

LEXICON

Volume XX

VEVY EUROPE

Nr 1 June 2005

HISTORY AND UP-DATE ON THE ACTIVE PRINCIPLE WHICH CHANGED THE FORMULATION METHOD OF CELLULITE LESION TREATMENT PRODUCTS

Iodotrat was developed in 1978 because of the need for a truly effective and harmless active principle to prevent and treat local hydrolipodystrophy. Research was almost immediately geared towards iodinated molecules. The first obstacle we encountered was that the use of elementary iodine was not allowed in cosmetic products on the grounds that iodine in complex compounds (PVP, cetyl,) releases elementary iodine, and due to evidence that inorganic iodine and its salts (K e Na) strongly irritate cells. Therefore, researchers decided to produce an organic iodinated compound, namely an amine, that would ensure the greatest stability under all conditions. It is worth describing the approach that led to the development of this active principle. Local hydrolipodystrophy, commonly called "cellulitis", is the consequence of poor lipid metabolism, which involves genetic predisposition and life style errors. It is a dysmorphism that is supported and amplified by female hormones, which favor water retention, especially in declivous zones where muscles are often less used and fat can therefore build-up more easily. Such dysmorphism is characterized by hardening of the adipic lobules, which are mainly located in the buttocks and behind the thighs. These areas are more subject to compression due to the frequent sitting position. Female adipose lobules are rectangular and are larger than male adipose lobules, furthermore, their septa are at right angles to the surface. Therefore, when the connective tissue is weakened by the circulating estrogen, the lobules press up against the dermis and the skin takes on an uneven appearance. Some factors, called "life style errors", that quicken the acquired trend include:

- significant hormonal variations (during pregnancy or when taking contraceptives, the oestrogen and progesterone levels influence the amount of fat that is absorbed/released by the body);
- continuous intake of nicotine (which is known to be an arterioconstrictor);
- poor/bad nutrition (many substances, such as fried foods, alcohol, caffeine, and sugar strongly irritate the liver, and affect the venous system);
- insufficient intake of liquids (namely water which would help local detoxification);
- insufficient physical aerobic activity (insufficient lymph and blood circulation impairs tissue exchange and causes poor tissue oxygenation);
- excessive exposure to the sun (this causes vein wall dilatation and reduces vein elasticity, thus increasing permeability and causing transudation and hence, local imbalance).

Mastocytes are relatively large cells that characterize the connective tissue of many mammals. They contain the usual organelles that are typically found in metabolically active cells, including the organelles that are assigned to protein biosynthesis. They also include subspherical cytoplasmic granules that have a high intergranular heparin content, sulphurated proteoglycan and other vasoactive substances, such as histamine and serotonin. In man, mast cells share some of the functional characteristics of basophilic granulocytes, and can also synthesize other anaphylaxis-correlated substances. These substances are released when an immune reaction occurs, and involve particular globulins related to specific membrane receptors. The vessels located in the adipose tissue are always surrounded by a variable number of mast cells. In healthy tissue, the tight network of blood vessels and of the lymphatic system provide the fat with the nourishment and oxygen it needs, thus ensuring adequate elimination of the toxins. In normal conditions, the

International information on dermo-pharmaceutics cosmetics and toiletries

Publisher: VEVY EUROPE, via Semeria 16^A, 16131 Genova, Italy. **Managing Editor:** Giorgio Rialdi. **Deputy Editor:** Raffaele Rialdi. **Editorial and Advisory Boards:** Skin Applied Sciences Associates (SASA); **Copyright** © 1984-2005 by Vevy Europe Sp.A. All rights reserved. Texts are original and registered; no part may be reproduced in any manner or by any



means without written permission from the publisher. **Mailing:** registered for delivery by post, free of charge to branch specialists. **Circulation:** 12'900 copies. **Document Type:** Trade/Scholarly Publication. Printed in Italy. Publication legally protected by the Literary, Artistic and Scientific bureau of the Italian Presidential Council of Ministers.



Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana

Printed by Tormena Editore 1948 SpA — Genova, Italy

granules in the mast cells, which are made up of vasoactive substances, move towards the edges of the cell so that their membranes merge with the plasmalemma, and then the contents are expelled. In unhealthy tissue, blood and lymphatic microcirculation are strongly slowed down, and may even be interrupted because the capillary system of the dermis stagnates, leading to important modifications in the subcutaneous fat tissue and in the surrounding collagen fibre matrix. In cellulitic lesion, the vessels appear asphyxiated due to their sclerotic reaction. Furthermore, the number of mastocytes decreases and they contain fewer granules, thus showing a reduction in their main activity. All this leads to abnormal fat accumulation in the subcutaneous layer. Since eliminating toxins is now impossible, the lipocytes begin to swell. They are soon covered in a stiff, compact layer of collagen and become nodule-like. They are now no longer fit to enter the degradation cycle which should transform them and thus produce energy. These conditions are further worsened by the fact that the connective tissue containing the adipose lobules thickens and contracts, thereby creating actual anchorage points, which further highlight the hollows of the skin. By acting on the lipometabolism in a timely way, its functions can be restored as closely as possible to normal levels. Stimulating the mastocyte function promotes degranulation, i.e., the release of vasoactive substances which are indispensable mediators for activating the circulatory system. Iodotrat promotes mast cell stimulation, which is mediated by the beta-receptors of the membrane. In particular, the cells are activated by the interference with the membrane polarity, which facilitates the opening of calcium channels. This activates 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase at the adipocyte level. This is an enzymatic action which is part of the fatty acid degradation process that provides energy at the end of this cycle. These effects have never been observed with other organic iodated molecules. It was also seen that the number of mast cells and the quantity of granules increased in the presence of Iodotrat. Furthermore, inflammatory lymphocyte infiltration decreased significantly and the interstitial oedema progressively regressed. Moreover, an objective cutaneous improvement in both the appearance of the treated area and at palpation was observed during clinical tests. The amount of iodine that is absorbed with each daily application of an O/W emulsion containing recommended levels of Iodotrat (0.6% - 0.8%) suffices to produce the desired effect, without altering physiologic blood levels. These experiments were carried out by testing various doses, and they showed that even much higher doses did not improve the results. We also observed that the useful concentration rate remains unaltered per time and surface unit, most likely due to both better drainage of the circulation

system and to saturation of the enzymatic systems. The safe and proper use of Iodotrat requires some comments on its specific characteristics. First of all, it is a water soluble, low molecular weight (293.5 Dalton) molecule that is purified by double crystallization, and therefore completely without free-iodine. This guarantees that when it is properly spread, it will penetrate through the horny layer. This product is extremely easy to use because it is very stable, even when exposed to high temperatures (80-100°C), to the sun, and to artificial UV rays. When used at the recommended dose, the solution has a eudermal (5.5) pH value. It must be stressed that there is no hemolytic action, as occurs with escin, and no muscle relaxing action, as is the case with xanthine derivatives, theophylline, theobromine, caffeine and aminophylline. Furthermore, there are no potential allergic reactions, as has been observed with proteases. Lastly, Iodotrat has been subjected to a very strict toxicological protocol, which guarantees maximum safety:

- acute oral and intraperitoneal toxicity
- sub acute toxicity [15 wks]
- chronic toxicity [6 months]
- irritation of the eyes
- acute and sub acute irritation of the skin
- embriotoxic and teratogen activity
- carcinogen activity
- cutis sensitization activity [Magnusson e Kligman]
- cutis sensitization activity in man [Quisno]

Many formulations may be suggested. (See formulas #1, #2 and #3).

