecola nelle cellule intestinali, successivo passaggio nel torrente circolatorio, potendo così raggiungere i diversi distretti corporei.

I risultati preliminari ottenuti dallo studio su 30 pazienti in trattamento con Cicatridina® compresse hanno dimostrato una significativa efficacia clinica nel migliorare i parametri clinico-morfologici (secchezza, ruvidità, desquamazione) esaminati. Questi risultati sono stati confermati dalle indagini corneometriche che han-

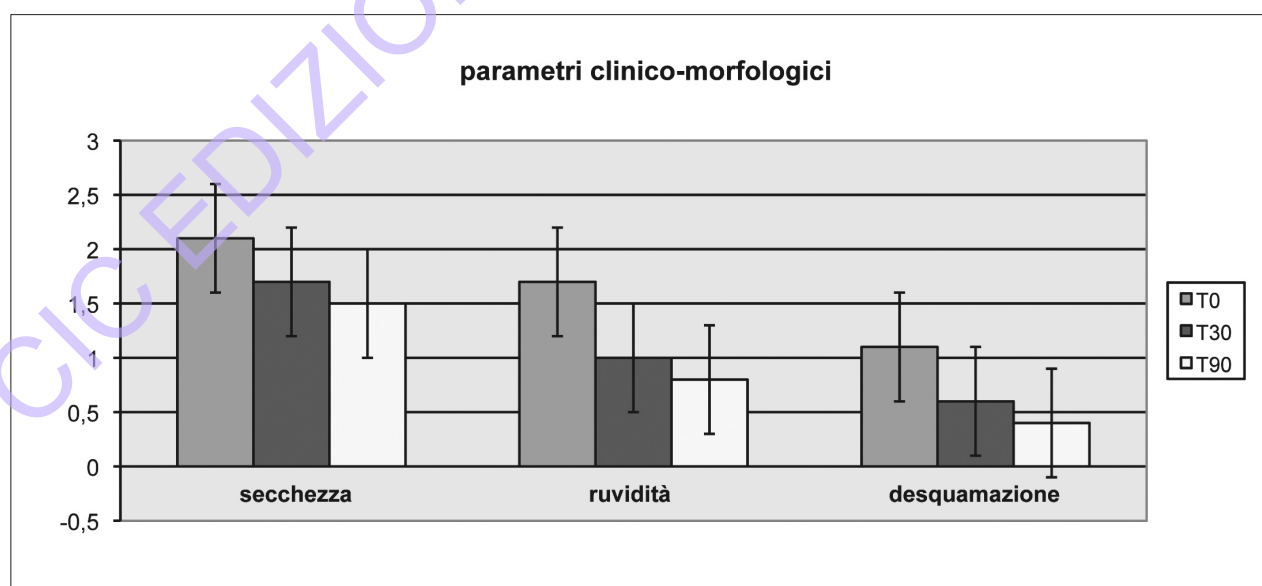


Fig. 1 - Parametri clinico-morfologici risultati della rilevazione quantitativa dei parametri clinico-morfologici nei 30 pazienti della nostra casistica, all'inizio del trattamento (T0) dopo 30 giorni (T30) e dopo 90 giorni (T90) dall'assunzione del prodotto in esame, mentre nella tabella II sono riportati i valori corneometrici (VC) di base (T0) dopo 30 giorni (T30) e dopo 90 giorni (T90) di assunzione del prodotto in esame.

