



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Pericolo, rischio
e rapporto
rischio-beneficio**

BOLOGNA

20-22 Febbraio 2023

www.sitox.org

ESPERIENZE DI UN FABBRICANTE- 1: SVILUPPO DI DISPOSITIVI CON E SENZA FINI MEDICI

IL CASO DEI FILLER CUTANEI

LUCA STUCCHI
Chief Scientific Officer



BMG PHARMA
HI CARE, HELLO LIFE.

A



LE ORIGINI DELLA CHIRURGIA PLASTICA

È in **India** che si fa risalire la pratica della chirurgia estetica: nei testi sacri, i **Veda**, vi sono riferimenti espliciti a tentativi di innesti cutanei per fini ricostruttivi al fine di ricostruire o riparare parzialmente determinate parti del corpo danneggiate a causa dell'usuale pratica indiana della "mutilazione giudiziaria"

Nell'**antica Roma** poi, due dei più grandi medici del tempo, **Galeno** e **Celso**, si interessarono di ricostruzioni a fini estetici, tra cui correzioni del labbro, interventi alle orecchie e al naso.

DAI BARBIERI E MESTIERANTI ALLA PRIMA GUERRA MONDIALE



Dopo la caduta dell'Impero Romano, la pratica chirurgica passò nelle mani di **barbieri** e **mestieranti** che operavano clandestinamente, affidandosi all'esperienza più che ad una conoscenza scientifica.



La chirurgia estetica, insieme alla chirurgia ricostruttiva, rinacque come arte professionale solo dopo la **prima guerra mondiale** in risposta alle emergenze scatenate dalle guerre di trincea, tanto gravi dal punto di vista sociale quanto dal punto di vista chirurgico.



Gustav Neuber



Viktor Czerny

IL 19° SECOLO E IL RIMODELLAMENTO DEI TESSUTO

La rimodellazione dei tessuti molli risale al 19 ° secolo:

1893: Neuber ha asportato i lobuli di grasso dal braccio per la cicatrice facciale

1895: Czerny usò il grasso di un lipoma per introdurlo per la ricostruzione del seno

1890: sviluppo della siringa ipodermica in vetro e argento.

1911: l'ago/siringa ipodermica fu utilizzata per iniettare particelle di grasso asportato per irregolarità post-rinoplastica, con risultati eccellenti



GER SUNY E LA PARAFFINA

Contemporaneamente, è stato scoperto il petrolio, da cui è venuto l'olio minerale. L'olio minerale raffinato produceva paraffina liquida. Gersuny pubblicò il primo uso medico della paraffina con un ago / siringa ipodermica nel 1900 per la creazione di una protesi testicolare in un uomo che aveva avuto un'orchietomia bilaterale a causa della tubercolosi.

Dal 1899 al 1914, la **paraffina** fu usata per **l'aumento del seno**.

I PRIMI EVENTI AVVERSI

John Humphrey Woodbury a New York, NY, che aveva fondato centri di chirurgia estetica a New York, Boston, Filadelfia, Chicago, St. Louis e Washington, DC. Tuttavia, fu coinvolto in molte cause legali e si suicidò nel 1909.



La vittima più importante dell'iniezione di paraffina fu la bella **Gladys Marie Spencer-Churchill**, duchessa di Marlborough.

Ha cercato anche una piccola asimmetria della punta nasale con paraffina. La procedura ha causato gravi deformità al punto che è diventata una reclusa. Morì all'età di 96 anni nel 1977.

Nel 1912, furono riportate **complicazioni dell'iniezione di paraffina**, tra cui, **fistole persistenti drenanti, embolia polmonare, ulcerazione, necrosi, amputazione del seno e morte.**

RICOSTRUTTIVA vs ESTETICA

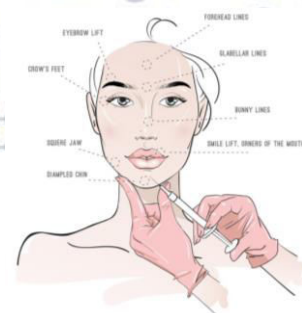
La **chirurgia plastica** è un **ramo** della **chirurgia** che si occupa della **ricostruzione** di diverse tipologie di **tessuti** (cute, sottocute, muscoli) dell'organismo umano e/o della **correzione** di **deformità** a loro carico sia da un punto di vista funzionale che estetico.



La chirurgia plastica comprende al suo interno:

- **Chirurgia ricostruttiva** che si occupa dell'ambito funzionale della ricostruzione dei tessuti e della correzione delle deformità
- **Chirurgia estetica** che si occupa dell'ambito più propriamente estetico della ricostruzione dei tessuti e della correzione delle deformità e, solitamente, si occupa dei casi di minore entità.

RIPRISTINARE LA FUNZIONE DEI TESSUTI NEL MODO PIÙ VICINO POSSIBILE ALLA NORMA



RIEMPITIVI DERMICI

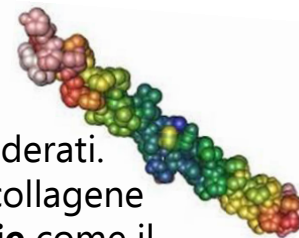


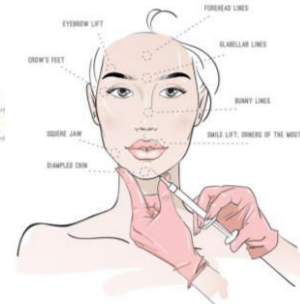
Grasso autologo

Il grasso autologo è il prototipo di una sostanza umana ed è spesso pensato come privo di effetti avversi. Tuttavia, le **iniezioni di grasso hanno anche potenziali effetti negativi** a causa della raccolta del grasso, dell'accumulo di grasso o della tecnica di iniezione.