Both Zedomine and Zedomine-2 are Iodotrat synergists. They are compounds of essential oils that can activate microcirculation and facilitate both drainage of the lymphatic system and tissue exchange. Formula # 3, which is the most elaborate of the three proposals, has been thoroughly studied in order to provide the best guarantee regarding the use of Iodotrat and to check the stability of the active principle once it has been added to the end product. Some samples were tested in the dark for sixty days, others under direct sunlight, some at -5°C, at +40°C and at +55°C (which is an extremely severe test), and no organoleptic or chemo-physical variations were observed. After eighteen months of checking, we found no significant variations in pH measurements. Analytical centrifuge testing, which lasted the same length of time, also revealed no signs of syneresis. Thermal-viscosity trend was measured four times during this eighteen month period, at the temperature values that the end product would normally be used at, and the data were almost overlapping. The product was finally acknowledged as a "safe active" after a search had been carried out for the possible, but undesirable presence of free elementary iodine in both the pure active principle and in the end product. All the test substances were placed in a boiling water bath for ten minutes and then

analyzed according to the starch method, which is known to be highly sensitive. The absolute absence of free iodine was definitively proved on the samples of all the batches that were tested, including those produced twenty years earlier.

➤ Storia ed attualità dell'attivo che ha cambiato l'approccio alla formulazione dei prodotti destinati al trattamento della lesione cellulitica

Lo Iodotrat nasce nel 1978 con l'esigenza, allora come oggi, di realizzare un principio attivo all'avanguardia, veramente efficace ed innocuo, per la prevenzione ed il trattamento dell'idrolipodistrofia distrettuale.

Le ricerche si sono indirizzate quasi da subito verso molecole iodate. I primi ostacoli si sono incontrati con la proibizione all'impiego dello iodio elementare nei prodotti cosmetici, nell'assunto che lo iodio complessato (PVP, cetile,..) ceda iodio elementare e nell'evidenza che lo iodio inorganico ed i suoi sali (K e Na) siano fortemente irritanti. Si è così deciso per la realizzazione di un composto iodato organico, nella fattispecie un'ammina, che offrisse le più ampie garanzie di stabilità in tutte le condizioni. Vale la pena di ripercorrere il percorso che ha portato alla realizzazione di questo attivo. L'idrolipodistrofia distrettuale, comunemente detta "cellulite", è la conseguenza di un difettoso metabolismo lipidico, in cui s'intrecciano fattori di predisposizione genetica ed errori di conduzione. Si tratta di una dismorfia, sostenuta ed amplificata dagli ormoni femminili che favoriscono la ritenzione idrica, più spiccata nelle zone declivi dove spesso il muscolo è meno sollecitato è quindi più facilitata la deposizione dei grassi. Essa è caratterizzata dall'indurimento dei lobuli adiposi, localizzato prevalentemente nelle aree glutee e nella zona posteriore della coscia, più facilmente soggette a compressione per la frequente posizione seduta. I lobuli del tessuto adiposo femminile sono di forma rettangolare e sono più grandi rispetto a quelli del tessuto adiposo maschile, e i loro setti sono orientati verticalmente verso la superficie; pertanto, quando la fascia di tessuto connettivo è indebolita dagli estrogeni e i lobuli spingono sul derma, la superficie della pelle assume un aspetto dissestato.

Vi sono fattori, chiamati "errori di conduzione", che precipitano l'inclinazione acquisita:

- variazioni ormonali significative (in gravidanza o durante l'uso di contraccettivi i livelli di estrogeni e progesterone influenzano la quantità di grassi che il corpo incamera e rilascia);
- apporto continuativo di nicotina (sostanza notoriamente arteriolo-costrittiva);
- alimentazione errata (molte sostanze possiedono uno spiccato potere irritante epatico con risentimento venoso, come gli alimenti fritti, l'alcool, la caffeina, lo zucchero);
- scarsa assunzione di liquidi (nella fattispecie acqua che favorirebbe la disintossicazione locale);
- scarsa attività fisica di tipo aerobico (l'insufficiente circolazione linfatica e sanguigna portano a scarsi scambi tissutali e ad una limitata ossigenazione dei tessuti);
- esagerata esposizione ai raggi solari (la conseguente dilatazione della parete venosa e quindi riduzione della sua elasticità, aumentano la permeabilità e la fuoriuscita di trasudato con scompaginamento zo-

nale).

