

**Linea 500 Ripristina Motilità
e Robustezza Articolare**

Powered by
SIGMOLECS® Technology

CONTRAD
S W I S S **500**®

ST

AI

CR

Solo per uso professionale



Dr. JO Serrentino

M.Sc.; DVM; Ph.D.; FAARM; DABRM (Master's in Biochemistry; Veterinarian; Doctorate in clinical ecology/environmental medicine; Fellow of the American Academy of Regenerative Medicine; Diplomat of the American Board of Regenerative Medicine).

POWERED BY
SIGMOLECS[®]
TECHNOLOGY

**E' una linea di dispositivi medici
adiuvante per il ripristino della
naturale funzionalità di articolazioni,
cartilagine e tendini.**

ST 500[®]

AI 500[®]

CR 500[®]



ST500®
 per prevenire e attenuare la fisiologica degenerazione di tendini e muscoli sostenendo il movimento articolare.

AI500®
 per donare sollievo in caso di dolori e infiammazioni legati a stati di tensione di muscoli e tessuti annessi.

CR500®
 per prevenire e attenuare la fisiologica degenerazione delle cartilagini nell'osteoartrite.

POWERED BY

SIGMOLECS®

Nata da una ricerca scientifica di oltre 30 anni di studio delle molecole segnale, ad opera della dottoressa JO Serrentino, la tecnologia SIGMOLECS® è il fondamento di tutte le formulazioni di Contrad Swiss.

Si tratta di una tecnologia proprietaria mirata alla realizzazione di dispositivi medici coadiuvanti alla naturale rigenerazione di tendini, muscoli e cartilagine.

TECNOLOGIA SIGMOLECS®
VANTAGGI

- **SINTESI**
di peptidi bioidentici specifici e unici per stimolare i processi rigenerativi cellulari
- **RICONOSCIUTI**
come “propri” dalla cellula che li integra nei normali processi fisiologici
- **AZIONE**
specifica e puntuale



AI500[®] Monodose Gel

AI500[®] per donare sollievo in caso di dolori e infiammazioni legati a stati di tensione di muscoli e tessuti annessi.



D A base di acido ialuronico e SH-polipeptide 6

Glicosaminoglicano costitutivo di tessuti come: cartilagini, liquido sinoviale, muscolo e epidermide. Fondamentale per mantenere l'elasticità, il turgore e la funzionalità dei tessuti, grazie alla sua capacità di richiamare le molecole d'acqua.

La sua presenza e veicolazione negli strati più profondi dell'epidermide grazie alla formulazione in idrogel, contribuisce al ripristino delle condizioni fisiologiche dei tessuti con attività antinfiammatoria indiretta legata alla sua capacità di richiamare acqua.

AZIONE ANTINFIAMMATORIA INDIRETTA



Background fisiopatologico: l'infiammazione ed il dolore di muscoli e tessuti annessi

L'infiammazione è la risposta fisiologica dei tessuti vascolarizzati a un danno indipendentemente dalla sua origine. Lo scopo di questo processo è quello di richiamare materiale difensivo e rigenerativo nella sede danneggiata. Le manifestazioni di questo processo a livello del tessuto coinvolto sono note da tempi immemorabili e riassumibili nel notissimo: «rubor, tumor, dolor, calor, functio lesa».

A livello dei tessuti muscolari e tendinei, l'infiammazione porta con sé oltre al dolore, anche rigidità e difficoltà di movimento dell'area anatomica coinvolta.

AI500® Monodose Gel

La terapia d'elezione per l'infiammazione ed il dolore di muscoli e tessuti annessi è la somministrazione sistemica e topica di molecole antinfiammatorie.

Limiti dell'approccio farmacologico

- Allergie soggettive
- Irritazione mucosa gastrica (trattamento sistemico)
- Irritazione epidermica (trattamento topico)
- Non utilizzabile in gravidanza
- Non indicato in caso di epatopatie, insufficienza renale, gastropatie ulcerose.



Evidenze cliniche di efficacia

Valutazione dell'effetto del dispositivo medico "AI500® SINGLE DOSE GEL" in pazienti con dolore infiammatorio muscolare ed articolare prolungato: un'indagine clinica post-marketing, interventistica a braccio singolo.