Collagene

Si pensava che il collagene umano non avesse effetti indesiderati. Tuttavia, si è scoperto che, a parte le reazioni allergiche, il collagene umano può essere associato a **forti reazioni infiammatorie** come il collagene bovino.





RIEMPITIVI DERMICI

Acido ialuronico

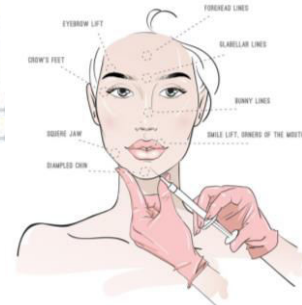
L'HA è un glicosaminoglicano lineare, non ramificato, ad alto peso molecolare, costituito da acido D-glucuronicico alternato e N-acetil-D-glucosamina. In quanto sostanza biologica senza specificità di specie, **dovrebbe**, in linea di principio, **essere tollerata da tutti gli organismi viventi**.

Peridroqualene e Collagene-Polivinilpirrolidone

Questo è stato recentemente proposto come riempitivo per pieghe naso-labiali profonde con una durata di 12-18 mesi. È stato affermato che **non sono stati osservati effetti avversi significativi**.

Policaprolattone

Il policaprolattone-1 (PCL-1) è un filler dermico a base di microsfere PCL sospese in un vettore di gel carbossimetilcellulosa acquosa (CMC) su misura. Il PCL nella CMC è stato ampiamente utilizzato in molti dispositivi medici. È totalmente biodegradabile, non tossico e completamente escreto dall'organismo umano. Gli **effetti avversi non sono stati (ancora) segnalati**.



RIEMPITIVI DERMICI

Biologico, ma non enzimaticamente degradabile dall'uomo

Mannani e derivati dall'alginato, ma presto si rivelarono avere un alto tasso di effetti avversi, in particolare la formazione di granulomi. Meno di sei mesi dopo il lancio, il prodotto è stato **ritirato** dal mercato.

Filler di lunga durata

I filler attualmente utilizzati con un effetto duraturo sono **PLL e idrossilapatite di calcio** (CHA). I **granulomi** sono stati osservati dopo iniezioni di **PLL** e raramente dopo CHA.

Filler permanenti (irreversibili)

Le classi principali comprendono **polimetilmetacrilato, polialchilammide, polidimetilsilossano, olio di silicone** (olio di silicone di grado medico), composto polimerico di silice naturale e ossigeno, gel di copolimero di acidi grassi ed elastina, metacrilato e copolimero 4-G. Alcuni sono **illegali** negli Stati Uniti e nell'Unione Europea, altri sono stati **ritirati dal mercato per diversi anni**. Inducono **granulomi** e altri **gravi effetti avversi**.

EVENTI AVVERSI

Molti effetti avversi non sono specifici per un particolare riempitivo, ma possono essere attribuiti **all'aumento del volume** o a **difetti tecnici** come indicazione errata, **sito** di posizionamento, **ago errato** e **infezione** dovuta a ghiaccio o acqua contaminati.

Le infezioni possono essere meglio differenziate da altri noduli e granulomi mediante scintigrafia leucocitaria radiomarcata. Gli effetti avversi ad **esordio tardivo** sono spesso infiammatori e immunomediato.

Edema, granulomi, reazioni **simil-sarcoidi** e **panniculite** sono i risultati più comunemente visti. Le malattie granulomatose e autoimmuni sistemiche e, ancora meno frequentemente, le reazioni di ipersensibilità acuta sono raramente osservate.

REGOLAMENTO DI ESECUZIONE

DISPOSITIVI MEDICI CON FINALITA' NON MEDICHE

REGOLAMENTO DI ESECUZIONE

PREMESSA

LA 2017/745 RICHIEDE SPECIFICHE COMUNI PER

- gestione del rischio
- valutazione clinica (qualora necessario)

REGOLAMENTO DI ESECUZIONE

GESTIONE DEL RISCHIO

- **Rimozione o mininizzazione**
- **Metodologia Comune** nella gestione
- **Individuazione** rischi specifici
- **Norme armonizzate**

REGOLAMENTO DI ESECUZIONE

ANALISI CLINICA

Deve contenere informazioni:

- pertinenti riguardanti **sicurezza e prestazioni**
- sulla sorveglianza **post vendita**
- sul follow up clinico **post commercializzazione**

IMPORTANTE

Studi su dispositivi Medici **con** fini medici



Studi su dispositivi **senza** fini medici

NON EQUIVALENTI

REGOLAMENTO DI ESECUZIONE

SPECIFICHE COMUNI

DESCRITTE IN 7 ALLEGATI (art.1):

- All. 1: Tutti i prodotti
- All. 2: Lenti a contatto
- ALL. 3: invasivi che modificano l'anatomia
- **ALL. 4: Filler dermici**
- All. 5: distruzione tessuto adiposo
- All. 6: Apparecchiature che emettono radiazioni
- All. 7: Attrezzature per stimolazione cerebrale

DISPOSIZIONI TRANSITORIE

Per permettere il mantenimento in commercio o in caso siano in qualche fase di studio (art. 2)

TERMINE: 22 Giugno 2028

ALLEGATO 1

GESTIONE DEL RISCHIO

Art 2.1

- Pianificazione
- Individuazione
- Valutazione
- Controllo del rischio e del residuo
- Esame della gestione
- Attività successiva alla produzione

ALLEGATO 1

GESTIONE DEL RISCHIO

Art 2.2 Riduzione ed eliminazione del rischio

Art. 2.3 Analogia o Equivalenza (comprovate e documentate)

