

L'INTEGRATORE NUTRIZIONALE®

ISSN 1127-6320 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

2•2025
MARZO
APRILE

Nutricosmetics



CEO
EDITORE

AUTORI

F. Avanzini

Product Manager Nutraceutical
ROELMI HPC, Origgio (VA)

✉ francesca.avanzini@roelmihpc.com

Ialuronani di seconda generazione ad ampio spettro

Studio clinico IN&OUT per la bellezza della pelle

ABSTRACT

Second-generation full-spectrum hyaluronans

IN&OUT clinical study for skin beauty

Hyaluronic acid (HA), is widely used both as a dietary supplement and as a cosmetic ingredient, to reduce wrinkles, improve skin properties, treat osteoarthritis, and promote wound and mucosal healing. In the body, HA is one of the main components of connective tissues, skin, and joints and occurs in the form of different molecular weights. In vitro and in vivo studies have shown that, different molecular weights, exhibit different behaviors and physiological effects in terms of bioavailability, antioxidant activity, anti-inflammatory activity, and stability to hyaluronidases.

This evidence led ROELMI HPC to develop the Full Spectrum HA Tech 2.0® technology, overcoming the standard concept and has enabled the development a pool of hyaluronans characterized by a broad spectrum of molecular weights and with targeted applications with tested efficacy in the nutraceutical and cosmetic sectors.

RIASSUNTO

L'acido ialuronico (HA) viene largamente utilizzato, sia per via topica che per via orale per diversi trattamenti, quali l'osteoartrite, per applicazioni anti-età e, per favorire la guarigione delle ferite cutanee e delle mucose.

Nell'organismo, l'HA costituisce uno dei componenti fondamentali dei tessuti connettivi, della pelle e delle articolazioni e si presenta sotto forma di polimeri con diversi pesi molecolari. Studi in vitro e in vivo hanno dimostrato come, i diversi pesi molecolari, presentino caratteristiche, comportamenti ed effetti fisiologici differenti in termini di biodisponibilità, attività antiossidante, attività antinfiammatoria e resistenza alle ialuronidasi.

Queste evidenze, hanno portato ROELMI HPC a sviluppare la tecnologia *Full Spectrum HA Tech 2.0®*, che ha superato il concetto standard e permesso di mettere a punto un pool di ialuronani ad ampio spettro di pesi molecolari, con applicazioni ed efficacia mirata nei settori della nutraceutica e della cosmetica.

PAROLE CHIAVE

Acido ialuronico
Ialuronani
ad ampio spettro
ExceptionHYAL®
Trattamento In&Out
Antiaging

Introduzione

L'acido ialuronico (HA) rappresenta un importante costituente della matrice extracellulare (ECM) ed è ampiamente diffuso in diversi distretti corporei, in particolare a livello del tessuto connettivo, epiteliale e nervoso.

La sintesi fisiologica dell'acido ialuronico, che avviene principalmente a livello delle cellule mesenchimali, comporta la polimerizzazione dell'acido glucuronico e dell'N-acetilglucosammina, e viene promossa da una classe di proteine di membrana chiamate Acido Ialuronico Sintetasi (HAS). Queste sono in grado di sintetizzare polimeri di diversa lunghezza e peso molecolare (1).

A livello tecnologico, inizialmente ottenuto da fonti animali (come da cresta di gallo), l'acido ialuronico viene oggi prodotto per fermentazione batterica operata dallo *Streptococcus zooepidemicus*, consentendo di ottenere qualità e purezza superiori rispetto a quelle ottenute con il prodotto di origine animale (2).

Riscontrabile spesso come sale di sodio, calcio, magnesio o potassio, l'HA presenta un'elevata e peculiare polarità, che gli conferisce un'alta viscoelasticità, biocompatibilità e igroscopicità. La sua natura chimica e fisica risulta quindi determinante nella capacità di ritenere molecole d'acqua all'interno della sua struttura 3D, consentendo così di aumentare idratazione e compattezza dei tessuti. È inoltre biologicamente coinvolto in diversi processi cellulari, quali differenziazione, proliferazione, sviluppo, migrazione e riconoscimento cellula-cellula (3). Non ultimo, svolge un ruolo fondamentale nei processi infiammatori, di riparazione dei tessuti e di guarigione delle ferite (4).