CONDOTTO

PRESSO:

Studio Medico
Dr. Giorgio Masotti

DISEGNO

DELLO STUDIO:

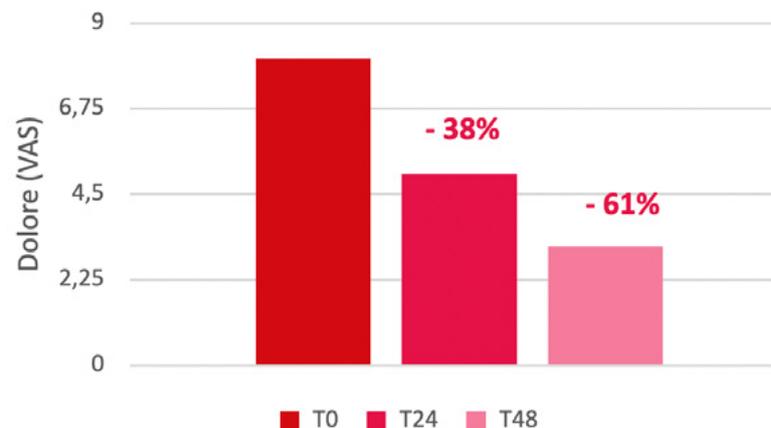
Si tratta di uno studio di follow-up clinico post market (PMCF) confirmatorio, interventistico, a braccio singolo e monocentrico, finalizzato all'arruolamento di pazienti che lamentano dolore infiammatorio muscolare ed articolare prolungato.

OBIETTIVO:

1. Valutare l'effetto di "AI500® SINGLE DOSE GEL" nel sollievo del dolore prolungato se applicato localmente nel punto del dolore.
2. Valutare la sicurezza e la tollerabilità di "AI500® SINGLE DOSE GEL" nell'alleviare il dolore prolungato se applicato a livello topico nel punto dolente.

METODO:

Applicazione prodotto con cerotto occlusivo, sull'area da trattare. Somministrazione di un questionario con scala numerica di valutazione della sensazione dolorosa (0 = assenza di dolore 10= dolore massimo).





RISULTATI: Si è osservata in tutti i soggetti una **riduzione progressiva della sensazione dolorosa** percepita nelle 48 ore dopo la prima applicazione.

SOGGETTI: **29 pazienti** con diagnosi di dolore infiammatorio muscolare ed articolare prolungato.

TEMPO DI CONTROLLO: **T0** (visita iniziale e applicazione del prodotto da parte del medico)
T24 (monitoraggio)
T48 (monitoraggio e visita finale)

-37%

-61%

**Dopo le prime 24 ore
la riduzione del dolore è stata del 37%**

**Dopo le prime 48 ore
la riduzione del dolore è stata del 61%**

**NESSUN EFFETTO AVVERSO
È STATO REGISTRATO**

ST500[®] Monodose Gel

ST500[®] per prevenire e attenuare la fisiologica degenerazione di tendini e muscoli, sostenendo il movimento articolare.





➤ A base di acido ialuronico, SH-polipeptide 29 e SH-tripeptide 1

Glicosaminoglicano costitutivo di tessuti come: cartilagini, liquido sinoviale, muscoli ed epidermide. Fondamentale per **mantenere l'elasticità, il turgore e la funzionalità dei tessuti**, grazie alla sua capacità di richiamare le molecole d'acqua.

La sua presenza e veicolazione negli strati più profondi dell'epidermide attraverso la formulazione in idrogel, contribuisce al ripristino delle condizioni fisiologiche dei tessuti grazie in primo luogo alla sua attività rigenerativa, essendo uno dei mattoni fondamentali per la struttura tissutale, e grazie alla sua attività antinfiammatoria indiretta.

AZIONE ANTINFIAMMATORIA INDIRETTA

AZIONE RIGENERATIVA SUI TESSUTI

CONTRAD
S W I S S
500®



Background fisiopatologico: tendinopatia degenerativa e processi di degenerazione tendineo-muscolari

Con il termine «tendinopatia» si identificano tutti gli stati di sofferenza o infortunio a carico di uno o più tendini, che causano dolore.

Le cause più comuni sono traumi o sovraccarichi di lavoro o ancora (monotendinopatia), anche se con una frequenza minore malattie sistemiche (pluritendinopatia).

Quando la condizione di danno al tendine si protrae per lungo tempo, o si ripete nel tempo (es. sportivi), viene innescato un processo di degenerazione del tessuto tendineo che porta ad una progressiva perdita di funzionalità del tendine.

Le principali manifestazioni di tendinopatia sono:

- Dolore puntuale del tendine coinvolto
- Dolorabilità diffusa ai tessuti muscolari adiacenti il tendine
- Rigidità e difficoltà di movimento

ST500® Monodose Gel

La terapia d'elezione per le tendinopatie rimane quella del riposo e della somministrazione topica e/o sistemica di molecole antinfiammatorie e antidolorifiche per dare sollievo dal dolore.