Art. 2.4 Tracciabilità del pericolo

Art. 2.5 Categorie da escludere all'utilizzo

Art. 2.6 Monitoraggio

ALLEGATO 1

GESTIONE DEL RISCHIO: PIANIFICAZIONE

Deve descrivere (art. 3):

- Il dispositivo
- Le attività da svolgere
- Fasi del ciclo di vita
- Responsabilità
- Criteri di accettabilità
- Criteri per la raccolta delle informazioni

Giustificazione dell'accettabilità del rischio (art. 3.3)

ALLEGATO 1

GESTIONE DEL RISCHIO: DOCUMENTI

- Descrizione del dispositivo (art. 4.1)
- Caratteristiche **quali/quantitative** che impattano sulla sicurezza
- Pericoli prevedibili in caso di **uso consono** e **l'uso scorretto** ragionevolmente plausibile
- Situazioni di pericolo prevedibili
- Descrizioni che possano definire la gravità e la probabilità
- Conseguenze

- Descrizione Uso e Utilizzatore (artt. 4.2 e 4.3)

Principio «Worst case» (art. 4.5)

ALLEGATO 1

VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Il rischio deve essere **ACCETTABILE** (art. 5.1) altrimenti deve essere **CONTROLLATO** (art. 5.2)

VALUTAZIONE DEL RISCHIO RESIDUO

Elenchi (art. 6.1):

- Misure di controllo
- Rischi residui
- Accettabilità rischio globale
- Categorie delle misure di controllo (art. 6.2)
 - sicurezza intrinseca garantita dalla **progettazione**
 - sicurezza intrinseca garantita della **fabbricazione**
 - misure di protezione **durante la fabbricazione**
 - **informazioni** di sicurezza

ALLEGATO 1

ESAME DELLA GESTIONE DEL RISCHIO

(art. 7.1)

La GESTIONE conforme alla PROGETTAZIONE

- **Massima** riduzione possibile
- **Dimostrare** che il piano è attuato

ALLEGATO 1

ATTIVITÀ PRODUZIONE E POSTPRODUZIONE

Documenti (art. 8):

- Sistema di raccolta
- Fonti pubbliche disponibili
- Impatto dell'informazione sulla gestione
- Dati **clinici**
 - post vendita
 - follow up
- Valutazione **impatto dei pericoli**
 - già individuati
 - non più accettabili
 - rischio residuo **non più**

accettabile

- Aggiornamento

ALLEGATO 1

INFORMAZIONI DI SICUREZZA

(art. 9)

- **Comprensibile** in funzione dell'utilizzatore
- Se per **professionisti o libero**
- **Senza asserzione di benefici clinici**

ETICHETTA

- Uso non medico

Se possibile:

- **categorie** di utilizzo
- **prestazione** prevista
- **rischi**

ALLEGATO 1

INFORMAZIONI DI SICUREZZA

USO

- **categorie** di utilizzo
- **prestazione** prevista
- **Rischi e rischio residuo**
- **Vita attesa, riassorbimento e follow up**
- Norme **armonizzate** applicate

ALLEGATO 4

RISCHI SPECIFICI(ART.3)

- Caratteristiche **chimiche** e **fisiche**
- Sicurezza **materie prime**
- Sicurezza del **prodotto finale**
- Tempo di **riassorbimento** e **metabolizzazione**
- Aspetti **microbiologici**
- **Sede**
- Fattori **specifici** inerenti il **paziente**
- Rischio in caso di **anestetici locali**
- **Rimozione** in caso di non riassorbibili
- **Uso** (iniezione, parametri fisici, ecc.)

DA **ANALIZZARE, ELIMINARE O RIDURRE**

ALLEGATO 4

RISCHI SPECIFICI(ART.3.2)

- Contaminazione **biologica**
- **Detriti** di fabbricazione
- Pericoli in caso di **errori**
- **Migrazione**
- **Visibilità** attraverso la pelle
- **Gonfiore, edema, fastidio, sieroma, granuloma** ecc.
- Risposta **allergica**
- **Cecità**
- **necrosi**

DA **ANALIZZARE, ELIMINARE O RIDURRE**

ALLEGATO 4

RISCHI SPECIFICI

Inoltre, come misura di controllo specifico:

- misura di controllo della **sterilità**, non **pirogenicità** e **monouso**
- Dati **clinici**
- Attività di **formazione** sull'uso
- Sostanze All. **1 punto 10.4.1.** lett. A) e b) del 2017/745

ALLEGATO 4

ETICHETTA

Art. 5

- Uso **professionale**
- **Non a minori**

ALLEGATO 4

USO

- Professionale
- Non su minori
- Modo di utilizzo corretto
- Effetti collaterali
- Modalità di ripetizione
- Elenco componenti
- Raccomandazioni
- Fornire all'utilizzatore le istruzioni d'uso

ISTRUZIONI D'USO

In lingua comprensibile:

- informazioni all. 1 lett. da a) a e)
- rischi residui ed effetti collaterali
- come segnalare effetti collaterali
- controindicazioni
- eventuale dichiarazione di formazione all'utilizzatore

PROGETTAZIONE

1. Valutazione del **funzionale**
2. **Processo di produzione** del funzionale
3. Valutazione del **formulato**
4. **Studi**

VALUTAZIONE DEL FUNZIONALE

- Caratterizzazione **chimica, fisica e biologica**
- Destino **fisiologico**
- **Caratteristiche e vantaggi**

PROCESSO DI PRODUZIONE DEL FUNZIONALE

- Valutazione rischio relativo alla **chimica**
- **Sottoprodotti & byproducts**
- **Validazione** del processo di **sintesi**
- **Validazione** metodi **analitici**
- Caratterizzazione **biologica**
- Verifica **funzionale** di efficacia

VALUTAZIONE DEL FORMULATO

- Caratterizzazione **chimica fisica biologica**
- **Validazione** del processo di **sintesi**
- **Validazione** metodi **analitici**
- **Verifica** funzionale di **efficacia**

STUDI DA CONDURRE

- Analisi del rischio valutando i precedenti punti
- Studi di biocompatibilità
- Studi clinici

DOCUMENTARE E DIMOSTRARE

USO DI DERIVATI DEL LIPOATO CON APPLICAZIONE INIETTABILE

BMG Pharma's HYALUROMIMETHIC® Technology Platform Beyond All Boundaries



SITOX

21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

www.sitox.org

BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio



BMG PHARMA

HI CARE, HELLO LIFE.