I mastociti sono cellule relativamente voluminose, tipiche del tessuto connettivo di numerosi mammiferi. Essi contengono il consueto corredo di organuli proprio delle cellule metabolicamente attive, fra cui quelli deputati alla biosintesi proteica, oltre ad un carico di granuli subsferici citoplasmatici ad elevata concentrazione intragranulare di eparina, un proteoglicano solforato, e di altre sostanze vasoattive come l'istamina e la serotonina. I mastociti, che nell'uomo condividono alcune caratteristiche funzionali dei granulociti basofili, sono in grado di sintetizzare anche altre sostanze correlate al meccanismo dell'anafilassi. La liberazione di tali prodotti avviene nel contesto di una reazione immunitaria e coinvolge particolari globuline connesse a specifici recettori di membrana. I vasi situati nel tessuto adiposo presentano sempre nelle loro vicinanze un numero più o meno variabile di mastociti. Nel tessuto sano, le fitte reti di vasi sanguigni e linfatici forniscono il tessuto adiposo con il necessario apporto nutritivo e di ossigeno, permettendo così l'eliminazione delle scorie, ormai tossiche per il tessuto stesso. In condizioni di normalità i granuli contenuti nei mastociti, costituiti come abbiamo visto da sostanze vasoattive, si spostano verso la periferia della cellula; quindi la loro membrana si fonde con il plasmalemma con conseguente estrusione del contenuto. Nel tessuto non sano, i microcircoli ematico e linfatico sono fortemente rallentati, se non interrotti, per la costrizione della rete capillare del derma, con modificazioni importanti nel tessuto adiposo sottocutaneo e nella circostante matrice di fibre collagene. Nella lesione cellulitica, i vasi si presentano asfittici per reazione vasosclerotica, e i mastociti si riducono di numero e sono meno ricchi in granuli rivelando così una riduzione della loro principale attività. In questo modo, si verifica un abnorme accumulo di grasso nello strato sottocutaneo. L'impossibilità di eliminare le tossine provoca la tumefazione delle cellule adipose che vengono in seguito circondate da uno strato di collagene troppo rigido e compatto fino a conferire loro una consistenza nodulare, divenendo così inadatte ad entrare nel ciclo di degradazione che le dovrebbe trasformare con il fine di produrre energia. Peggiorando queste condizioni, i setti di tessuto connettivo contenenti i lobuli adiposi si inspessiscono e si contraggono a tal punto da creare dei veri e propri punti di ancoraggio che accentuano le infossature della pelle. Intervendendo per tempo sul metabolismo lipidico è possibile riportare le sue funzioni ad una condizione il più prossima possibile a quella di normalità. La stimolazione della funzione dei mastociti promuove la degranolazione, ossia permette il rilascio delle sostanze vasoattive, le quali sono mediatori indispensabili all'attivazione circolatoria. Iodotrat promuove la stimolazione dei mastociti che è mediata da beta-recettori di membrana; nello specifico, la loro attivazione avviene attraverso un'interferenza con la polarità di membrana che favorisce l'apertura dei canali del calcio. Viene così attivata la 3-Idrossiacil CoA Deidrogenasi a livello dell'adipocita, attività enzimatica appartenente alla via di degradazione degli acidi grassi i quali, al termine di questo ciclo, forniscono energia. Tali effetti non si sono riscontrati con altre molecole iodate organiche. È stato anche notato che in presenza di Iodotrat il numero di mastociti e la ricchezza in granuli aumentano; inoltre, si apprezza la significativa riduzione dell'infiltrazione linfocitaria infiammatoria con regressione graduale dell'edema interstiziale, in accordo con il miglioramento cutaneo oggettivo in termini di aspetto