In particolare, l'acido ialuronico ad alto peso molecolare (HW) è comunemente noto per le sue proprietà viscoelastiche e lubrificanti e per il suo ruolo nell'infiammazione, nel trofismo dei tessuti, nella guarigione delle ferite e nell'attività filmogena.

Diversamente, gli ialuronani a basso peso molecolare (LW) sono stati studiati a fondo, per la loro rapida biodisponibilità e assorbimento, nonché per il rimodellamento della ECM e l'attività pro-infiammatoria.

Di conseguenza, gli ialuronani nel mondo healthcare vengono utilizzati in diverse aree: dall'osteoartrosi,

alla riduzione delle rughe, dalla guarigione delle ferite, fino all'idratazione delle mucose; ma risulta evidente che occorre una precisa modulazione della produzione dell'acido ialuronico affinché vengano soddisfatte le diverse esigenze biologiche.

Ialuronani di seconda generazione

Grazie al know-how basato sull'innovazione sostenibile ed ai dati raccolti sui diversi pesi molecolari, ROELMI HPC è riuscita a superare il concetto tradizionale di sodio ialuronato, dando vita ad una serie di ialuronani di seconda generazione caratterizzati da un ampio spettro di pesi molecolari.

Questo è stato possibile, grazie allo sviluppo dell'innovativa tecnologia *Full Spectrum HA Tech 2.0®*, che permette di avere una modulazione precisa delle diverse fasi della biofermentazione.

Infatti, regolando finemente i parametri di temperatura, pressione e tempo, durante tutto il processo di fermentazione, ROELMI HPC è riuscita ad ottenere una linea di ingredienti nutraceutici – *ExceptionHYAL®* – caratterizzata da uno spettro specifico di ialuronani, con un intervallo di pesi molecolare che varia da 20 a 3000 kDa (5). Nonostante il sodio ialuronato standard e quello ottenuto attraverso la tecnologia *Full Spectrum HA Tech 2.0®*, siano identici, sia dal punto di vista chimico (il numero CAS e il nome INCI sono i medesimi) che dal punto di vista fisico (legame con l'acqua ed effetto gel), questi ultimi si differenziano per il cromatogramma HPLC.

L'HA standard mostra un picco di distribuzione stretto e limitato, mentre il profilo degli ialuronani a spettro completo presenta una serie di picchi specifici che riflettono una gamma più ampia di pesi molecolari (5).

Background di efficacia in vitro

Studi in vitro e in vivo condotti su HA con peso molecolare standardizzato (HW, MW, LW, XLW) hanno evidenziato come ogni polimero abbia attività differenti in termini di biodisponibilità, attività antinfiammatoria,

capacità antiossidante e resistenza alla degradazione enzimatica (6). La biodisponibilità aumenta con la diminuzione del peso molecolare, le catene di HA a basso peso molecolare, come XLW (50-200 kDa) sono assorbite velocemente, mentre il medio (MW) e l'alto peso molecolare (HW) mostrano un aumento della biodisponibilità con l'aumentare del tempo. Uno studio pilota ha confermato che XLW è assorbito più rapidamente, con un picco tra 4-6 ore, mentre gli altri polimeri raggiungono il picco solo dopo 12 ore (5,6).

L'effetto antinfiammatorio, valutato tramite scavenging del radicale nitrossido (NO⁻), è inversamente proporzionale al peso molecolare. Polimeri a basso peso molecolare, come XLW, hanno mostrato una rapida perdita di attività, mentre quelli con peso molecolare maggiore (MW e HW) hanno avuto un miglioramento costante, con una tendenza discendente dopo 12 ore. Questo indica che l'attività scavenging dell'HA aumenta con l'aumentare del tempo di digestione e assorbimento; poiché la degradazione delle catene polimeriche porta a frammenti più corti con attività anti-infiammatoria. I polimeri più lunghi necessitano di essere ridotti in frammenti più piccoli per essere efficaci con conseguente diminuzione dell'attività dopo 12 ore causata dalla formazione di frammenti privi di attività biologica, fenomeno che, nel caso dei polimeri a basso peso molecolare, avviene già nelle fasi iniziali della digestione (6).