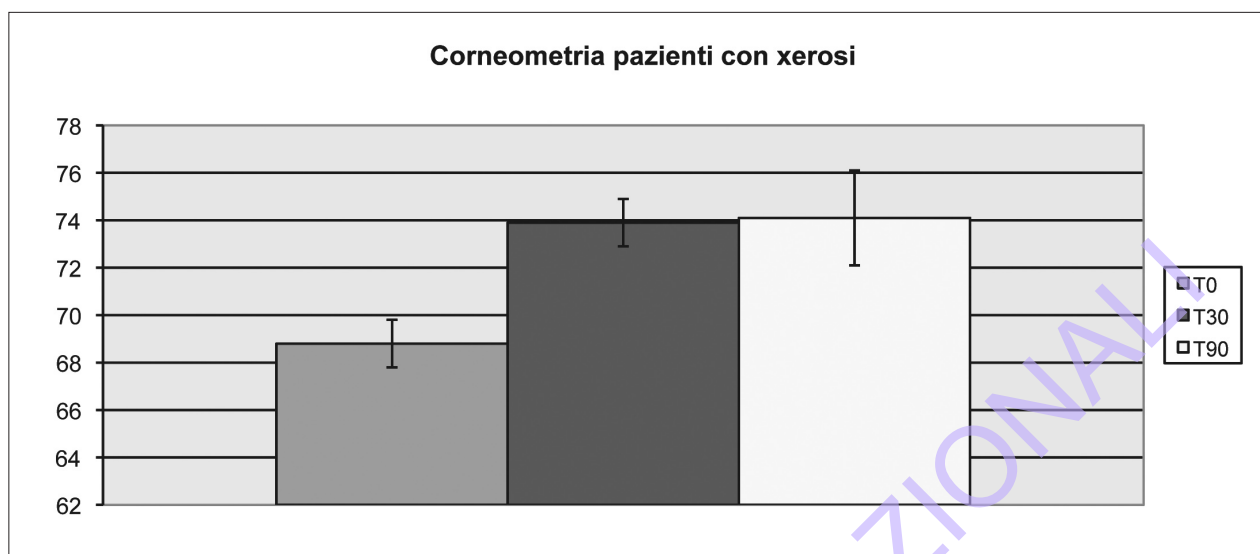


Fig. 2 - La media dei valori corneometrici basali nei pazienti con xerosi cutanea, dopo 30 giorni e dopo 90 giorni di trattamento con Cicatridina® in compresse.

no documentato un significativo aumento dell'idratazione cutanea.

Riteniamo che queste modificazioni siano correlate alle specifiche attività dell'acido ialuronico che agisce:

- stimolando i fibroblasti a recuperare la loro naturale funzionalità biologica con aumento sia del numero sia dell'attività metabolica, con reintegro nel derma dei vari componenti autologhi fondamentali (GAG, glicoproteine), elastina, collagene, fibronectina, laminina, condronectina;
- determinando una intensa azione reidratante con

ripristino di un fisiologico livello di turgore;

- stimolando l'angiogenesi capillare con aumento della vascolarizzazione locale, con conseguente accelerazione dell'ossigenazione distrettuale per aumento del fattore di crescita endoteliale (VEGF) a livello cutaneo (2).

Da questa preliminare sperimentazione, emerge la capacità idratante del prodotto in esame. È probabile che una "idratazione" dall'interno per via sistemica possa ottenere effetti più persistenti rispetto ad una "idratazione" dall'esterno con soli preparati topici.

## Bibliografia

1. WEINDL G, SCHALLER M, SCHÄFER-KORTING M, KORTING HC. *Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects*. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17:207.
2. MARIGGIO MA, CASSANO A, VINELLA A. *Enhancement of fibroblast proliferation, collagen biosynthesis and production of growth factor as a result of combination sodium hyaluronate and aminoacids*. *Int J Immunophatol. Pharmacol* 2009;22:485.
3. CARRUTHERS J, COHENSR, JOSEPH JH. *The science and art of dermal fillers for soft tissue augmentation*. *J Drug Dermatol* 2009;8:335.
4. MEI S, AMATO L, GALLERANI I, FABBRI P. *Efficacia di un nuovo prodotto cosmetico per la xerosi cutanea. Risultati di una ricerca corneometrica*. *G Ital Dermatol Venereol* 2000;135: 315.
5. AMATO L, MEI S, GALLERANI I, MORETTI S, FABBRI P. *Ricerche corneometriche confermano l'efficacia di un nuovo preparato contenente ceramide 3, colesterolo ed acidi grassi nella xerosi cutanea: risultati di uno studio pilota*. *G Ital Dermatol Venereol* 2002;137: 281.
6. AMATO L, BERTI S, FABBRI P. *Valutazione clinica e strumentale (corneometria e videodermatoscopia) dell'attività di un nuovo prodotto antiaging*. *G Ital Dermatol. Venereol* 2003; 138: 399.
7. AMATO L, CHIARINI C, BELLANDI S, FABBRI P. *Clinical and instrumental study of the activity of a lotion containing lithium succinate, climbazole and zinc PCA for seborrheic dermatitis of the scalp*. *G Ital Dermatol Venereol* 2005;140: 175.

Per richiesta estratti:

S. Berti

Dipartimento di Medicina Pediatrica

Ospedale Pediatrico, Anna Meyer

Viale Pieraccini, 24 - 50132 Firenze, Italy

Tel: +39-055-5662944

Fax: +39-055-2758757

E-mail: bertis@masternet.it