della zona trattata ed alla palpazione, osservati nel test clinico. La quantità di iodio assorbita per applicazione di una emulsione O/W contenente Iodotrat ai livelli d'uso suggeriti (0.6% - 0.8%), applicata quotidianamente produce l'effetto primario desiderato, senza alterarne i livelli ematici fisiologici. Le sperimentazioni sono state compiute a dosaggi diversi ed hanno evidenziato che valori anche di molto superiori non migliorano il risultato. Si è anche osservato che la concentrazione utile resta immutata per unità di tempo e di superficie, presumibilmente per l'incremento del drenaggio circolatorio e per la saturazione dei sistemi enzimatici. Per un corretto e sereno impiego di Iodotrat è indispensabile entrare nel merito delle sue specifiche applicative. Innanzitutto si tratta di una molecola idrosolubile, purificata per doppia cristallizzazione e quindi completamente esente da iodio libero, di basso peso molecolare (293.5 Dalton), il che garantisce, opportunamente veicolata, la sua penetrazione attraverso lo strato corneo. Il suo impiego è estremamente agevole in quanto altamente stabile sia ad elevate temperature (80-100°C), sia alla luce solare ed alle radiazioni UV artificiali. Inoltre, la sua soluzione alle dosi di impiego possiede un pH eudermico (5.5). È importante sottolineare che non presenta azione emolitica come l'escina, né azione miolitica, come possono avere i derivati xantini, la teofillina, la teobromina, la caffeina e l'aminofillina, né è potenzialmente allergizzante come nel caso delle proteasi. Infine, Iodotrat possiede un protocollo tossicologico di tutto rispetto che ne porta la tranquillità d'impiego ai massimi livelli:

- tossicità acuta orale ed intraperitoneale
- tossicità subacuta [15 wk]
- tossicità cronica [6 mesi]
- attività irritante oculare
- attività irritante cutanea acuta e subacuta
- attività embriotossica e teratogena
- attività cancerogena
- attività sensibilizzante cutanea [Magnusson e Kligman]
- attività sensibilizzante cutanea nell'uomo [Quisno]

Svariati possono essere i suggerimenti formulativi. (vedi formula #1, #2 e #3)

Sinergizzanti dello Iodotrat sono i prodotti Zedomine e Zedomine-2, compound di oli essenziali in grado di attivare il microcircolo e facilitare il drenaggio linfatico e gli scambi tissutali. A maggiore garanzia per l'impiego di Iodotrat si è proceduto a studiare la formulazione # 3, la più articolata fra le tre proposte, con lo scopo di verificare la stabilità del principio attivo quando già inserito in un prodotto finito. Campioni di prodotto sono stati posti per oltre sessanta giorni al buio, alla luce solare diretta, a -5°C, a +40°C ed a +55°C (prova, quest'ultima, molto severa) e non hanno fatto registrare alcuna variazione né organolettica, né chimico-fisica. Diciotto mesi di controlli sui dati di misurazione del pH non hanno evidenziato variazioni significative, come anche la ricerca del fenomeno di sineresi eseguito tramite centrifuga analitica, nello stesso lasso di tempo. L'andamento termoviscosimetrico, eseguito quattro volte nei diciotto mesi alle normali temperature d'impiego del prodotto finito, ha fornito dati prossimi alla sovrapposizione. La definitiva consacrazione ad "attivo sicuro" si è avuta con la verifica dell'eventuale e non auspicata presenza di iodio metallico libero nel principio attivo puro e nel prodotto finito che lo contiene. Le sostanze da testare sono state tenute per dieci minuti in un ba-

gnomaria bollente e successivamente analizzate con il metodo della salda d'amido, noto per essere molto sensibile. La totale assenza di iodio libero è evidenziata sui campioni in esame di tutti i lotti prodotti anche trascorsi venti anni dalla data di produzione.