Limiti dell'approccio farmacologico

- Palliativo, non risolutivo → non ha un'attività di supporto alla rigenerazione tissutale
- Allergie soggettive
- Irritazione mucosa gastrica (trattamento sistemico)
- Irritazione epidermica (trattamento topico)
- Non utilizzabile in gravidanza
- Non indicato in caso di epatopatie, insufficienza renale, gastropatie ulcerose



CR500[®] Monodose Gel

CR500[®] per prevenire e
attenuare la fisiologica
degenerazione delle
cartilagini nell'osteoartrosi.



D A base di acido ialuronico, SH-polipeptide 85 e SH-polipeptide 93

L'acido ialuronico gioca un ruolo fondamentale nella generazione di tessuti come cartilagini, liquido sinoviale, muscoli ed epidermide.

Fondamentale per mantenere l'elasticità, il turgore e la funzionalità dei tessuti, grazie alla sua capacità di richiamare le molecole d'acqua.

Proprio per il suo ruolo nell'istogenesi, l'acido ialuronico mostra una spiccata attività di rigenerazione dei tessuti agendo non solo come fattore limitante per la degenerazione tissutale (fisiologica o patologica), ma anche come promotore della rigenerazione del tessuto stesso, risultando utile nei casi di osteoartrosi.

AZIONE ANTINFIAMMATORIA INDIRECTA

AZIONE PROTETTIVA DELLE ARTICOLAZIONI



Background fisiopatologico: osteoartrosi e processi degenerativi cartilaginei

La parola artrosi deriva dal greco e significa letteralmente “degenerazione delle articolazioni”.

L’artrosi, o osteoartrosi, è una patologia cronico-degenerativa delle articolazioni, che conduce alla progressiva modifica delle strutture anatomiche, in particolare delle cartilagini, che le compongono.

Le articolazioni sono complesse architetture anatomiche che mettono in relazione due o più ossa del nostro scheletro, la cui fisiologica funzionalità dipende dalla cartilagine articolare che riveste i capi ossei, dai tendini e dai muscoli, che ne garantiscono l’equilibrio strutturale.

Questa patologia è oggi purtroppo molto diffusa: in Italia colpisce circa 4 milioni di persone e l’incidenza aumenta con l’età - circa il 50% delle persone sopra i 60 anni è affetto da qualche forma di artrosi.

L’artrosi è caratterizzata da fenomeni di infiammazione, edema, dolore e degenerazione delle articolazioni.

Le sedi più colpite sono ginocchia, mani e anche. Tra i fattori di rischio dell’artrosi vi è una combinazione tra la predisposizione genetica dell’individuo e l’influenza di fattori ambientali, soprattutto quelli che agiscono sul carico, quali le sollecitazioni meccaniche, l’obesità, i traumi ed i microtraumi. Frequente è, ad esempio, l’artrosi del ginocchio (o gonartrosi) nello sportivo.

CR500® Monodose Gel

La terapia farmacologica d'elezione consiste nella somministrazione topica e/o sistemica di molecole antinfiammatorie.

Limiti dell'approccio farmacologico

- Palliativo, non risolutivo → non ha un'attività di supporto alla rigenerazione tissutale
- Allergie soggettive
- Irritazione mucosa gastrica (trattamento sistemico)
- Irritazione epidermica (trattamento topico)
- Non utilizzabile in gravidanza
- Non indicato in caso di epatopatie, insufficienza renale, gastropatie ulcerose.



Evidenze cliniche di efficacia

Valutazione dell'effetto del dispositivo medico "CR500® SINGLE DOSE GEL" in pazienti con osteoartrosi del ginocchio: studio interventistico di conferma post-marketing a braccio singolo.