Dal 2011, specializzata nello sviluppo, registrazione e commercializzazione attraverso partnership di dispositivi medici

Esperti nello sviluppo di biomateriali per uso estetico e medicale

We Make It Happen



www.sitox.org

HYALUROMIMETHIC®

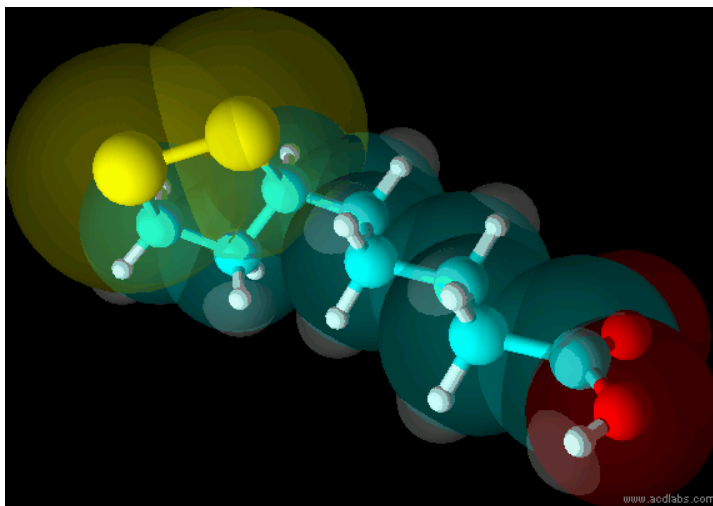
La tecnologia a base di acido ialuronato "RI-Combinato"

Hyaluromimethic® è una piattaforma tecnologica con cui è possibile sviluppare famiglie di prodotti modulando:

- **Il grado di modifica chimica a livello delle funzioni ossidriliche**
- **Il peso molecolare dello ialuronico**
- **La molecola funzionale**

ACIDO LIPOICO

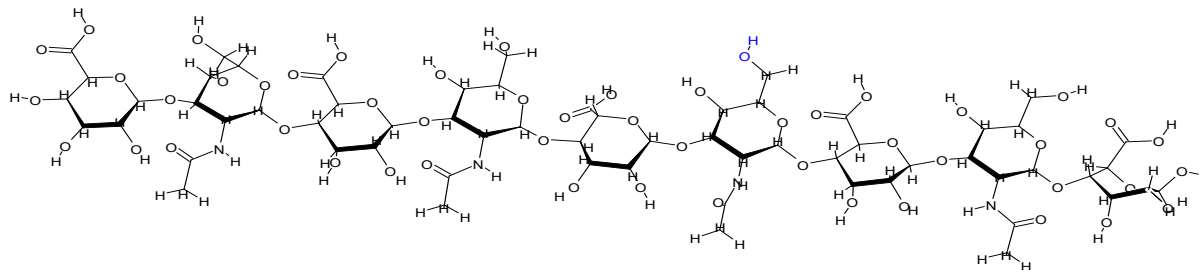
Una molecola «pleiotropica»



- **Forte antiossidante** grazie alla coppia disulfidrica/tiolica (ALA/DHLA)
- **Chelante** per I metalli di transizione
- **Attività adiuvante** in diversi processi biologici
- Effetti benefici collegati a **stress ossidativo e ageing**