Cellulitis preventing gel (formula #1)

Description	g
Demineralized water	860.45
Iodotrat ⁽¹⁾	8.00
Afrosalt ⁽²⁾	10.00
Desamina ⁽³⁾	1.50
Oligoidyne-1-Complex ⁽⁴⁾	50.00
Undebenzofene-C ⁽⁵⁾	8.00
Poliglicoleum ⁽⁶⁾	32.00
Hydroessential Sambucus ⁽⁷⁾	0.05
Idroramnosan ⁽⁸⁾	30.00
Total	1000.00

Anticellulitis emulsion (formula #2)

Description	g
Isoxal-H ⁽⁹⁾	100.0
Lipocerite ⁽¹⁰⁾	95.0
Nesatol ⁽¹¹⁾	131.0
Keratoplast ⁽¹²⁾	10.0
Undebenzofene-C ⁽⁵⁾	13.0
Filagrinol ⁽¹³⁾	20.0
Demineralized water	549.5
Desamina ⁽³⁾	0.5
Iodotrat ⁽¹⁾	8.0
Propylene glycol DCG ⁽¹⁴⁾	50.0
Idroramnosan ⁽⁸⁾	20.0
Lipoessential-L3 ⁽¹⁵⁾	3.0
Total	1000.0

Activating anti-cellulitis emulsion (formula #3)

Description	g
Xalifin-15 ⁽¹⁶⁾	100.0
Nesatol ⁽¹¹⁾	22.0
Lipocerite ⁽¹⁰⁾	45.0
Zedomine ⁽¹⁷⁾	138.0
Undebenzofene-C ⁽⁵⁾	13.0
Filagrinol ⁽¹³⁾	30.0
Xalidrene ⁽¹⁸⁾	45.0
995 DCG Glycerol ⁽¹⁹⁾	60.0
Demineralized water	514.0
Iodotrat ⁽¹⁾	8.0
Desamina ⁽³⁾	1.0
Liporamnosan ⁽²⁰⁾	16.0
ADF-oleile ⁽²¹⁾	8.0
Total	1000.0

⁽¹⁾ Vevy codex 18.0364, Stable, non irritating organic iodine to treat cellulitis

⁽²⁾ Vevy codex 12.0750, Sea salts modified for artificial thalassotherapy

⁽³⁾ Vevy codex 19.0372, Harmless triethanolamine substitute, unlimited uses

⁽⁴⁾ Vevy codex 12.3449, Enzymatic co-factor for fat metabolism

⁽⁵⁾ Vevy codex 10.2511, Non irritating hydrosoluble broad spectrum preservative

⁽⁶⁾ Vevy codex 02.1150, The safer water solubilizer for lipidic products

⁽⁷⁾ Vevy codex 20.0668, Hydrosoluble fraction of natural essential Sambucus nigra L oil.

⁽⁸⁾ Vevy codex 04.1010, Non filmogen, safe, gelatinizing and humectant agent

⁽⁹⁾ Vevy codex 02.0524, Very stable O/W bioemulgoid with high emulsifying capacity (warm climates)

⁽¹⁰⁾ Vevy codex 03.0465, Eudermal waxy emollient

⁽¹¹⁾ Vevy codex 03.0197, Liquid, sebaceous-like, saturated synthetic polytriglyceride

⁽¹²⁾ Vevy codex 16.1314, Keratogenetic hydroxyester

⁽¹³⁾ Vevy codex 13.2423, Active fractions of botanical unsaponifiables, which stimulate filaggrin production

⁽¹⁴⁾ Vevy codex 05.1046, Moisturizer

⁽¹⁵⁾ Vevy codex 20.2486, Perfume

⁽¹⁶⁾ Vevy codex 02.0151, Very stable O/W bioemulgoid carrier with high release capacity

⁽¹⁷⁾ Vevy codex 13.1250, Compound of natural essential oils, activator of the cutaneous hemolymphatic system

⁽¹⁸⁾ Vevy codex 02.0266, Co-emulgen that micronizes fat particles

⁽¹⁹⁾ Vevy codex 05.2461, Moisturizing agent

⁽²⁰⁾ Vevy codex 04.1509, Safe, non filmogen, moisturizing, gelatinizing agent

⁽²¹⁾ Vevy codex 04.0196, Fluidizing and dethixotropic agent for O/W emulsions