L'attività antiossidante, misurata tramite il saggio spettrofotometrico del DPPH, è risultata maggiore per i polimeri con bassi gradi di polimerizzazione. In particolare, XLW ha mostrato un'attività superiore a MW (+12% rispetto a 9%) e l'oligomero H+ (<10 kDa), testato insieme agli altri polimeri, ha mostrato l'attività antiossidante più alta, probabilmente a causa della sua corta catena e natura chimica (6).

Infine, la stabilità all'azione della ialuronidasi, enzima che degrada i polimeri di acido ialuronico, si è dimostrata essere inversamente proporzionale al peso molecolare, con polimeri ad alto peso molecolare (come HW) più stabili grazie al maggiore ingombro sterico, che riduce l'interazione con l'enzima (6).

Questi studi evidenziano che il grado di polimerizzazione dell'HA influisce sulle sue prestazioni e sulla risposta

fisiologica in vivo. Poiché i tessuti connettivi sono costituiti da HA a peso molecolare variabile, un HA standard, a singolo peso molecolare, non può riprodurre la complessità dei tessuti umani. A partire da queste evidenze ROELMI HPC ha sviluppato la tecnologia *Full Spectrum HA Tech 2.0*®, che modula delicatamente il processo produttivo dell'HA per ottenere range di pesi molecolari che lavorano sinergicamente, stimolando una risposta fisiologica più complessa. Da questa tecnologia nasce la linea ExceptionHYAL®, che offre benefici per vari distretti corporei: benessere intimo della donna con ExceptionHYAL® Blossom, gastrico con ExceptionHYAL® Relief, oculare con ExceptionHYAL® Wink, articolare con ExceptionHYAL® Jump e bellezza della pelle con ExceptionHYAL® Star (7).

Studio clinico IN&OUT – ExceptionHYAL® star e PrincipHYAL® difference

L'approccio IN&OUT, che prevede l'utilizzo in contemporanea di una formulazione cosmetica e di un integratore alimentare, mira a due obiettivi: il primo è quello di ottenere un rapido effetto antinvecchiamento grazie all'applicazione diretta dell'HA sulla pelle; il secondo invece, è quello di avere un effetto a lungo termine, attraverso l'attività biologica specifica dei frammenti di HA, ottenuti mediante il metabolismo e l'assunzione del prodotto per via orale.

Materiali e Metodi

Lo studio IN&OUT randomizzato, doppio cieco, con controllo placebo, è stato condotto su una coorte di 75 donne, con un'età media di 55 anni e con segni d'invecchiamento cutaneo moderati.

Le donne reclutate sono state divise in tre gruppi: 25 donne hanno assunto un integratore a base di ExceptionHYAL® Star (200 mg) in associazione con un prodotto cosmetico placebo; 25 donne, invece, hanno ricevuto l'integratore placebo, in associazione con una crema attiva contenente 0,5% di PrincipHYAL® Difference; mentre le restanti 25, hanno ricevuto sia l'integratore sia la crema contenenti gli attivi *Full Spectrum HA Tech 2.0*®.

In particolare, PrincipHYAL® Difference, con un range compreso tra 50-2500kDa, è un ingrediente ottenuto attraverso la tecnologia *Full Spectrum HA Tech 2.0®*, specificatamente sviluppato per il mercato cosmetico e caratterizzato da un'efficacia testata per un effetto lifting a lungo termine ("long lasting effect").

Ai soggetti arruolati nello studio, è stato richiesto di assumere per 28 giorni una capsula di attivo o placebo, insieme all'applicazione di uno dei due prodotti cosmetici (attivo o placebo).

Successivamente, al termine dei 28 giorni, è stato chiesto alle partecipanti di continuare il trattamento cosmetico placebo per altri 14 giorni (follow-up).

I controlli clinici e strumentali sono stati programmati a tempo 0 (T0), dopo 14 (T14) e 28 (T28) giorni di utilizzo di entrambi i prodotti e dopo 42 giorni (T42) di solo utilizzo del placebo cosmetico.

L'idratazione della pelle è stata misurata sul viso utilizzando il Corneometer® CM 825 e confermata con la valutazione della distribuzione dell'idratazione sulla superficie cutanea con il MoistureMap MM 100, un dispositivo dotato di un sensore che fornisce informazioni grafiche sulla distribuzione dell'idratazione e sulla microtopografia della pelle.

