

EvenSkin A3

Dark Spot Corrector



EvenSkin A3

Dark Spot Corrector

Ilumina e Uniformiza a Pele

INCI Name: *Aminoethylphosphinic acid (and) Decarboxy Carnosine HCl (and) Butylene Glycol (and) Water.*

- Uniformiza o tom da pele e reduz manchas senis;
- Iluminador natural da pele;
- Combate os processos de glicação;
- Atenua linhas e rugas profundas.

Introdução

O envelhecimento é um processo biológico complexo e contínuo que se caracteriza por alterações celulares e moleculares, com diminuição progressiva da homeostase do organismo, senescência e/ ou morte celular, sendo variável de um indivíduo para outro, de órgão para órgão.

Nos últimos 40 anos ocorreram muitos progressos na compreensão dos mecanismos do envelhecimento. A senescência e/ ou apoptose celular são processos com papel fundamental no envelhecimento celular. Os co-fatores ambientais mais importantes para o envelhecimento precoce da pele são sol e fumo. Divide-se o envelhecimento cutâneo em intrínseco ou cronológico e extrínseco ou fotoenvelhecimento, pois é relacionado diretamente à exposição solar crônica, o que nada mais é do que a superposição dos efeitos biológicos da radiação ultravioleta A, B e infravermelho A sobre o envelhecimento intrínseco.

As alterações histológicas provocadas pelo fotoenvelhecimento são inúmeras. Na epiderme, notam-se o adelgaçamento da camada espinhosa e o achatamento da junção dermoepidérmica. Os queratinócitos envelhecidos, por sua vez, tornam-se resistentes à apoptose, ficando susceptíveis às mutações no DNA, processo implicado na carcinogênese. O número de melanócitos também se reduz, alterando-se a densidade melanocítica. Tal acontecimento favorece o surgimento de efélides, hipomelanose gotada, lentigos e nevos. As células de Langerhans também decrescem em número com a idade, resultando em perda da capacidade antigênica.

Trata-se de processo cumulativo que depende do grau de exposição solar e da pigmentação cutânea. A pele envelhecida pelo sol apresenta-se amarelada, com pigmentação irregular, enrugada, atrófica, com telangectasias e lesões pré-malignas.

O efeito solar imediato sobre a pele é a hiperpigmentação, com atraso na formação de nova melanina, um efeito reversível. A exposição solar prolongada e recorrente implica em alterações definitivas na quantidade e distribuição de melanina na pele.

Além da hiperpigmentação causada pela melanina, a alteração na coloração da pele sofre ainda o efeito resultante do processo de glicação. As proteínas, a exemplo o colágeno, sofrem uma ligação cruzada, também conhecida como Reação de Maillard ou “crosslinking”, caracterizando-se pela coloração marrom das fibras de colágeno, sob a ação de aldeídos tóxicos, resultando na perda da elasticidade e envelhecimento prematuro da pele. Ao longo do tempo, a pele torna-se amarelada, ressecada, sem viço e opaca.

As alterações morfológicas resultantes do fotoenvelhecimento são, em essência, diferentes das observadas no envelhecimento intrínseco.

Historicamente, a busca pela manutenção da aparência jovem e saudável é, desde a Antiguidade, uma das maiores preocupações da humanidade. Uma pele luminosa e homogênea é, sem dúvida, um padrão de beleza que se busca de forma incansável.

Envelhecer é uma arte – e deixou de ser sinônimo de decadência física e mental. Os avanços da ciência nos permitem viver e envelhecer melhor, com mais saúde e beleza.

Para atender a essa necessidade, a Biotec disponibiliza ao mercado dermocosmético o ativo **EvenSkin A3**, uma associação de peptídeos biomiméticos com ácido aminofosfínico (ALA-P). Essa inteligente associação, de tecnologia Exsymol*, confere ao ativo a capacidade de prevenir eficazmente o aparecimento de manchas e atuar nas já existentes, ao mesmo tempo que, diminui a tonalidade amarelada da pele, causada pela glicação do colágeno e o acúmulo das AGEs (produtos de glicação avançada).

*Empresa de tecnologia focada na extração e síntese molecular, sediada em Mônaco.

Para que um dermocosmético atue de maneira efetiva sobre o surgimento de manchas e alterações na coloração da pele, faz-se necessário reunir diferentes mecanismos de ação que impeçam a continuidade das alterações morfológicas citadas anteriormente.