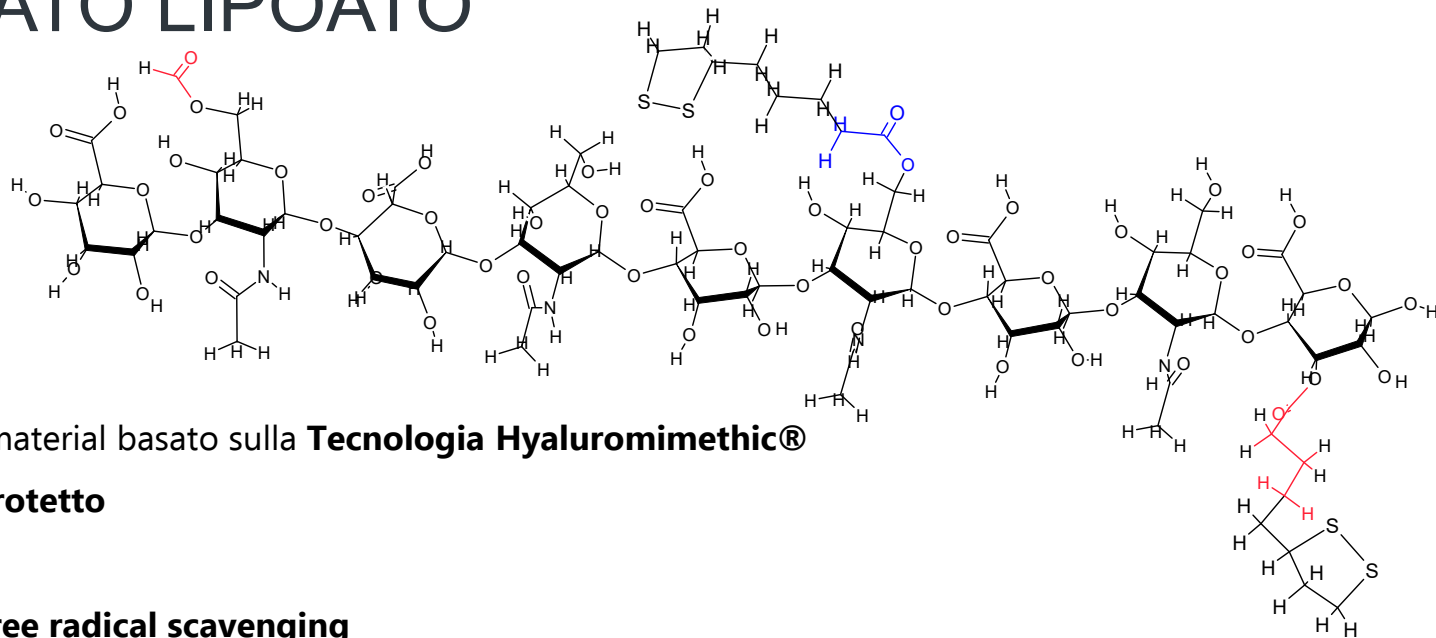
ACIDO IALURONICO

Il biopolimero «R-Evoluzionario»



- L'acido ialuronico (HA) è ubiquitario in tutte le forme viventi, dai batteri ai mammiferi, ed è coinvolto in **numerosi processi biologici**
- HA è ampiamente utilizzato grazie alla sua **biocompatibilità e alla sua attività biologica**
- Filler iniettabili a base di HA sono **I più popolari, non-permanenti**, in trattamenti estetici del viso.

IL DERIVATO LIPOATO



Biocompatibile biomaterial basato sulla **Tecnologia Hyaluromimetic®**

intellettualmente protetto

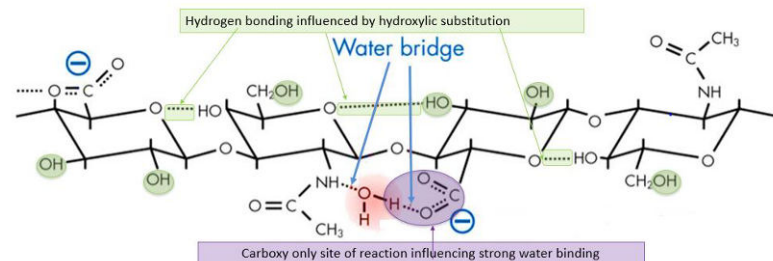
- **anfifilico**
- **Con attività di free radical scavenging**
- **Stabilizzato verso la degradazione enzimatica e radicalica**

IL DERIVATO LIPOATO

Progettazione: il vantaggio tecnologico

LA SOSTITUZIONE NUCLEOFILA A LIVELLO DELLE FUNZIONI OSSIDRILICHE PERMETTE DI OTTENERE PROPRIETA' CHIMICHE, FISICHE E BIOLOGICHE INNOVATIVE.

- Cineticamente **regioselettiva**;
- Permette **interazioni di non legame**;
- Non modifica la funzione **carbossilica**

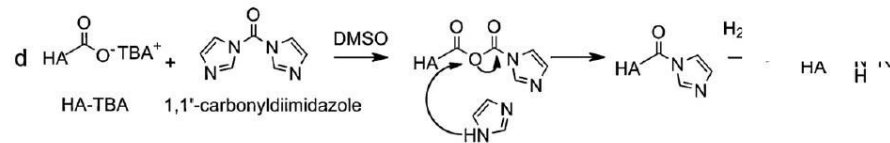
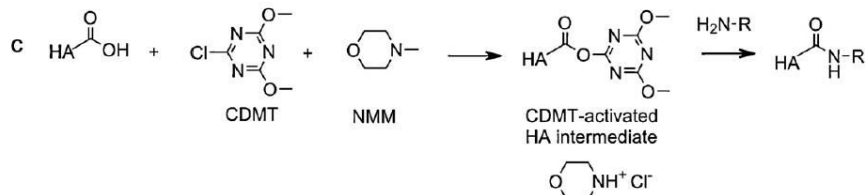
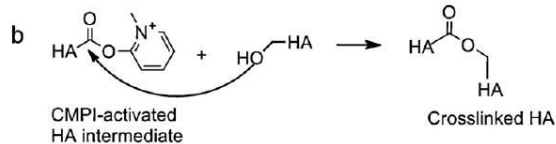
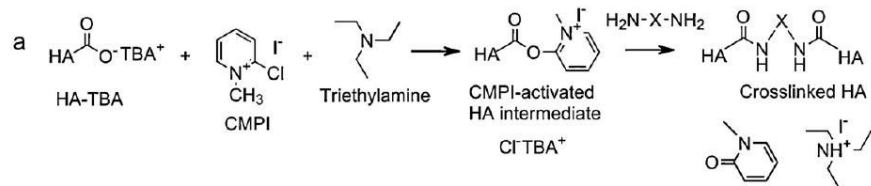




VALUTAZIONE SICUREZZA MATERIA PRIMA

IL DERIVATO LIPOATO

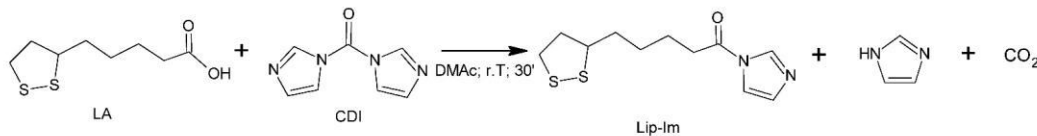
Progettazione: il processo di sintesi e suoi vantaggi – stato dell'arte



