

КАРАКТЕРИЗАЦИЈА НА ПРЕПАРАТИ СО ХИЈАЛУРОНСКА КИСЕЛИНА И НИВНА ПРИМЕНА ЗА КОЗМЕТИЧКИ И МЕДИЦИНСКИ ЦЕЛИ

1. Вовед

Формулацијата на иновативни препарати со хијалуронска киселина е сè поактуелна во козметичката индустрија и медицината. Хијалуронската киселина игра круцијална улога против процесот на стареење на кожата кој се должи на внатрешни и надворешни фактори. Без оглед на фактот што овие процеси се разликуваат, појавата на реактивни слободни радикали кои потекнуваат од клеточниот метаболизам, е во основата на стареењето на кожата. Реактивните слободни радикали при внатрешното и надворешното стареење на кожата го индуцираат транскрипцијата на фактор c-Jun, преку митоген активирана протеин киназа, што предизвикува експресија на матрикс металопроотеинази и намалување на експресијата на проколаген-1. Зголеменото ниво на деградиран колаген и редуцирана продукција води до појава на стареење на кожата. Покрај овој фактор, намалувањето на влажноста на кожата е клучен сегмент во појавата на брчки. Главна улога за обезбедување на хидратација на кожата игра хијалуронската киселина, со нејзината способност за врзување и задржување на вода како високохигроскопна молекула.

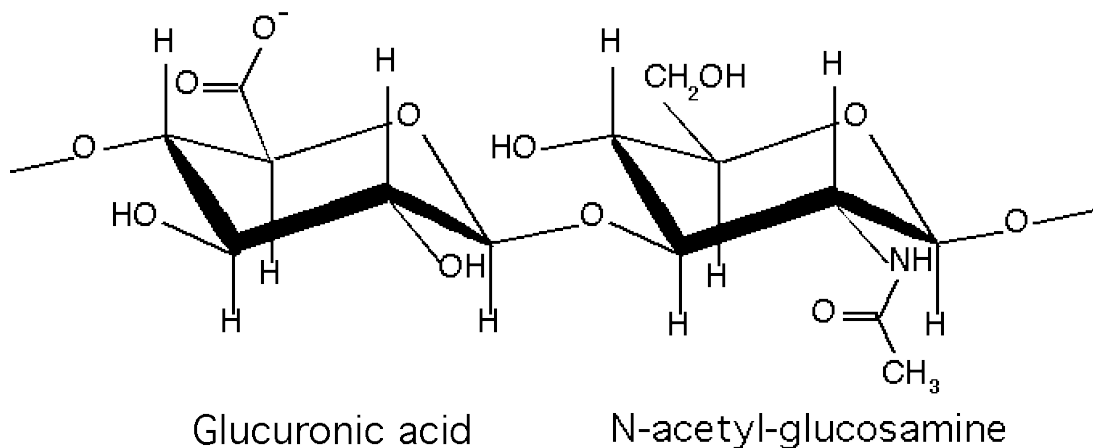
Хијалуронската киселина е застапена во синовијалната течност на зглобовите. Ја обезбедува потребната вискозност, игра улога на лубрикант и транспортер на нутритиенти. Неколку клинички студии ја потврдуваат улогата на хијалуронската киселина како антиинфламаторна супстанца што инхибира адхеренција на инфламаторни медијатори кај пациенти со остеоартритис.

Се користи и како замена за витреалната течност во око при оперативни зафати. Покрај наведената примена, особено е значајна формулацијата на хијалуронска киселина во облик на наночестички за насочена испорака на активни супстанции. Со бројни клинички студии е потврдена улогата на хијалуронска киселина како носач на цитостатици за ефективен третман на канцер, преку

врзување со експресираниите рецептори на туморните клетки и ослободување на активната супстанца во истите, без засегање на здравото, околно ткиво.