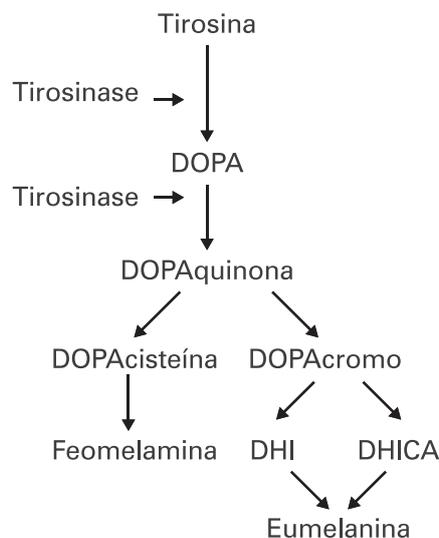
EvenSkin A3 é um ativo de tecnologia avançada, que reúne as atividades do Ácido Aminoetilfosfínico (ALA-P) e de peptídios biomiméticos para uma ação global sobre os efeitos do envelhecimento cutâneo.

1. A Hiperpigmentação

A hiperpigmentação é um aumento da pigmentação normal da pele numa determinada área, existindo muitos tons de pele diferentes, mas não está relacionada com nenhum em especial. A hiperpigmentação significa simplesmente a existência de mais cor do que o normal numa zona em particular e pode surgir devido a:

- Hiperpigmentação estimulada pelos raios UV, Infravermelho e Luz visível: os melanócitos ficam hiperativos, o que desencadeia a atividade da tirosinase e a superprodução da melanina;
- Hiperpigmentação devido ao processo de cicatrização, dermatite de contato ou outra irritação;
- Melasma ou Cloasma: surge simetricamente no lábio superior, maçãs do rosto e queixo, em mulheres com mais de 20 anos. Geralmente é provocado por alterações hormonais e exacerbado pela exposição aos raios UV. Existe também um tipo que ocorre apenas em mulheres grávidas ou que tomem contraceptivos orais ou outros medicamentos que tenham impacto na produção de hormônios;
- Sardas Hereditárias: estas pequenas manchas são congênitas e começam a aparecer por volta dos 3 anos de idade e mais intensamente durante a puberdade. Depois dos 30 anos, permanecem sensivelmente as mesmas ou tornam-se um pouco mais claras. A sua relação com os raios UV ainda permanece desconhecida. As pessoas de pele clara, cabelos ruivos ou louros e olhos azuis mostram-se mais predispostas a elas.

2. Formação da Melanina



3. A Glicação

O fenômeno no qual os alimentos escurecem à medida que são aquecidos é provavelmente conhecido desde a descoberta do fogo, há mais de 300 mil anos. As reações químicas que resultam nesse fenômeno foram primeiramente descritas em 1912 pelo bioquímico francês Louis-Camille Maillard, que publicou o primeiro estudo sistemático mostrando que aminoácidos e açúcares redutores iniciam uma complexa cascata de reações durante o aquecimento, resultando na formação final de substâncias marrons chamadas de melanoidinas.

A Reação de Maillard, ou simplesmente a glicação, inicia-se com o ataque nucleofílico do grupo α -carbonílico de um açúcar redutor, por exemplo, ao grupamento amina de proteínas.

Didaticamente, a Reação de Maillard é dividida em três fases (inicial, intermediária e final), conforme o esquema inicialmente proposto por Hodge em 1953 e citado por Nursten. Alguns dos compostos formados são identificados como característicos de cada uma dessas fases, que, no entanto, não ocorrem de forma sequencial, mas em cascata.

No estágio inicial ocorre a condensação da carbonila de um açúcar redutor, por exemplo, com um grupamento amina proveniente de aminoácidos livres ou de proteínas, levando à formação de glicosil/frutosilaminas N-substituídas. Esse é o primeiro produto estável formado da reação (produto de Amadori). Nas proteínas, o grupamento amino do resíduo

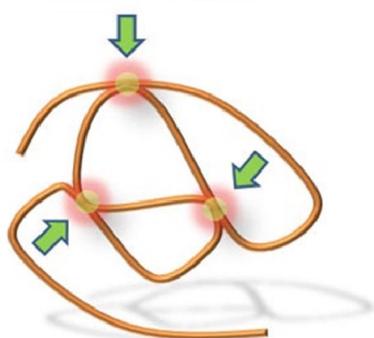
de lisina é o alvo principal para o ataque de açúcares redutores. Os produtos formados nessa etapa não possuem cor, fluorescência ou absorção característica na região do ultravioleta. Na etapa seguinte, os produtos de Amadori dão origem a uma série de reações, resultando em compostos dicarbonílicos, redutonas e derivados do furfural, ou ainda em produtos da degradação de Strecker (produtos de degradação de aminoácidos). Nesta fase, é observado o aumento da geração de produtos fluorescentes e de substâncias capazes de absorver radiação na região do ultravioleta.