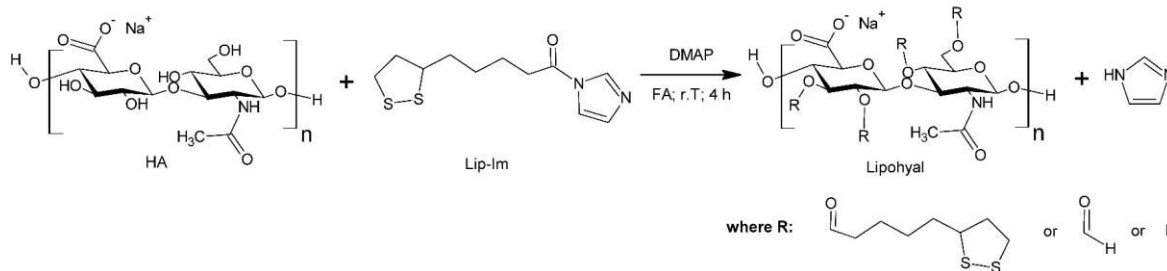
IL DERIVATO LIPOATO

Progettazione: il processo di sintesi e sua validazione

Scheme 1

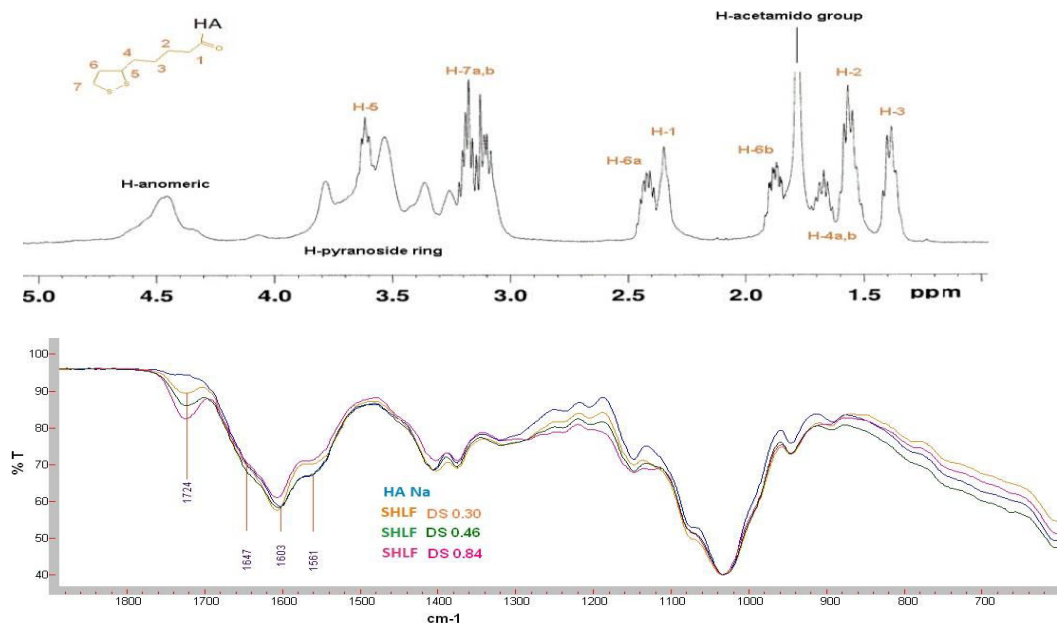


Scheme 2



IL DERIVATO LIPOATO

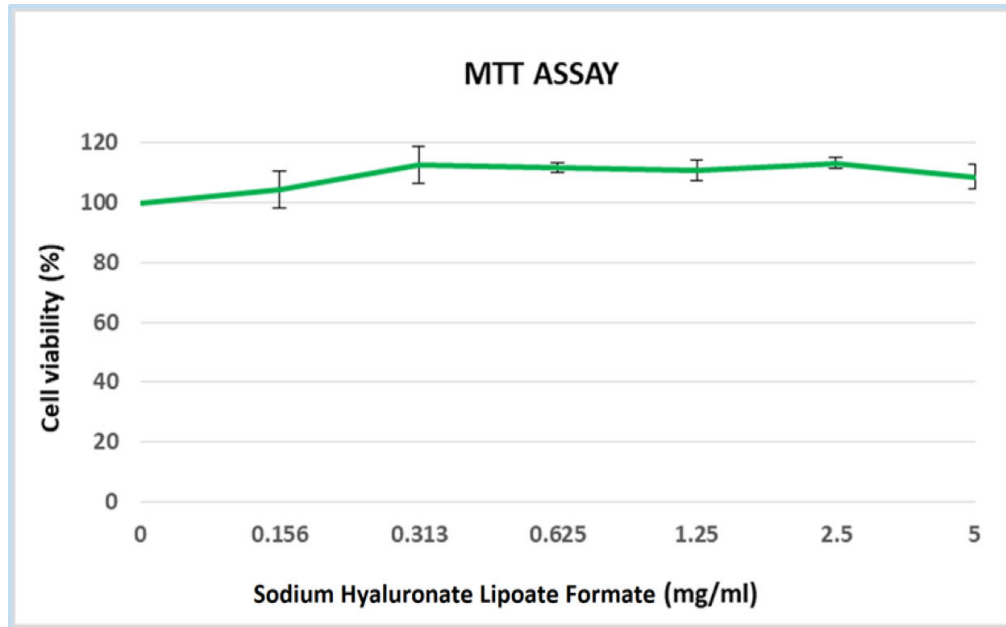
Progettazione: la caratterizzazione chimica