CONDOTTO PRESSO:

Istituto Clinico
Mater Domini
Casa di Cura Privata
Gruppo Humanitas

DISEGNO DELLO STUDIO:

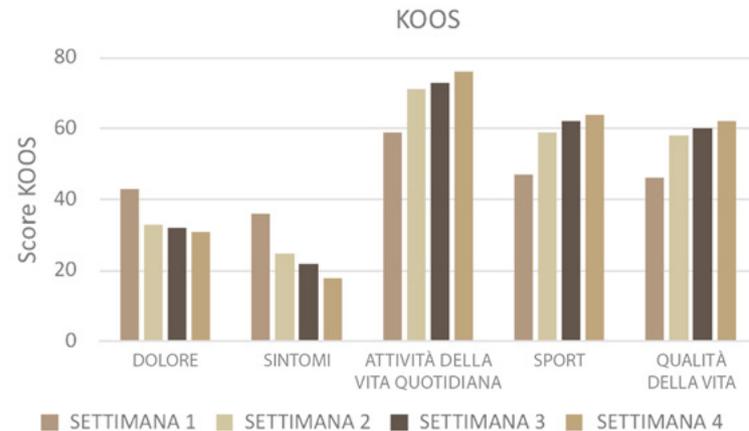
Si tratta di uno studio di follow-up clinico post market (PMCF) confirmatorio, interventistico, a braccio singolo e monocentrico, finalizzato all'arruolamento di pazienti con osteoartrosi del ginocchio con gravità da lieve a moderata.

OBIETTIVO:

1. Valutare l'effetto di "CR500® SINGLE DOSE GEL" nel sollievo dai sintomi legati alla degenerazione della cartilagine
2. Valutare la condizione del ginocchio post trattamento oltre alla sicurezza del prodotto.

METODO:

Prelievo liquido sinoviale pre-trattamento.
Applicazione prodotto con cerotto occlusivo sull'area da trattare per 2 volte alla settimana per 4 settimane.
Somministrazione di un questionario una volta a settimana. Prelievo liquido sinoviale post-trattamento (Tw4)



RISULTATI: Il prodotto ha mostrato di **diminuire significativamente la percezione dolorosa** e di **migliorare la qualità della vita** dei pazienti, e la loro capacità di svolgere le normali azioni quotidiane.

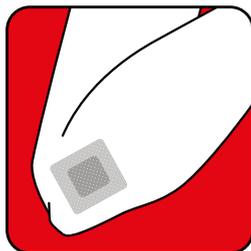
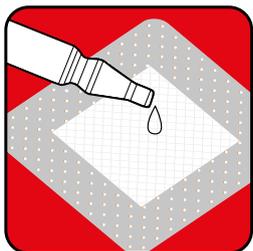
SOGGETTI: **35 pazienti** con diagnosi di osteoartrosi del ginocchio, monolaterale

TEMPO DI CONTROLLO: **Tw1** (visita iniziale, prelievo liquido e applicazione del prodotto da parte del medico)
Tw2 (monitoraggio)
Tw3 (monitoraggio)
Tw4 (visita finale, prelievo liquido)

95%

Nella stragrande maggioranza dei casi, lo stato infiammatorio del ginocchio a fine trattamento era del tutto rientrato, dato confermato dall'assenza di liquido sinoviale in eccesso nel 95% dei pazienti.

**NESSUN EFFETTO AVVERSO
È STATO REGISTRATO**



Modo d'uso per tutti i prodotti della linea

Più monodosi possono essere applicate in più punti, secondo necessità.

Versare il contenuto della monodose su un cerotto e applicarlo ove necessario avendo cura di non bagnarlo per tutto il tempo dell'applicazione.

Applicare l'AI500® sull'area dolente o al di sopra del punto dolente.

Applicare ST500® sull'area da trattare.

Applicare CR500® in prossimità dell'articolazione interessata.

In caso di manifestazioni dolorose è possibile associare un AI500® all'applicazione di ST500® e/o CR500®.