No último estágio da Reação de Maillard, os produtos intermediários (dicarbonílicos), muito reativos, podem reagir com, por exemplo, resíduos de lisina ou arginina em proteínas, formando compostos estáveis. Nessa fase ocorrem reações de fragmentação e polimerização, com a geração de melanoidinas (compostos de coloração marrom e alto peso molecular – daí o surgimento do aspecto amarelado da pele) e de compostos fluorescentes.

A glicação altera de forma permanente as proteínas do organismo e essas, quando modificadas, além de perderem suas funções, podem fragmentar o DNA das células e promover a inflamação.

Os Produtos de Glicação Avançada (AGEs), por sua vez, são implicados no envelhecimento e na perda de funcionalidade de tecidos. Eles podem causar danos aos tecidos por:

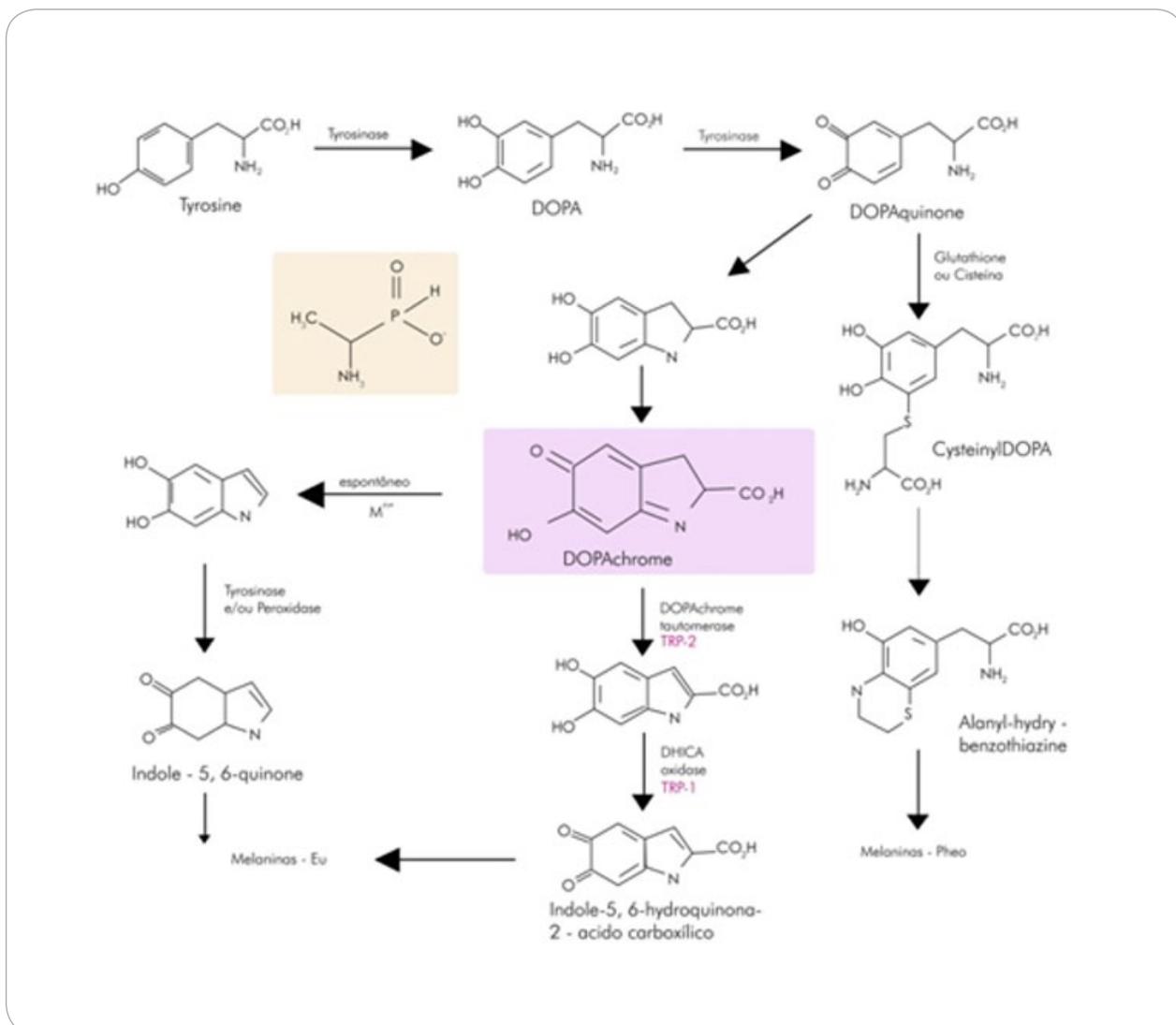
1. Modificar a função da proteína devido a alterações em sua estrutura/configuração;
2. Modificar o tecido em si, devido às ligações cruzadas (cross-links) inter e intramolecular;
3. Favorecer a formação de radicais livres;
4. Induzir resposta inflamatória após se ligarem a receptores específicos RAGEs (Receptores de Produtos da Glicação Avançada), receptores da membrana celular, cuja atividade aumenta proporcionalmente à concentração de AGEs presentes. A interação AGE-RAGE modula vias pró-inflamatórias com ativação transcricional e expressão alterada de vários mediadores inflamatórios, como as citocinas, desencadeando reações inflamatórias.