L'elasticità e la compattezza della pelle sono state valutate con il Cutometer® MPA 580. L'elasticità cutanea (R2) è stata calcolata come il rapporto (U_a/U_f), ovvero il rapporto tra la deformazione finale (U_f) e il recupero della deformazione totale della pelle (U_a). Questo rapporto, indica la capacità della pelle di tornare al suo stato originale dopo un evento di stress: più il valore è vicino a 1, più la pelle è elastica. La compattezza (R0) è stata valutata attraverso il parametro U_f : più basso è questo parametro, migliore è la capacità della pelle di opporsi alla deformazione imposta dallo strumento.

La profilometria cutanea è stata invece misurata con Primos 3D, un dispositivo di misurazione in vivo, non invasivo, basato su proiezioni di luce in grado di quantificare alcune caratteristiche della pelle, come profondità delle rughe, volume delle rughe, rugosità della pelle ecc. In particolare, per questa mappatura cutanea sono state valutate profondità delle rughe e levigatezza della pelle (espressa come valore R_a).

Tutti i dati strumentali sono stati poi analizzati con RM-ANOVA seguita dal test Tukey-Kramer per l'analisi intra-gruppo e con il test t di Student per i dati intergruppo. Le variazioni sono state considerate statisticamente significative se il p-value era $<0,05$. L'analisi statistica è stata effettuata con il software NCSS 10 – PROFESSIONAL vers. 10.0.7, rilasciata il 22 luglio 2015, in esecuzione su Windows Server 2008 R2 Standard (12).

Risultati

In tutti e tre i gruppi, è stato visibile un incremento percentuale dell'idratazione cutanea rispetto a T0, con un picco a T28 e una diminuzione a T42. In particolare, il gruppo trattato con il prodotto cosmetico contenente l'attivo HA (G2) e il gruppo IN&OUT (G3), hanno rilevato un maggiore tenore di idratazione, rispetto al gruppo trattato solo con l'integratore alimentare contenente ExceptionHYAL® Star (G1). Interessante il risultato nel gruppo G3, che ha mostrato l'incremento massimo a T28 (+17,4%) (Figura 1).

In tutti gruppi trattati si è visto un aumento della superficie cutanea idratata già a T14, con un picco a T28 e una parziale diminuzione a T42. Infatti, per quanto a T42 l'idratazione sia inferiore rispetto a T28, i valori sono rimasti superiori rispetto a quelli riportati a T14. Ancora una volta si è evidenziato che l'HA ad ampio spettro assunto

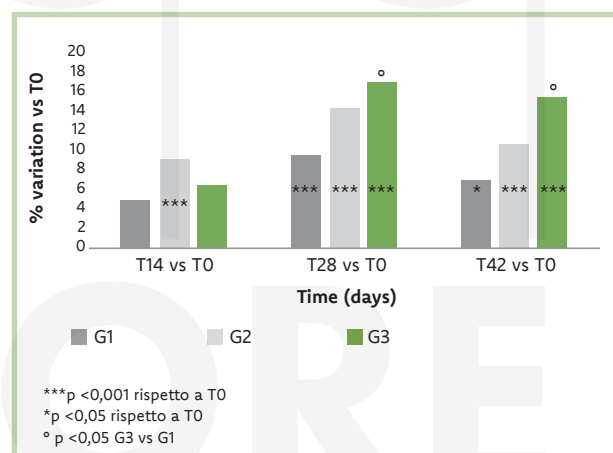


Figura 1 • Idratazione cutanea nei tre gruppi partecipanti allo studio: G1=gruppo trattato solo con l'integratore alimentare contenente ExceptionHYAL® Star G2 = gruppo trattato con il prodotto cosmetico contenente PrincipHYAL® Difference. G3 = gruppo IN&OUT. I dati sono riportati come variazione percentuale rispetto a T0.