1.1. Хемиска структура на хијалуронската киселина

Хијалуронската киселина е уникате биополимер составен од дисахаридни единици формиран од N-ацетил -D-глюкозамин (*N-acetyl-D-glucosamine*) и β -глюкуронска киселина (*β -glucuronic acid*) поврзани меѓусебно со β (1,3) и β (1,4) гликозидни врски. Структурата на дисахаридот е енергетски стабилна поради специфичната ориентација на хидроксилните и карбоксилните групи кон стерично фаворизираната позиција, додека водородните атоми се ориентирани кон нестабилната аксијална позиција. Формираниот дисахарид има молекулска маса од 400 далтони и должина од 1 μ m. Синџирите од хијалуронска киселина во себе можат да содржат 10.000-25.000 основни единици, чија вкупна молекулска маса може да надмине и 20.000.000 далтона. Дисахаридната единица е претставена на слика бр.1.



Слика бр.1: Структура на хијалуронска киселина

Во однос на реолошките карактеристики, докажано е дека хијалуронската киселина се однесува како псевдопластичен систем. Во раствор, хијалуронската киселина дополнително се стабилизира поради формирање на водородни врски

при интеракција со растворувачот. Односно, аксијално поставените водородни атоми образуваат хидрофобен, односно неполарен дел, додека страничните ланци кои е се екваторијално поставени го образуваат хидрофилниот дел на молекулата. Во концентрација од 1 mg/ml хијалуронската киселина е силно вискозна, а поставена под притисок лесно истекува од игла со многу мал дијаметар што ја прави идеална за употреба како лубрикант. Постојат докази дека хијалуронската киселина поради високата вискозност поседува способност за раздвојување на одредени ткива, што е особено значајно за заштита од адхезија при постоперативен третман на абдоминални лезии. Во воден раствор, овој полимер поседува спирална конфигурација како резултат на водородните врски меѓу хидроксилните групи. Спиралната конфигурација ја обезбедува способноста на хијалуронската киселина за задршка и пренос на вода.

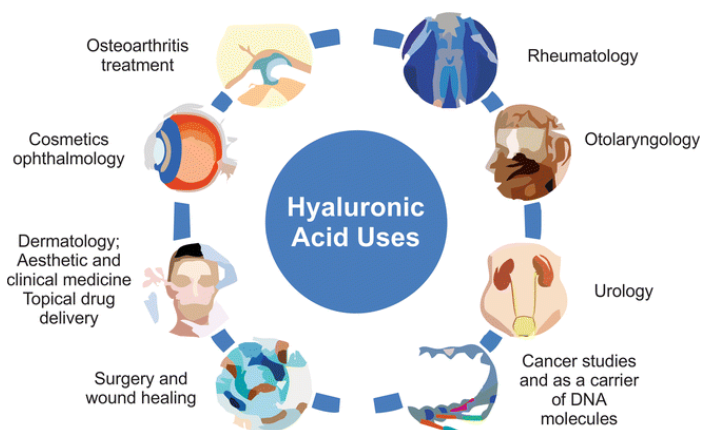
1.2. Механизам на дејство

И покрај тоа што механизмот на дејство не е разјаснет во целост, ин витро, ин виво и клиничките студии демонстрираат различни физиолошки ефекти на егзогената хијалуронска киселина. Хијалуронската киселина обезбедува дополнителен хондропротективен ефект ин виво, поврзан со намалување на преносот на нервни импулси асоцирани со болка во зглобната рскавица како резултат на зголеменото триење. Егзогената хијалуронска киселина ја стимулира синтезата на хијалуронска киселина и протеогликан во хондроцитите, ја редуцира продукцијата и активноста на проинфламаторните медијатори и матриксметалопротеиназите и предизвикува промена во функцијата на имуните клетки. Наведените ефекти ги манифестира преку отстранување на реактивните слободни кислородни радикали, кои предизвикуваат мутации, инхибиција на агрегацијата и миграцијата на леукоцитите и макрофагите и регулација на пролиферацијата на фибробластите. Дел од наведените физиолошки ефекти на хијалуронската киселина се должат на високата молекулска маса. Хијалуронската киселина претставува високо хигроскопна супстанца, способна за модулирање на хидратацијата на ткивата и одржување на осмотскиот баланс. Покрај наведените функции, хијалуронската киселина учествува и во преносот на

сигнали преку интеракција со рецепторите на површината на клетките и регулација на клеточната пролиферација, миграција и диференцијација. Бројни студии ја потврдуваат исклучително важната улога на хијалуронската киселина во процесот на ембриогенеза.