Formação de ligações cruzadas em estrutura proteica.

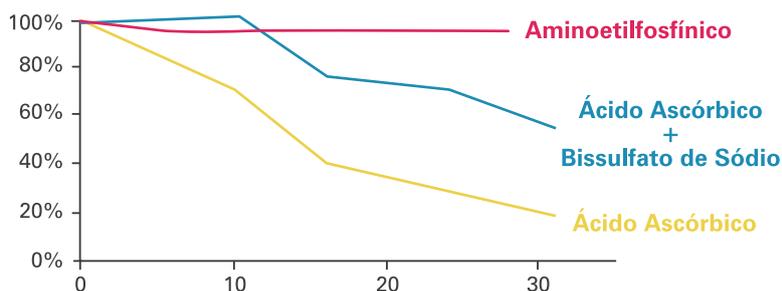
4. Mecanismos de Ação EvenSkin A3

EvenSkin A3 atua combatendo os dois principais processos responsáveis pelas alterações na coloração e tonalidade da pele. Inicialmente, atua estabilizando a Dopacromo, inibindo a atividade enzimática da Dopacromo tautomerase e limitando a formação da melanina. Os peptídeos atuam como redutores da lipoperoxidação, como desglicantes e protetores do DNA, preservando a membrana celular e o citoplasma e atenuando a coloração amarelada da pele, causada pelo fenômeno da glicação do colágeno.



5. Estabilidade e Biodisponibilidade

EvenSkin A3 atua combatendo os dois principais processos responsáveis pelas alterações na coloração e tonalidade da pele. Inicialmente, atua estabilizando a Dopacromo, inibindo a atividade enzimática da Dopacromo tautomerase e limitando a formação da melanina. Os peptídeos atuam como redutores da lipoperoxidação, como desglicantes e protetores do DNA, preservando a membrana celular e o citoplasma e atenuando a coloração amarelada da pele, causada pelo fenômeno da glicação do colágeno.



Estabilidade do ácido aminoetilfosfínico em solução aquosa comparado ao ácido ascórbico no período de 1 mês.

6. Estudo Clínico

EvenSkin A3 foi clinicamente testado por 21 mulheres voluntárias, com idade entre 33 a 52 anos que apresentavam sinais de envelhecimento cutâneo como linhas, rugas e manchas de idade.

As voluntárias aplicaram uma emulsão com 2% de **EvenSkin A3**, duas vezes ao dia, em um período de 28 e 56 dias.

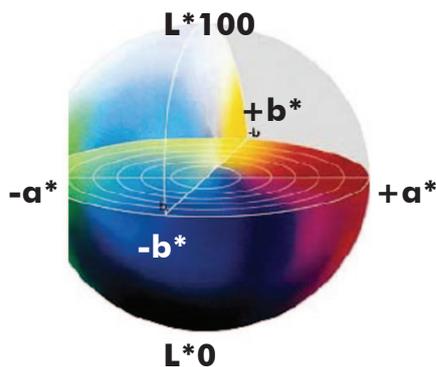
Os Critérios de Avaliação:

I. Análise da coloração cutânea:

- Densidade da melanina
- Parâmetros característicos L^* , a^* , b^* , ITA

Características dos parâmetros L^* , a^* , b^* , ITA°

CIE $L^*a^*b^*$ (CIELAB) é o mais completo sistema espacial de cores estabelecido pelo Comitê Internacional de Iluminação (Commission Internationale d'Éclairage)*.



O valor L^* dá o brilho relativo (ou luminescência), faixa do preto total ($L^*=0$) para o branco total ($L^*=100$).

O valor a^* é o componente de separação entre vermelho (valor positivo) e verde (valor negativo).

O valor b^* representa o balanço entre amarelo (positivo) e azul (negativo).**

Estes parâmetros são combinados para produzir o Ângulo Tipológico individual (ITA°), para definir o grau de pigmentação da pele.