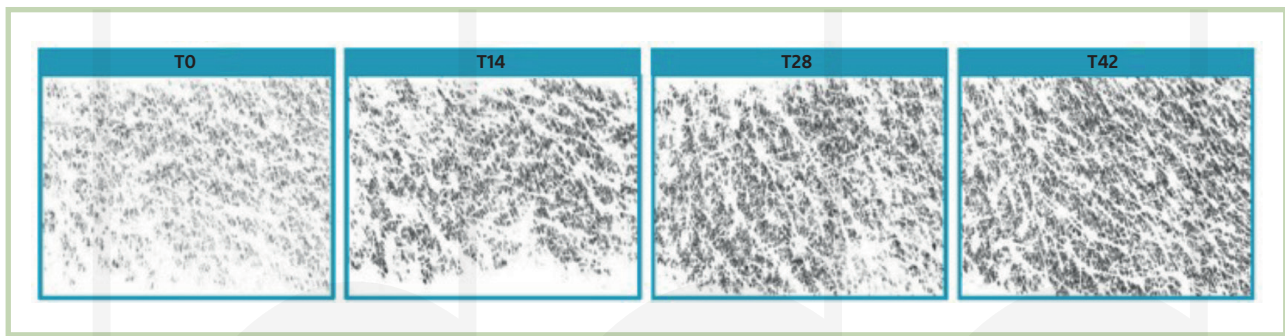


Figura 2 • Distribuzione dell'idratazione cutanea del gruppo IN&OUT (G3), strumento: MoistureMap MM 100, un valore alto nella scala di grigi, indica una maggiore distribuzione dell'idratazione e quindi una pelle più idratata.

per via orale, in associazione a un prodotto cosmetico, permette di mantenere la pelle idratata più a lungo, anche dopo 2 settimane di follow-up. Di grande interesse è l'incremento riportato per il gruppo IN&OUT a T28, rispettivamente di +12,9% rispetto a T0 (**Figura 2**). Per quanto riguarda l'elasticità, l'andamento dei valori è sovrapponibile a quelli ottenuti per l'idratazione: è stato riscontrato un iniziale aumento dell'elasticità, con un picco a T28, susseguito poi da una diminuzione a T42. I gruppi G2 e G3 hanno presentato dei risultati superiori rispetto a quelli riscontrati nel gruppo G1 (**Figura 3A**). Per la compattezza i valori rilevati a T42 sono rimasti pressoché invariati rispetto a quelli rilevati a T28 e, anche in questo caso, il gruppo G3 ha riportato risultati

migliorativi in termini di compattezza cutanea, sia a T28 che a T42 (**Figura 3B**).

Profondità delle rughe e levigatezza della pelle (Ra), hanno mostrato un andamento simile durante tutto lo studio: la diminuzione progressiva e significativa della profondità delle rughe e del valore di Ra, è stata riscontrata sia per i gruppi G1 e G2, che per il gruppo G3. A ogni modo a T42 i valori di profondità delle rughe e di Ra hanno mostrato un leggero peggioramento rispetto ai valori riportati a T28, ma i loro livelli erano ancora statisticamente inferiori rispetto a quelli riscontrati a T0. Da questi dati ancora una volta si evince che il trattamento orale permette di mantenere dei buoni risultati anche dopo 2 settimane dall'interruzione della supplementazione (**Figura 4**).