2. Примена на хијалуронска киселина за медицински цели

Тргувајќи од фактот што хијалуронската киселина се карактеризира со бројни предности, како нетоксичност, биокомпатибилност и биодеградабилност, како и високата застапеност во сврзните ткива, кожата, зглобовите и окото, истата претставува предизвик за формулација на иновативни препарати и нивна примена за медицински цели. Вкупната количина на хијалуронска киселина во човечкото тело е 15 грама, проследена со постојано синтетизирање и деградација. Под дејство на надворешни и внатрешни фактори, одредени инфламаторни процеси, концентрацијата на хијалуронската киселина може значително да опадне и да доведе до физиолошки промени во одредени делови од телото. Затоа, употребата на хијалуронска киселина е многу широка, но ние ќе се задржиме само на неколку примери од клинички студии. Примената на хијалуронската киселина е претставена на слика бр.2.



Слика бр.2. Примена на хијалуронска киселина

2.1. Употреба на хијалуронската киселина во третман на рани

Ендогената хијалуронска киселина наоѓа широка примена при третманот на рани и во процесот на реепителизација. Хијалуронската киселина предизвикува пролиферација на фибробластите, миграција и адхезија на оштетеното место и стимулација на продукцијата на колаген. Поради наведените ефекти, хијалуронската киселина е предмет на интензивни проучувања не само во областа на дерматологијата, туку и за третман на постоперативни инцизии, во областа на офталмологијата, ринологија и ринопластика.

2.2. Употреба на хијалуронска киселина во офталмологија

Хијалуронската киселина е составен дел на стаклестото тело, лакрималните жлезди, корнеалниот епител и солзната течност. Поради тоа, хијалуронската киселина е биокомпатибилна, без документирани несакани ефекти при нејзина примена. Растворот со хијалуронска киселина е идеален кандидат во текот на офталмолошките хируршки зафати, за надомест на стаклестото тело и при обезбедување на простор меѓу ткивата во текот на самата интервенција. Вискозноста на хијалуронската киселина обезбедува позиционирање на ткивата и штити од ризик при поместување на ретината и други нарушувања. Првиот препарат одобрен од FDA, кој се користи при хируршки зафати, е заштитен од Abbot во 1980 година под името Healon.

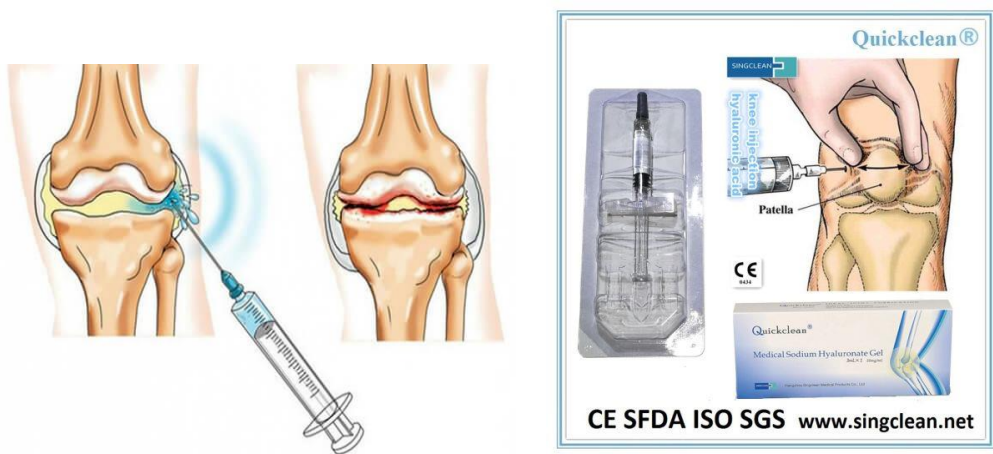


Слика бр.3. Healon-првиот одобрен препарат од FDA при хируршки зафат на око

Исто така, хијалуронската киселина е широко застапена во многубројни препарати кои се користат при третман на хронично суво око, како вештачки солзи и како лубрикант при употреба на контактни леќи.