- Interazione covalente con il polimero
- Assenza di degradazione
- modulabilità

IL DERIVATO LIPOATO

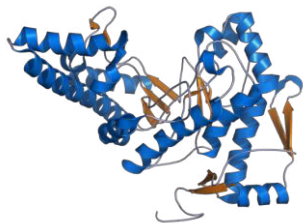
Progettazione: la caratterizzazione di sicurezza



- SU FIBROBLASTI UMANI
- NO CITOTOSSICITA'

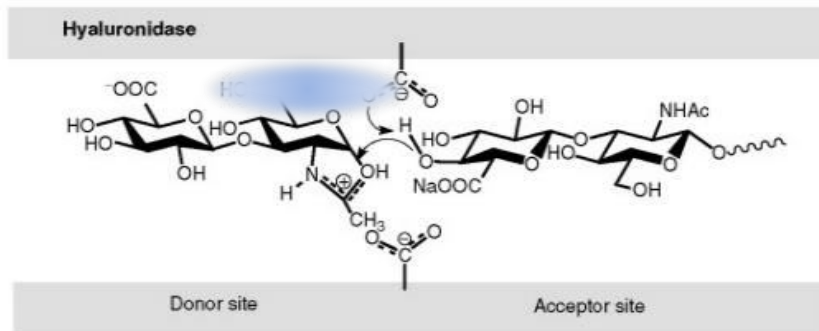
IL DERIVATO LIPOATO

Progettazione: il vantaggio tecnologico – La stabilizzazione



La Ialuronidasi è una **endoglicosidasi** che idrolizza la catena polimerica dell'acido ialuronico attraverso la rottura dei **legami glicosidici**.

Il residuo lipolato crea un **ingombro sterico** che **riduce la velocità** di degradazione enzimatica.

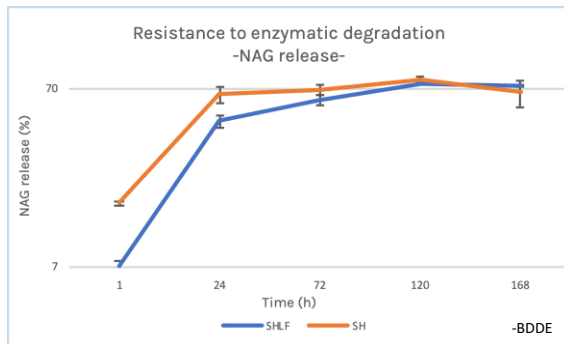


VERIFICA DELLA RESISTENZA ENZIMATICA

Caratterizzazione biologica

METODI

- Si è confrontato un derivato commerciale di Crosslinked Sodium Hyaluronate (**SH-BDDE**) e il derivato lipoato (**SHLF**) in un esperimento di degradazione enzimatica con ialuronidasi bovina
- Si è misurata la liberazione di the N-acetilglucosammina (NAG).



CONCLUSIONI

Nonostante un contenuto inferiore del 25%, **SHLF è più resistente alla degradazione**

1. **Il tempo per raggiungere la metà del massimo di liberazione di NAG è 3 volte maggiore** (20,87 ore invece di 6,12).
2. **Il tempo necessario per liberare il 50% del NAG è 50% maggiore** for SHLF (31,5 hours instead of 19,59).
3. **La pendenza della curva**, rappresentata dalla % per ora di degradazione polimerica, **è 3 volte minore** (1,99 hours vs 6,18).

IL DERIVATO LIPOATO

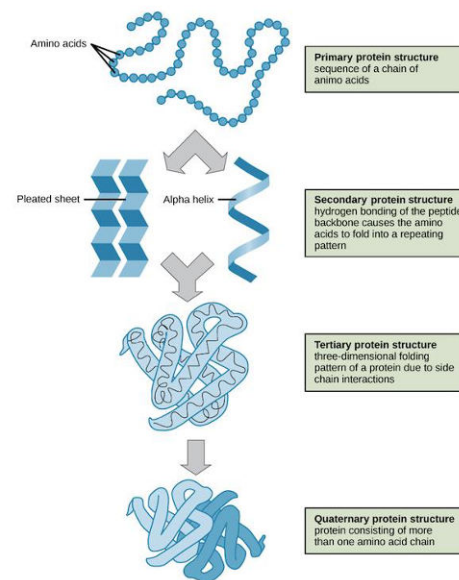
Progettazione: il vantaggio tecnologico – Il folding di non legame

Il derivato lipoato



- La presenza di residui lipoato porta alla loro **organizzazione** grazie alla spontanea **interazione tra specie idrofobiche** dovuta **all'effetto idrofobico**
- Meccanismo analogo alla formazione della struttura **terziaria** e **quaternaria** delle proteine (**Kautzmann law**).

Le proteine

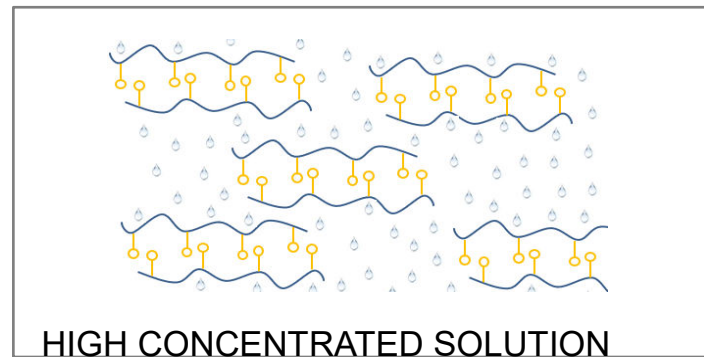
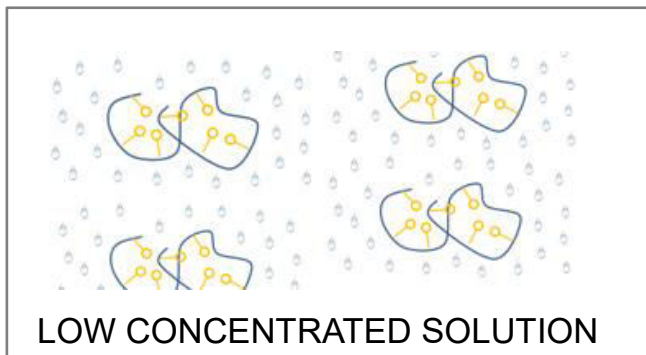