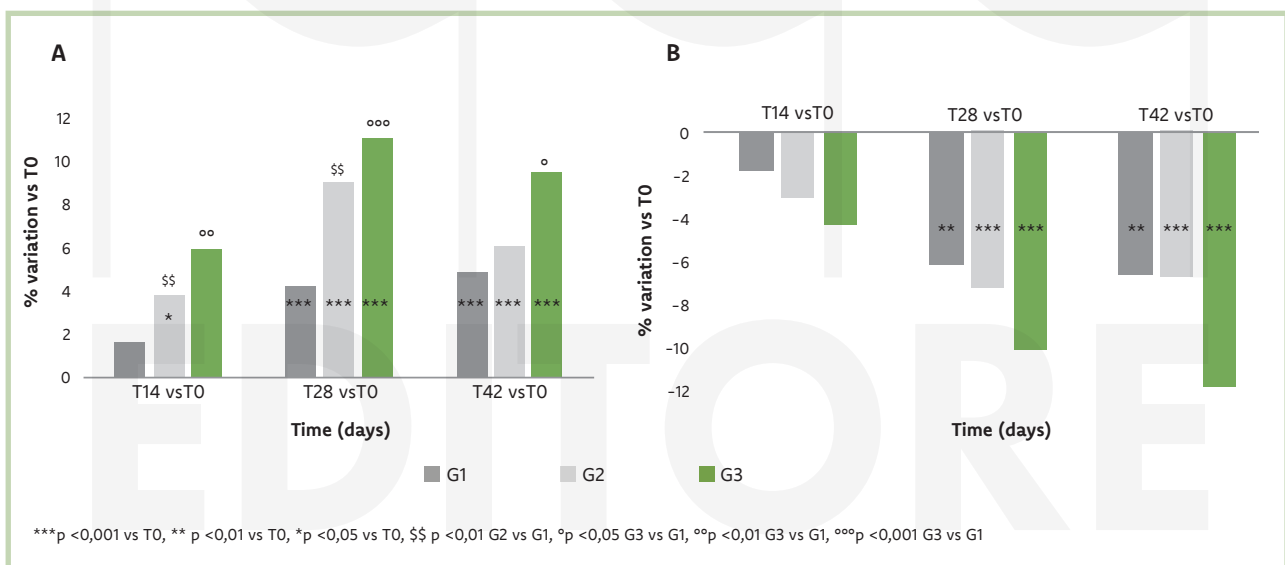


Figura 3 • Elasticità (A) e compattezza (B) cutanea nei tre gruppi partecipanti allo studio: G1 = gruppo trattato solo con l'integratore alimentare contenente ExceptionHYAL® Star; G2 = gruppo trattato con il prodotto cosmetico contenente PrincipHYAL® Difference; G3 = gruppo IN&OUT. I dati sono riportati come variazione percentuale rispetto a T0.

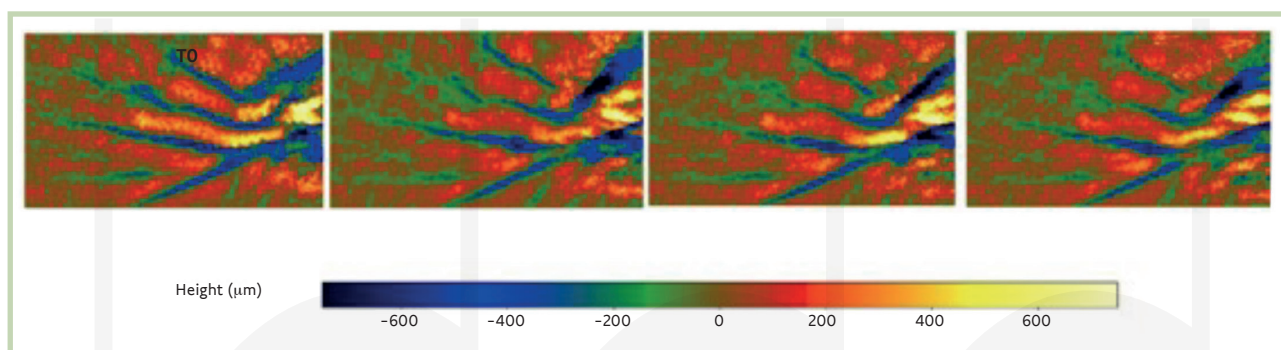


Figura 4 • Mappatura cutanea di un soggetto appartenente al G3 durante tutto il periodo di studio. La scala cromatica, riproduce la profondità delle rughe espressa in µm.

Discussione e Conclusioni

Studi in vitro ed ex vivo, hanno dimostrato che i polimeri di acido ialuronico sono presenti nell'organismo con diversi pesi molecolari, ognuno dei quali presenta attività e vie biochimiche molto diverse tra di loro, rendendo difficile la scelta di una specifica molecola di HA efficace a 360°.

Per rispondere a questa esigenza, ROELMI HPC ha sviluppato la tecnologia *Full Spectrum HA Tech 2.0®* da cui è nata una linea di ingredienti attivi a base di HA per l'industria nutraceutica e cosmetica, caratterizzati da diversi pesi molecolari e ottimizzati per soddisfare le necessità fisiologiche di diversi distretti corporei e tessuti.

Lo studio presentato ha dimostrato come un trattamento simultaneo combinato tra un integratore alimentare e un prodotto cosmetico a base di HA, possano migliorare tutti i parametri associati all'invecchiamento della pelle. In termini di variazione percentuale, il trattamento cosmetico ha dimostrato un miglioramento in tempi brevi, rispetto all'integratore, dei parametri associati all'idratazione cutanea, alla compattezza ed alla profilometria della pelle (profondità delle rughe e levigatezza della pelle). Tuttavia, a T42, se paragonati ai risultati ottenuti con l'integratore alimentare, è visibile come i valori del gruppo trattato con ExceptionHYAL® Star, siano più stabili nel tempo, rispetto ai valori ottenuti con il solo utilizzo del prodotto cosmetico contenente HA.