2.3. Примена на хијалуронската киселина во артрологија

Хијалуронската киселина претставува најдобар лубрикант на екстрацелуларниот матрикс на синовијалната течност. Поради силната вискоеластичност, истата ги апсорбира механичките удари и придонесува во намалување на триењето меѓу зглобовите што води до појава на болка. При намалување на концентрацијата на синовијалната течност и при одредени инфламаторни процеси доаѓа до појава на ревматоиден артритис и остеоартроза. Интраартикуларно аплицираната инекција со хијалуронска киселина предизвикува забавување на прогресијата на овие болести и намалување на системските несакани ефекти. Подолготрајниот клинички ефект на интраартикуларно аплицираната хијалуронска киселина претежно се должи на индукција на синтеза на нова хијалуронска киселина во синовијалните клетки, стимулација на пролиферацијата на хондроцитите што резултира со намалена деградација на рскавицата на зглобовите.



Слика бр.4. Интраартикуларно аплицирана хијалуронска киселина

Популарни препарати кои се користат за превенција од појава на остеоартроза генерално кај спортисти се додатоците на исхрана во облик на капсули и таблети кои содржат околу 80 мг на хијалуронска киселина. Докажано е дека од оваа форма се апсорбираат од 3-5 мг. Овие препарати главно се комбинираат со глюкозамин и хондроитин сулфат.

3. Употреба на хијалуронската киселина за козметички цели

Една од главните цели при формулација на козметички производи е одржување на влажност на кожата и размена на нутритиенти. Хијалуронската киселина и нејзините калиумови соли се идеални кандидати како активни супстанции за подготовка на козметички препарати со оглед на докажаната способност на хијалуронската киселина за врзување и ретенција на вода. Козметичките производи пласирани на пазарот содржат хијалуронска киселина во концентрација од 0.2%. За прв пат, хијалуронската киселина од анимално потекло за козметички цели била патентирана во 1982 година од страна на Este´e Lauder. Моментално, хијалуронската киселина се произведува со помош на биотехнолошки методи при 37 C и pH 7 од бактеријата *Streptococcus zooepidemicus* која генерално е определена како сигурна за формулација на козметички препарати.

Спроведена е студија во која се користени формулации со хијалуронска киселина со различна молекулска маса. Докажано е дека сите формулации со концентрација на хијалуронската киселина од 0.1% значително ја подобруваат еластичноста на кожата. Но, целта на оваа студија било да се определи дали молекулската маса на хијалуронската киселина има влијание врз ефектот на кожата. Докажано било дека хијалуронската киселина со помала молекулска маса (50 и 130 kDa) значително ја намалува појавата на брчки, споредено со хијалуронска киселина со поголема молекулска маса. Оваа појава се должи на способноста на хијалуронска киселина да пенетрира во подлабоките слоеви на кожата. И покрај тоа, високомолекуларната хијалуронска киселина исто така се употребува во козметичката индустрија. Имено, оваа активна супстанца образува

филм на површината на кожата, го штити стратум корнеум, ја спречува појавата на трансепидермалниот губиток на вода и обезбедува хидратација на епидермисот.

Во последната деценија, козметичките компании воведуваат иновативни препарати, со различни активни супстанции, комбинирани со хијалуронска киселина, со цел да се подобрат ефектите и пенетрацијата во подлабоките слоеви од кожата на истата. На пример, Vichy Laboratories пласираше препарат со хијалуронска киселина и ретинол А како дополнителен антиоксиданс, додека пак воведувањето на сапонин од страна на Eucerin обезбеди најголема потрошувачка на оваа формулација поради способноста на сапонинот да пенетрира во дермисот и да стимулира продукција на хијалуронска киселина. Најчесто користени козметички препарати со хијалуронска киселина пласирани на пазарот се дневни и ноќни креми, серуми, дермални филери и во последната деценија, липозомни комплекси кои вршат испорака на хијалуронската киселина до подлабоките слоеви на кожата.