Per maggiori dettagli su come usare correttamente la Linea 500

MATERIALE RISERVATO AI PROFESSIONISTI

NOTE BIBLIOGRAFICHE

- (1) Garcia, J. M.; Stillings, S. A.; Leclerc, J. L.; Phillips, H.; Edwards, N. J.; Robicsek, S. A.; Hoh, B. L.; Blackburn, S.; Doré, S. Role of Interleukin-10 in Acute Brain Injuries. *Front. Neurol.* 2017, 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00244>.
- (2) El Kasmi, K. C.; Smith, A. M.; Williams, L.; Neale, G.; Panopoulos, A. D.; Panopolous, A.; Watowich, S. S.; Häcker, H.; Foxwell, B. M. J.; Murray, P. J. Cutting Edge: A Transcriptional Repressor and Corepressor Induced by the STAT3-Regulated Anti-Inflammatory Signaling Pathway. *J. Immunol.* 2007, 179 (11), 7215–7219. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.11.7215>.
- (3) de Waal Malefyt, R.; Abrams, J.; Bennett, B.; Figdor, C. G.; de Vries, J. E. Interleukin 10(IL-10) Inhibits Cytokine Synthesis by Human Monocytes: An Autoregulatory Role of IL-10 Produced by Monocytes. *J. Exp. Med.* 1991, 174 (5), 1209–1220. <https://doi.org/10.1084/jem.174.5.1209>. (4) Willems, F.; Marchant, A.; Delville, J. P.; Gérard, C.; Delvaux, A.; Velu, T.; de Boer, M.; Goldman, M. Interleukin-10 Inhibits B7 and Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression on Human Monocytes. *Eur. J. Immunol.* 1994, 24 (4), 1007–1009. <https://doi.org/10.1002/eji.1830240435>.
- (5) Hashimoto, S. I.; Komuro, I.; Yamada, M.; Akagawa, K. S. IL-10 Inhibits Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor-Dependent Human Monocyte Survival at the Early Stage of the Culture and Inhibits the Generation of Macrophages. *J. Immunol.* 2001, 167 (7), 3619–3625. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.7.3619>. (6) Wang, P.; Wu, P.; Siegel, M. I.; Egan, R. W.; Billah, M. M. Interleukin (IL)-10 Inhibits Nuclear Factor B (NF- κ B) Activation in Human Monocytes IL-10 AND IL-4 SUPPRESS CYTOKINE SYNTHESIS BY DIFFERENT MECHANISMS. *J. Biol. Chem.* 1995, 270 (16), 9558–9563. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.16.9558>.
- (7) Kour, S.; Garimella, M. G.; Shiroor, D. A.; Mhaske, S. T.; Joshi, S. R.; Singh, K.; Pal, S.; Mittal, M.; Krishnan, H. B.; Chattopadhyay, N.; Ulemale, A. H.; Wani, M. R. IL-3 Decreases Cartilage Degeneration by Downregulating Matrix Metalloproteinases and Reduces Joint Destruction in Osteoarthritic Mice. *J. Immunol.* 2016, 196 (12), 5024–5035. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500907>.
- (8) Yogesha, S. D.; Khapli, S. M.; Srivastava, R. K.; Mangashetti, L. S.; Pote, S. T.; Mishra, G. C.; Wani, M. R. IL-3 Inhibits TNF- α Induced Bone Resorption and Prevents Inflammatory Arthritis. *The Journal of Immunology* 2009, 182 (1), 361–370. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.1.361>.
- (9) Srivastava, R. K.; Tomar, G. B.; Barhanpurkar, A. P.; Gupta, N.; Pote, S. T.; Mishra, G. C.; Wani, M. R. IL-3 Attenuates Collagen-Induced Arthritis by Modulating the Development of Foxp3+ Regulatory T Cells. *J. Immunol.* 2011, 186 (4), 2262–2272. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002691>.
- (10) Li, A. K.; Koroly, M. J.; Schattenkerk, M. E.; Malt, R. A.; Young, M. Nerve Growth Factor: Acceleration of the Rate of Wound Healing in Mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1980, 77 (7), 4379–4381. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.7.4379>.
- (11) Barhanpurkar-Naik, A.; Mhaske, S. T.; Pote, S. T.; Singh, K.; Wani, M. R. Interleukin-3 Enhances the Migration of Human Mesenchymal Stem Cells by Regulating Expression of CXCR4. *Stem Cell Res Ther* 2017, 8 (1), 168. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0618-y>.