Questo suggerisce come un trattamento per via orale, seppur non abbia lo stesso effetto di un trattamento topico nel breve periodo, possa permettere di mantenere i risultati ottenuti per un tempo superiore.

Come riscontrato nel gruppo IN&OUT, l'associazione di ExceptionHYAL® Star e PrincipHYAL® Difference, permette infatti di combinare il rapido miglioramento dato dal trattamento topico, con l'effetto di mantenimento a lungo termine derivato dal trattamento per via orale. Quello che si ottiene è un miglioramento significativo di tutti i parametri e una variazione percentuale più alta e significativa, rispetto a quella riscontrata per i trattamenti basati sul solo integratore alimentare o cosmetico. L'osservazione dell'associazione di un integratore alimentare con un prodotto cosmetico, che ha permesso di mantenere l'effetto anti-aging anche dopo 2 settimane di follow-up, suggerisce che i prodotti a base di HA a spettro completo, sono in grado di reintegrare e stimolare la produzione endogena dell'HA perso a causa dell'avanzamento dell'età.

Per ovviare ai limiti riscontrati nello studio, quale la mancanza di un gruppo di controllo negativo (integratore alimentare placebo e cosmetico placebo), importante per verificare l'effettivo migliorativo ottenuto dall'assunzione dei due prodotti, e la mancanza di un periodo di trattamento più lungo, che avrebbe consentito di valutare gli effetti massimi sull'elasticità e sul profilo di attività dell'integratore alimentare, nei prossimi mesi, ROELMI HPC, presenterà uno degli ultimi studi sul trattamento IN&OUT in cui, ai tre gruppi già presi in considerazione nel precedente studio, si andrà ad aggiungere un quarto gruppo di controllo. Inoltre, per confermare ulteriormente gli effetti dell'ExceptionHYAL® Star, verrà prolungato il periodo di trattamento fino a due mesi.

Bibliografia

1. Kawada C, Kimura M, Masuda Y, Nomura Y. Orally administered hyaluronan affects skin dryness and epidermal thickening in photoaged hairless mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2016;80(6):1192–1195.
2. Liu L, Liu Y, Li J et al. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives. *Microb Cell Fact*. 2011;10:99.
3. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci*. 2019;6:192.
4. Cyphert JM, Trempus CS, Garantzotis S. Size matters: molecular weight specificity of hyaluronan effects in cell biology. *Int J Cell Biol*. 2015;2015:563818.
5. Masi S. The 2.0 Full spectrum hyaluronans technology to improve bioavailability and efficacy performance. *Agro FOOD Industry Hi Tech*. 2020;31(2):21–25.
6. Maltagliati A, Piangolino C, Puoci F. HATech 2.0: innovation in quality and efficacy control. *NutraCos*. 2015.
7. Zanzottera S, Capron M. Hyaluronanes full spectrum pour des solutions bien-être ciblées. *Actif's MAG*. 2023 Ingredient Guide. 58–67.
8. Göllner I, Voss W, von Hehn U et al. Ingestion of an oral hyaluronan solution improves skin hydration, wrinkle reduction, elasticity, and skin roughness: Results of a clinical study. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017;22(4):816–823.
9. Oe M, Sakai S, Yoshida H et al. Oral hyaluronan relieves wrinkles: A double-blinded, placebo-controlled study over a 12-week period. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:267–273.
10. Longas MO, Russel CS, He XY. Evidence for structural changes in dermatan sulfate and hyaluronic acid with aging. *Carbohydr Res*. 1987;159:127–136.
11. Michelotti A, Cestone E, De Ponti I et al. Oral intake of a new full-spectrum hyaluronan improves skin profilometry and ageing: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Dermatol* 2021; 31(6): 798–805.
12. Carlomagno F, Roveda G, Michelotti A et al. Anti-skin-aging effect of a treatment with a cosmetic product and a food supplement based on a new hyaluronan: a randomized clinical study in healthy women. *Cosmetics*. 2022;9:54.

EDITORE