3.1. Дермални филери со хијалуронска киселина

Хијалуронската киселина како составен дел од сврзните клетки на кожата, односно фибробластите, има исклучителна важност во одржувањето на тонусот, еластичноста и хидратацијата на кожата. Под дејство на внатрешни и надворешни фактори доаѓа до стареење на кожата што се карактеризира со губење на тонусот, депигментација и појава на брчки. Едни од најефикасните препарати кои се употребуваат за оваа цел се дермалните филери.

Дермалните филери се користат за пополнување на брчки, застапени во регионот околу очи, вратот и деколтето, а истовремено учествуваат и во спречување на процесот за појава на нови. Во својот состав содржат чиста хијалуронска киселина во облик на желатинозен, бистар гел која се аплицира во облик на инекција со строго детерминиран дијаметар на игла во зафатените регии. Местата каде што се аплицираат дермалните филери се претставени на слика број 5.



Слика бр.5. Реги на лице за апликација на дермални филери

Како неинвазивна метода, употребата на дермални филери е широко застапена поради исклучителниот ефект и безбедноста, без документирана појава на алергиски реакции во споредба со останантите препарати присутни на пазарот. Дермалните филери го реализираат својот ефект преку два механизми. Првиот механизам се базира на способноста на хијалуронската киселина за врзување на голема количина вода. По апликацијата во зафатените регии, врзаната количина на вода обезбедува пополнување на борите и враќање на тонусот и еластичноста на кожата. Вториот механизам е преку стимулација на фибробластите и иницирање на синтеза на природна хијалуронска киселина. Дермалните филери имаат ефект 6-12 месеци, се метаболизираат без појава на штетни метаболити. Во одредени случаи, хијалуронската киселина може да се аплицира во концентрација од 25 мг/мл и да се задржи до 16 месеци. На нашиот пазар се пласирани Princess дермалните филери кои покрај хијалуронска киселина содржат и лидокаин за безболна апликација.

Дермалните филери покрај хијалуронска киселина содржат и ботулинум токсин кој се користи децении наназад за пополнување на бори. Својот ефект го остварува преку парцијална парализа на мимичната мускулатура и спречување на појавата на брчки. Но, со поновите студии е докажано дека при комбинирање на ботокс со хијалуронска киселина, пополнувањето на борите се должи исклучиво на хијалуронанот. И покрај бројните предности од употребата на

дермални филери, сепак, неопходно е истите да се аплицираат во дерматолошки ординации од страна на компетентни лица. Од друга страна високата цена претставува втор лимитирачки фактор за употреба на истите.

3.2. Креми со хијалуронска киселина

Кремите претставуваат полуцврсти препарати во облик на емулзии кои мора да ги задоволуваат барањата за квалитет пропишани во Седмото издание на Европската Фармакопеја. Познато е дека кремите со хијалуронска киселина не поседуваат способност за пенетрација како дермалните филери. Покрај овој факт, секојдневната употреба на овие креми, со внимателно одбрани ексципиенси обезбедува постојана хидратација на кожата, штити од надворешни влијанија и го спречува трансепидермалниот губиток на вода. Во однос на студиите за безбедност, докажано е дека кремите со хијалуронска киселина се генерално безбедни, со неколку документирани пријави за алергиски реакции, црвенило и лупење на кожата.

3.3. Серум со хијалуронска киселина

За намалување на борите и подобрување на тонусот на лицето широко се користат и козметичките серуми. Првата формулација претставувала концентриран албумин, изолиран од белка од јајце, со исклучителен ефект врз тонусот на лицето. Во последната деценија, употребата на серуми со хијалуронска киселина е се повеќе актуелна. Всушност, серумот претставува концентрат од хијалуронан, со исклучителна предност за пенетрација во подлабоките слоеви на кожата. Бидејќи во формулацијата на серумот не се употребуваат парабени и не содржи маслена фаза, апликацијата околу око е безболна, без иритација. Чувството на сувост на кожата е карактеристично при апликација на серумот, бидејќи веднаш пенетрира во подлабоките слоеви и предизвикува потреба од дополнителна апликација на крем што обезбедува хидратација на кожата и заштитен ефект.