IL DERIVATO LIPOATO COMPLESSO CON ZINCO GLUCONATO

Comportamento in soluzione

In **soluzione isotonica a pH fisiologico**

- **A bassa concentrazione:** sono favorite **interazioni intramolecolari**
- **Ad alta concentrazione:** sono favorite **interazioni intermolecolari**



LA REOLOGIA FUNZIONE DELLA CONCENTRAZIONE

Caratterizzazione prestazione reologica



0,1%

- **Microgel disperso**
- **Bassa elasticità**



1%

- **Hydrogel**
- **Monofasico**
- **Elastico**



0,5%

- **Hydrogel debole**
- **Monofasico**
- **Viscoso**



2,2%

- **hydrogel**
- **Monofasico**
- **Molto elastico**



VALUTAZIONE PRECLINICA

STUDI DI BIOCOMPATIBILITA'

Secondo UNIISO 10993

SU PROCESSO DI FORMULAZIONE VALIDATO

- Studi di extractables
- In acuto
 - Citotossicità
 - Irritazione subcutanea
 - Irritazione dermica
 - sensitizzazione
- cronici
 - Studi di impianto long term



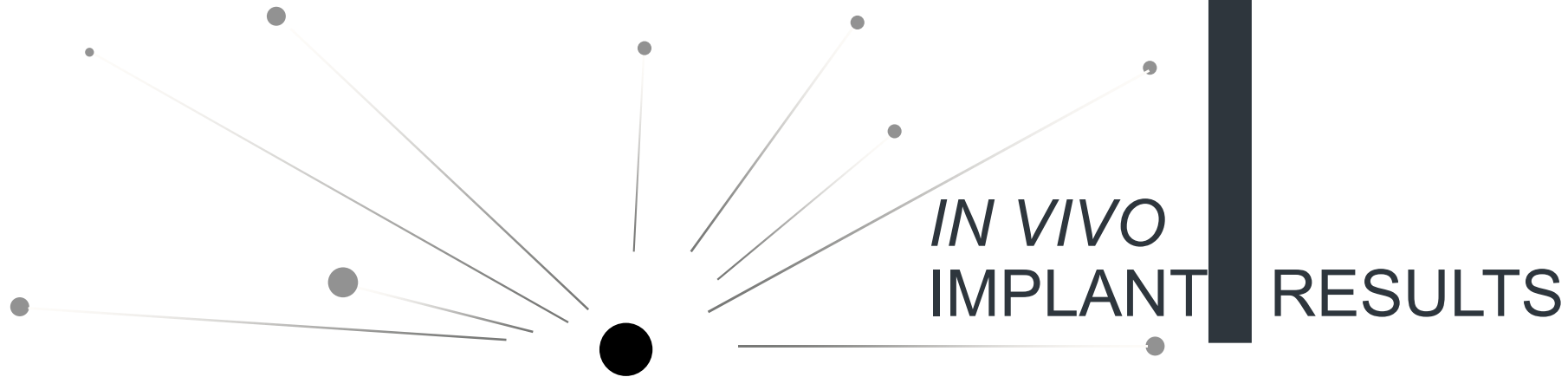
21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

www.sitox.org

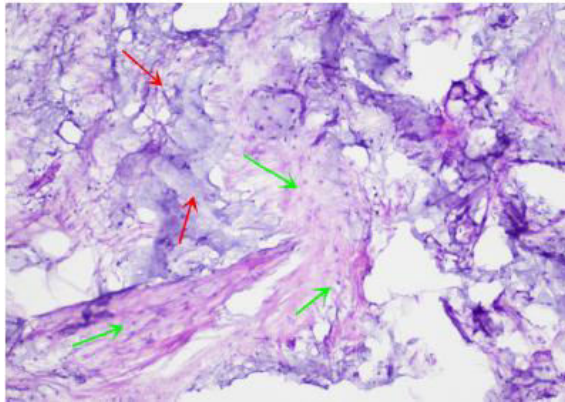
BOLOGNA 20-22 Febbraio 2023

Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio



www.sitox.org

DERIVATO DEL LIPOATE (2,2%) ISTOLOGIA



I risultati a 8 settimane:

- Incapsulazione iniziale con moderata fibroplasia interstiziale

Red arrow = Test substance

Green arrow = Fibroplasia

STUDI DA CONDURRE

- Studi Clinici
- Sottomissione per registrazione **DM classe 3**

POTENZIALI APPLICAZIONI

CARATTERISTICHE

- Interazioni idrofobiche
- Assenza di reticolanti (BDDE, divinilsolfone)
- Biocompatibile

VANTAGGI IN APPLICAZIONI INIETTABILI:

- Formulazioni monofasiche viscoelastiche senza reticolanti
- Profilo ottimale in termini di sicurezza
- Completamente biocompatibile con elementi endogeni
- Peculiare modulo elastico

GRAZIE PER LA VOSTRA ATTENZIONE



BMG PHARMA

HI CARE, HELLO LIFE.

BMGPHARMA.COM

CONTATTI:

info@bmgpharma.com

luca.stucchi@bmgpharma.com