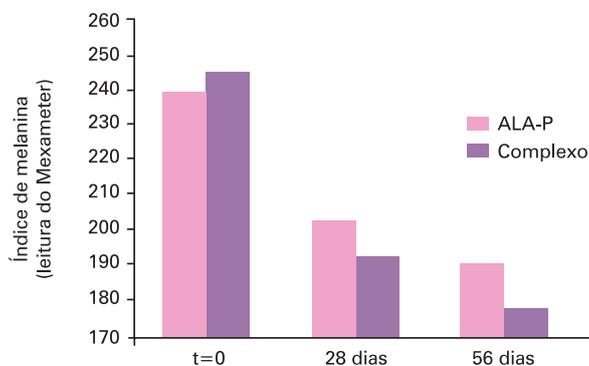
$$ITA^\circ = \text{Arco Tangente } (L^*-50)/b^*] \times 180/\pi$$

*wikipedia. ** [K. Yoshimaru, K. Harii, Y. Masuda, M. Takahashi, T. Aoyama, T. Iga, Aesthetic Plastic Surgery, Vol 25, N°2, 2001, 129-133].

II. Aspecto do rosto (uniformidade e linhas de expressão)

1a) Densidade da Melanina

Quantidade de melanina por superfície unitária da pele. (Mexameter)



• Após 28 dias, o ALA-P é responsável pela principal parte das atividades (-7% comparado com -9% com **EvenSkin A3**).

• Após 56 dias, **EvenSkin A3** proporciona um aumento de 60% na atividade clareadora.

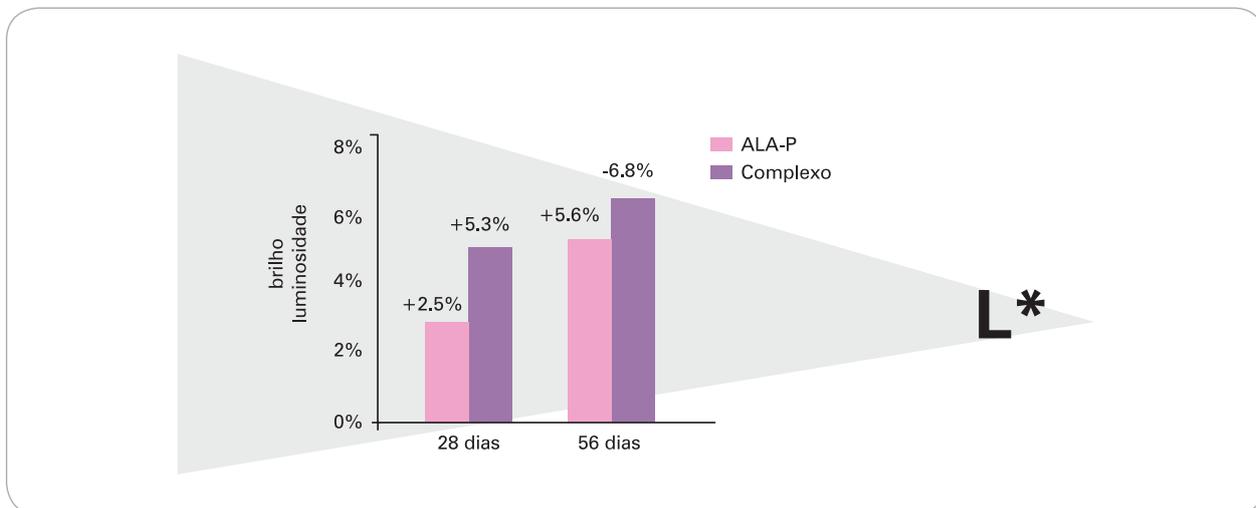
Para tratar as manchas escuras, os resultados apresentados são significativos a longo prazo. A importância do componente oxidativo é sustentada pelos biopeptídeos.

Características do parâmetro L*

Aumento da luminosidade depois de 28 dias e 56 dias.

Após 56 dias, o benefício é muito maior do que em 28 dias, no caso do ALA-P sozinho: efeito lento devido às manchas profundas de melanina (manchas-escuras).