- (12) Robin, C.; Ottersbach, K.; Durand, C.; Peeters, M.; Vanes, L.; Tybulewicz, V.; Dzierzak, E. An Unexpected Role for IL-3 in the Embryonic Development of Hematopoietic Stem Cells. *Developmental Cell* 2006, 11 (2), 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2006.07.002>. (13) Rossmann, T.; Schröder, B.; Bug, G.; Müller, P.; Klenner, T.; Knaus, R.; Hoelzer, D.; Ottmann, O. G. Interleukin 3 Improves the Ex Vivo Expansion of Primitive Human Cord Blood Progenitor Cells and Maintains the Engraftment Potential of Scid Repopulating Cells. *Stem Cells* 2009, 19 (4), 313–320. <https://doi.org/10.1634/stemcells.19-4-313>.
- (14) Khanna, O.; Huang, J.-J.; Moya, M. L.; Wu, C.-W.; Cheng, M.-H.; Opara, E. C.; Brey, E. M. FGF-1 Delivery from Multilayer Alginate Microbeads Stimulates a Rapid and Persistent Increase in Vascular Density. *Microvasc. Res.* 2013, 90, 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2013.08.006>.
- (15) Shimbori, C.; Bellaye, P.-S.; Xia, J.; Gaudie, J.; Ask, K.; Ramos, C.; Becerril, C.; Pardo, A.; Selman, M.; Kolb, M. Fibroblast Growth Factor-1 Attenuates TGF- β 1-Induced Lung Fibrosis. *J. Pathol.* 2016, 240 (2), 197–210. <https://doi.org/10.1002/path.4768>.
- (16) Tan, Y.; Wang, K. Y.; Wang, N.; Li, G.; Liu, D. Ectopic Expression of Human Acidic Fibroblast Growth Factor 1 in the Medicinal Plant, *Salvia Miltiorrhiza*, Accelerates the Healing of Burn Wounds. *BMC Biotechnol.* 2014, 14, 74. <https://doi.org/10.1186/1472-6750-14-74>.
- (17) Ornitz, D. M.; Itoh, N. The Fibroblast Growth Factor Signaling Pathway. *WIREs Developmental Biology* 2015, 4 (3), 215–266. <https://doi.org/10.1002/wdev.176>.
- (18) Garofalo, S.; Kliger-Spatz, M.; Cooke, J. L.; Wolstin, O.; Lunstrum, G. P.; Moshkovitz, S. M.; Horton, W. A.; Yayon, A. Skeletal Dysplasia and Defective Chondrocyte Differentiation by Targeted Overexpression of Fibroblast Growth Factor 9 in Transgenic Mice. *J. Bone Miner. Res.* 1999, 14 (11), 1909–1915. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.11.1909>.
- (19) Wu, X.; Gu, M.; Huang, L.; Liu, X.; Zhang, H.; Ding, X.; Xu, J.; Cui, B.; Wang, L.; Lu, S.; Chen, X.; Zhang, H.; Huang, W.; Yuan, W.; Yang, J.; Gu, Q.; Fei, J.; Chen, Z.; Yuan, Z.; Wang, Z. Multiple Synostoses Syndrome Is Due to a Missense Mutation in Exon 2 of FGF9 Gene. *The American Journal of Human Genetics* 2009, 85 (1), 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.06.007>.
- (20) Zhou, S.; Wang, Z.; Tang, J.; Li, W.; Huang, J.; Xu, W.; Luo, F.; Xu, M.; Wang, J.; Wen, X.; Chen, L.; Chen, H.; Su, N.; Shen, Y.; Du, X.; Xie, Y.; Chen, L. Exogenous Fibroblast Growth Factor 9 Attenuates Cartilage Degradation and Aggravates Osteophyte Formation in Post-Traumatic Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2016, 24 (12), 2181–2192. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.07.005>. (21) Hall-Glenn, F.; De Young, R. A.; Huang, B.-L.; van Handel, B.; Hofmann, J. J.; Chen, T. T.; Choi, A.; Ong, J. R.; Benya, P. D.; Mikkola, H.; Iruela-Arispe, M. L.; Lyons, K. M. CCN2/Connective Tissue Growth Factor Is Essential for Pericyte Adhesion and Endothelial Basement Membrane Formation during Angiogenesis. *PLoS One* 2012, 7 (2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030562>.
- (22) Yuhua, Z.; Wanhua, R.; Chenggang, S.; Jun, S.; Yanjun, W.; Chunqing, Z. Disruption of Connective Tissue Growth Factor by Short Hairpin RNA Inhibits Collagen Synthesis and Extracellular Matrix Secretion in Hepatic Stellate Cells. *Liver Int.* 2008, 28 (5), 632–639. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01730.x>.
- (23) Tong, Z.; Chen, R.; Alt, D. S.; Kemper, S.; Perbal, B.; Brigstock, D. R. Susceptibility to Liver Fibrosis in Mice Expressing a Connective Tissue Growth Factor Transgene in Hepatocytes. *Hepatology* 2009, 50 (3), 939–947. <https://doi.org/10.1002/hep.23102>.
- (24) Kawata, M.; Okamoto, A.; Endo, T.; Tsukamoto, Y. - Viscoelasticity of Synovial Fluids and Additive Effect of Hyaluronate. In *Hydrocolloids*; Nishinari, K., Ed.; Elsevier Science: Amsterdam, 2000; pp 343–348. <https://doi.org/10.1016/B978-044450178-3/50104-9>.



CONTRAD
S W I S S

CONTRAD SWISS SA
Via Ferruccio Pelli, 2 - 6900
Lugano-Switzerland
Tel: +41 91 910 70 30
info@contrad.ch