Вообичаено, серумите пласирани на пазарот содржат комбинација од високомолекуларна и нискомолекуларна хијалуронска киселина и натриум

хијалуронат. Нискомолекуларната хијалуронска киселина пенетрира во дермисот и стимулира лачење на природен хијалуронан, додека високомолекуларната се задржува на површината и обезбедува дополнителна хидратација. Генерално, покрај хијалуронска киселина, патентираните формулации на пазарот содржат и глицин сапонин (Eucerin) екстрахиран од соја, витамин Ц кој во оваа комбинација се користи за намалување на депигментацијата на кожата и при третман на лузни и витамин Б5 со значителен ефект врз регенерација на кожата. Најзастапените препарати на нашиот пазар се претставени на слика број 6.



Слика бр.6: Најпопуларни серуми на пазарот на РМ

Заклучок

Хијалуронската киселина како биокомпатибилен, биодegraдибилен и неимуноген биополисахарид наоѓа широка примена во медицински и козметички цели. И покрај многубројните предности на хијалуронската киселина, сепак, цената како фактор е клучна при изборот на овој препарат за козметички и медицински цели. Покрај тоа, со оглед на фактот дека информациите за бенефитот од употребата на хијалуронската киселина се добиваат во аптека, потребна е дополнителна едукација од страна на здравствените работници за нејзина примена во медицински цели.

Автори:

Доц.д-р.Елена Дракалка

Проф.д-р.Бистра Ангеловска

М-р.фарм.Александра Учок

Користена литература:

Meyer L, Palmer J. The polysaccharide of the vitreous humour. Biol Chem 1934; 107: 629–634.

O'Hanlon CE, Newberry SJ, Booth M, et al. Hyaluronic acid injection therapy for osteoarthritis of the knee: concordant efficacy and conflicting serious adverse events in two systematic reviews. Systematic Reviews. 2016;5:186. doi:10.1186/s13643-016-0363-9.6.

Witteveen AGH, Hofstad CJ, Kerkhoffs GMMJ. Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD010643. DOI: 10.1002/14651858.CD010643.pub2.

Fondi K, Wozniak PA, Schmidl D, Bata AM, Witkowska KJ, Popa-Cherecheanu A, Schmetterer L, Garhöfer G. Effect of Hyaluronic Acid/Trehalose in Two Different Formulations on Signs and Symptoms in Patients with Moderate to Severe Dry Eye Disease. J Ophthalmol. 2018 Aug 1;2018:4691417. doi: 10.1155/2018/4691417

Chen LH, Xue JF, Zheng ZY, Shuhaidi M, Thu HE, Hussain Z. Hyaluronic acid, an efficient biomacromolecule for treatment of inflammatory skin and joint diseases: A review of recent developments and critical appraisal of preclinical and clinical investigations. Int J Biol Macromol. 2018 Sep;116:572-584. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.05.068.10.

Monheit G, Beer K, Hardas B, Grimes PE, Weichman BM, Lin V, Murphy DK. Safety and Effectiveness of the Hyaluronic Acid Dermal Filler VYC-17.5L for Nasolabial Folds:

Results of a Randomized, Controlled Study. *Dermatol Surg.* 2018 May;44(5):670-678. doi: 10.1097/DSS.0000000000001529. PMID: 29701621

10. Sudha PN, Rose MH. Beneficial effects of hyaluronic acid. *Adv Food Nutr Res.* 2014;72:137-176. doi: 10.1016/B978-0-12-800269-8.00009-9.

11. Funt D1, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Plast Surg Nurs.* 2015 Jan-Mar;35(1):13-32. doi: 10.1097/PSN.0000000000000087.