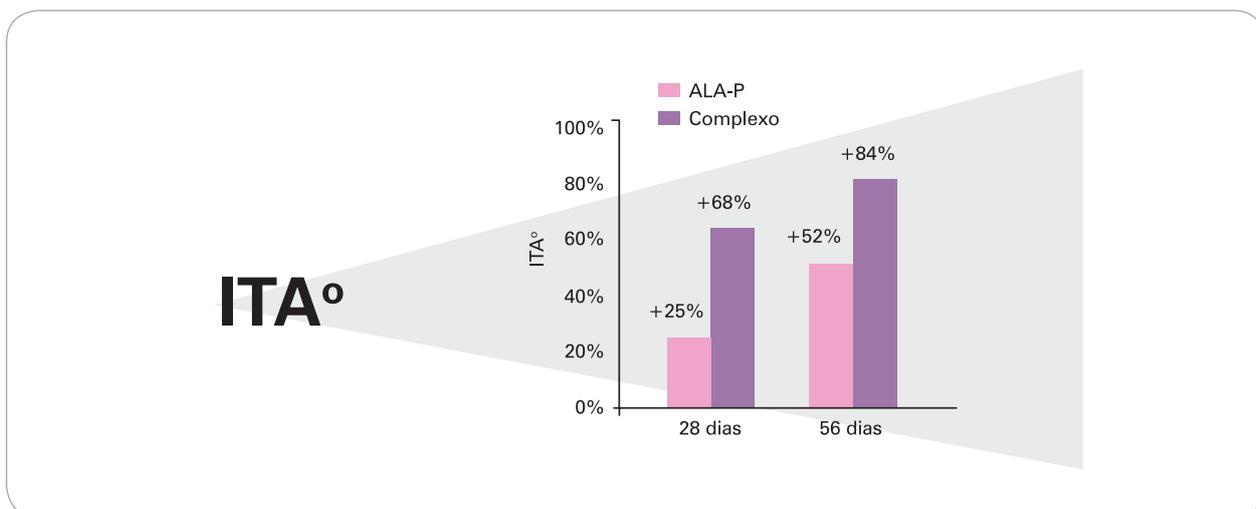
A sinergia dos componentes no Evenskin A3 compensa o efeito do ALA-P para resultados a curto prazo.



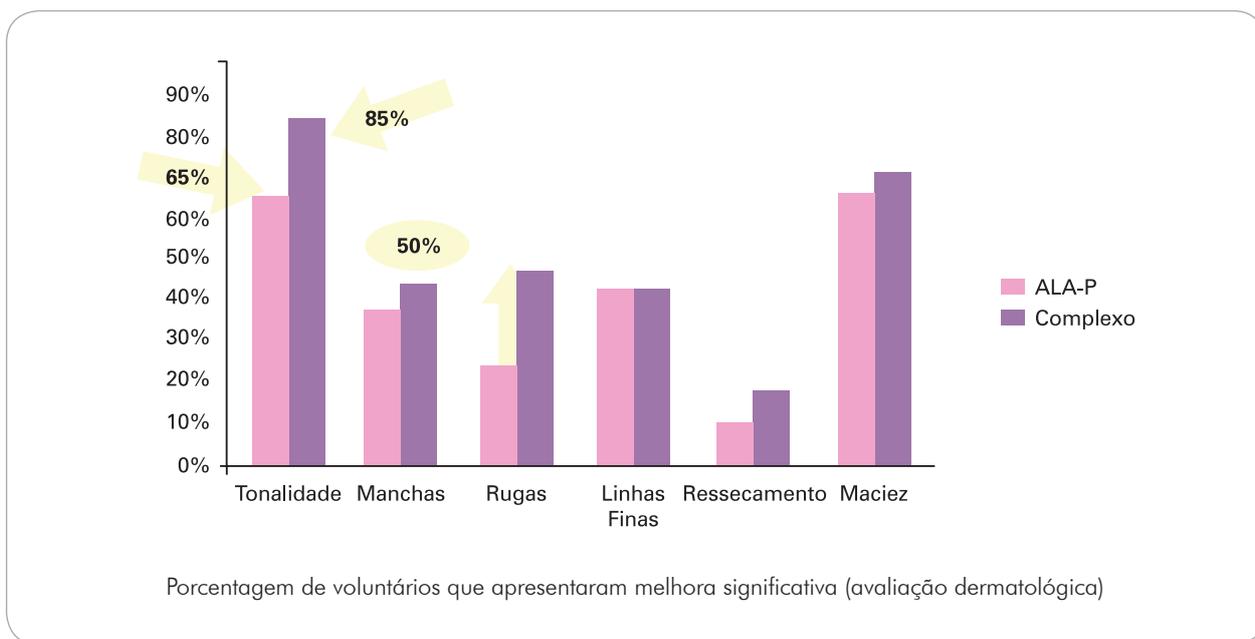
Características do Parâmetro ITA

O benefício após o 56º dia é muito maior que o verificado no 28º dia, no caso do ALA-P sozinho: efeito lento devido a manchas (pontos escuros) de melaninas profundas).

A sinergia dos componentes do complexo Evenskin A3 compensa o efeito do ALA-P para resultados a curto prazo.



Complexo Uniformizador e Iluminador



Tonalidade e pigmentação: melhora em mais de 60% dos voluntários. Verificou-se que 85% dos voluntários apresentaram uma tonalidade mais clara com o tratamento com **Evenskin A3**.

Mais da metade dos voluntários apresentaram atenuação significativa das manchas escuras após 28 dias de tratamento.

Impacto significativo sobre as rugas profundas foi observado com o tratamento combinado com **Evenskin A3**.

Aparência Facial & Avaliação Evenskin A3

Mais da metade dos voluntários apresentaram atenuação significativa das manchas escuras após 28 dias de tratamento.

Impacto significativo sobre as rugas profundas foi observado com o tratamento de **Evenskin A3**.

8. Conclusão

A aplicação de **Evenskin A3** apresentou os seguintes benefícios:

- Iluminação e Uniformização da tonalidade da pele;
- Redução significativa dos pontos escuros de melanina na pele.
- Efeito **Dark Spot Corrector**;
- Redução significativa das rugas e melhora na hidratação e maciez.

Importante salientar que mesmo diante de avanços biomoleculares e tecnologias dermocosméticas, a melhor forma de combater o fotoenvelhecimento e suas consequências é a prevenção. O número de rugas da pele está fortemente associado às horas de exposição solar durante a vida. Pode-se, então, usar esse sinal clínico como marcador preditivo de risco de se desenvolver câncer de pele, uma vez que a quantidade de rugas pode ser marcador da exposição solar durante a vida.

O método mais efetivo de prevenir o fotoenvelhecimento e suas malignidades é evitar a exposição direta aos raios ultravioleta.

A conscientização do uso diário do filtro solar é alvo de campanhas da Sociedade Brasileira de Dermatologia e, sem dúvida, é o principal caminho para evitar os efeitos danosos da radiação não só no retardo da instalação do fotoenvelhecimento, mas, principalmente, na prevenção de seu efeito mais temido, o câncer da pele.

Especificações Farmacotécnicas

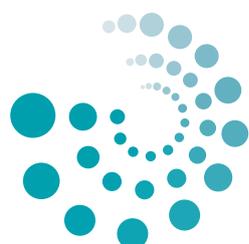
INCI Name	<i>Aminoethylphosphinic acid (and) Decarboxy Carnosine HCl (and) Butylene Glycol (and) Water.</i>
APARÊNCIA	Líquido Transparente Amarelado
FORMULAÇÃO	Adicionar o ativo no final do processo com temperatura inferior a 40°C.
pH ÓTIMO	3,5 a 4,5
DOSAGEM	2 a 6%
DENSIDADE A 25°C	1,060 +/- 0,010
APLICAÇÃO	Emulsões, Cremes, Géis, Gel-Creme e Serum.
ÁREA	Face, Colo, pescoço, Área dos Olhos
ARMAZENAMENTO	Temperatura ambiente 25°C, não aquecer

Referências Bibliográficas

1. Pereira S. Dermatoses no idoso. In: Rotta O. Guia de Dermatologia: clínica, cirúrgica e cosmética. São Paulo: Manole; 2008.
2. Yaar M, Eller MS, Gilchrist BA. Fifty years of skin aging. J Invest Dermatol Symp Proc. 2002.
3. Yaar M. Molecular mechanisms of skin aging. Adv Dermatol. 1995.
4. Kosmadari MG, Gilchrist BA. The role of telomeres in skin aging/photoaging. Micron. 2004.
5. Yaar M, Gilchrist BA. Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. Clin Geriatr Med. 2001.
6. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJ, Morison WL, Sauder DN. Photoaging: mechanisms and repair. J Am Acad Dermatol. 2006.
7. Widmer R, Ziaja I, Grune T. Protein oxidation and degradation during aging: Role in skin aging and neurodegeneration. Free Radic Res. 2006.
8. Wulf HC, Sandby-Møller J, Kobayasi T, Gniadecki R. Skin aging and natural photoprotection. Micron. 2004.
9. Landau M. Exogenous factors in skin aging. Curr Probl Dermatol. 2007.
10. Koch H, Wittern KP, Bergemann J. In human keratinocytes the Common Deletion reflects donor variabilities rather than chronologic aging and can be induced by ultraviolet A irradiation. J Invest Dermatol. 2000.
11. Harbottle A, Krishnan KJ, Birch-Machin MA. Implications of using the ND1 gene as a control region for real-time PCR analysis of mitochondrial DNA deletions in human skin. J Invest Dermatol. 2004.
12. Krishnan KJ, Harbottle A, Birch-Machin MA. The use of a 3895 bp mitochondrial DNA deletion as a marker for sunlight exposure in human skin. J Invest Dermatol. 2004.
13. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. Proc Natl Acad Sci USA. 1994.
14. Eshaghian A, Vleugels R, Canter JA, McDonald MA, Stasko T, Sligh JE. Mitochondrial dna deletions serve as biomarkers of aging in the skin, but are typically absent in nonmelanoma skin cancers. J Invest Dermatol. 2006.

15. Cortopassi GA, Arnheim N. Detection of a specific mitochondrial DNA deletion in tissues of older humans. *Nucleic Acids Res.* 1990.
16. Berneburg M, Plettenberg H, Medve-König K, Pfahlberg A, Gers-Barlag H, Gefeller O, et al. Induction of the photoaging-associated mitochondrial common deletion in vivo in normal human skin. *J Invest Dermatol.* 2004.
17. Birch-Machin MA, Tindall M, Turner R, Haldane F, Rees JL. Mitochondrial DNA deletions in human skin reflect photo- rather than chronologic aging. *J Invest Dermatol.* 1998.
18. Krutmann J. The role of UVA rays in skin aging. *Eur J Dermatol.* 2001.
19. Stege H, Roza L, Vink AA, Grewe M, Ruzicka T, Grether- Beck S, et al. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000.
20. Svobodova A, Walterova D, Vostalova J. Ultraviolet light induced alteration to the skin. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2006.
21. Angel P, Szabowski A, Schorpp-Kistner M. Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology. *Oncogene.* 2001.
22. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol.* 2002.
23. Moon HJ, Lee SR, Shim SN, Jeong SH, Stonik VA, Rasskazov VA, et al. Fucoidan inhibits UVB-induced MMP-1 expression in human skin fibroblasts. *Biol Pharm Bull.* 2008.
24. Reelfs O, Tyrrel RM, Pourzand C. Ultraviolet a radiation induced immediate iron release is a key modulator of the activation of NF-kappaB in human skin fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 2004.
25. Fligiel SE, Varani J, Datta SC, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Collagen degradation in aged/photodamaged skin in vivo and after exposure to matrix metalloproteinase- 1 in vitro. *J Invest Dermatol.* 2003.
26. Varani J, Schuger L, Dame MK, Leonard C, Fliegiel SE, Kang S, et al. Reduced fibroblast interaction with intact collagen as a mechanism for depressed collagen synthesis in photodamaged skin. *J Invest Dermatol.* 2004.
27. Hadshiew IM, Eller MS, Gilchrest BA. Skin aging and photoaging: the role of DNA damage and repair. *Am J Contact Dermat.* 2000.

28. Tsukahara K, Moriwaki S, Hotta M, Fujimura T, Sugiyama-Nakagiri Y, Sugawara S, et al. The effect of sunscreen on skin elastase activity induced by ultraviolet-A irradiation. *Biol Pharm Bull.* 2005.
29. Gilchrest BA. Skin aging 2003: recent advances and current concepts. *Cutis.* 2003.
30. Bertelli E, Queiroz R, Rodrigues F, Tapparo L, Jr Silva WA, Tajara E. Carcinogênese cutânea no sudeste do Brasil: análise do gene tp53 em tumores cutâneos não melanocíticos. *An bras Dermatol.* 2002.
31. Sasaki T, Maier B, Bartke A, Scrbale H. Progressive loss of SIRT1 with cell cycle withdrawal. *Aging Cell.* 2006.
32. Blander G, Olejnik J, Krzymanska-Olejnik E, McDonagh T, Haigis M, Yaffe MB, et al. SIRT1 shows no substrate specificity in vitro. *J Biol Chem.* 2005.
33. Dal Farra C, Domloge N. SIRT1, the human homologue to SIR2, is expressed in human skin and in cultured keratinocytes fibroblasts and HaCaT cells; and its levels is closely related to stress and aging. *J Cosmet Sci.* 2006.
34. Zhao W, Kruse JP, Tang Y, Jung SY, Qin J, Gu W. Negative regulation of the deacetylase SIRT1 by DBC1. *Nature.* 2008.
35. Alcendor R, Gao S, Zhai P, Zablocki D, Holle E, Yu X, et al. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. *Circ Res.* 2007.
36. Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, Fischer A, ananbenesi F, Rodgers JT, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J.* 2007.
37. Anastasiou D, Kerk W. SIRT1: linking adaptive cellular responses to aging-associated changes in organismal physiology. *Physiology (Bethesda).* 2006.
38. Akiba S, Shinkura R, Miyamoto K, Hillebrand G, Yamaguchi N, Ichihashi M. Influence of chronic UV exposure and lifestyle on facial skin photo-aging-results from a pilot study. *J Epidemiol.* 1999.



BIOTEC
dermocosméticos

BIOTEC DERMOCOSMÉTICOS LTDA.

Rua Gomes de Carvalho, 1069 - 5º andar
CEP 04547-004 - Itaim Bibi - São Paulo - SP
Tel: 55 (11) 3047 2447 / Fax: 55 (11) 3047 2467
info@biotecdermo.com.br

0800 770 6160

www.biotecdermo.com.br