

# HYAXEL®

Efeito Preenchedor e Firmador

*Peeling* Biológico Natural

Renovação Celular

## Índice

1	Hyaxel®: Definição .....	03
2	Constituintes do Hyaxel®.....	04
3	Ácido Hialurônico de Baixo Peso Molecular .....	05
4	Silício Orgânico Hidrossolúvel - Patente Mundial Exsymol .....	06
5	Envelhecimento Cutâneo .....	07
6	Teste <i>in vitro</i> - Renovação da Epiderme e da MEC .....	08
7	Teste Epiderme Humana Reconstruída - Renovação Celular .....	09
8	Teste Epiderme Humana Reconstruída - Síntese de Ácido Hialurônico .....	10
9	Teste <i>ex vivo</i> - Espessamento da Epiderme .....	11
10	Formação de GAGs .....	12
11	Formação e Penetração de Ácido Hialurônico .....	13
12	Teste de Resistência à Metabolização .....	14
13	Conclusão .....	15
14	Especificações Farmacotécnicas .....	16
	Referências Bibliográficas .....	17

# HYAXEL®

Peeling Biológico Natural  
Ácido Hialurônico Fracionado

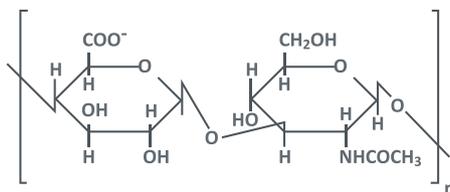


- Antiaging: Efeito Preenchedor e Firmador
- Alta Hidratação Cutânea
- Tratamentos Pré e Pós Cirúrgicos
- Atua na Renovação Celular
- Reestrutura a Epiderme e a Derme
- Aumenta a Espessura da Epiderme
- Aumenta a Produção de Ácido Hialurônico Natural
- Ação não Inflamatória (Indicado para Peles Sensíveis)

## 1 Hyaxel®: Definição

Hyaxel® é um potente agente *antiaging* composto por Ácido Hialurônico (AH) de baixo peso molecular vetorizado pelo Silício Orgânico (Silanol), cuja a função é intensificar a renovação epidérmica (efeito *retinoic-like*). Hyaxel® ainda aumenta o sistema de defesa da pele e combate as reações inflamatórias.

## Molécula do Ácido Hialurônico



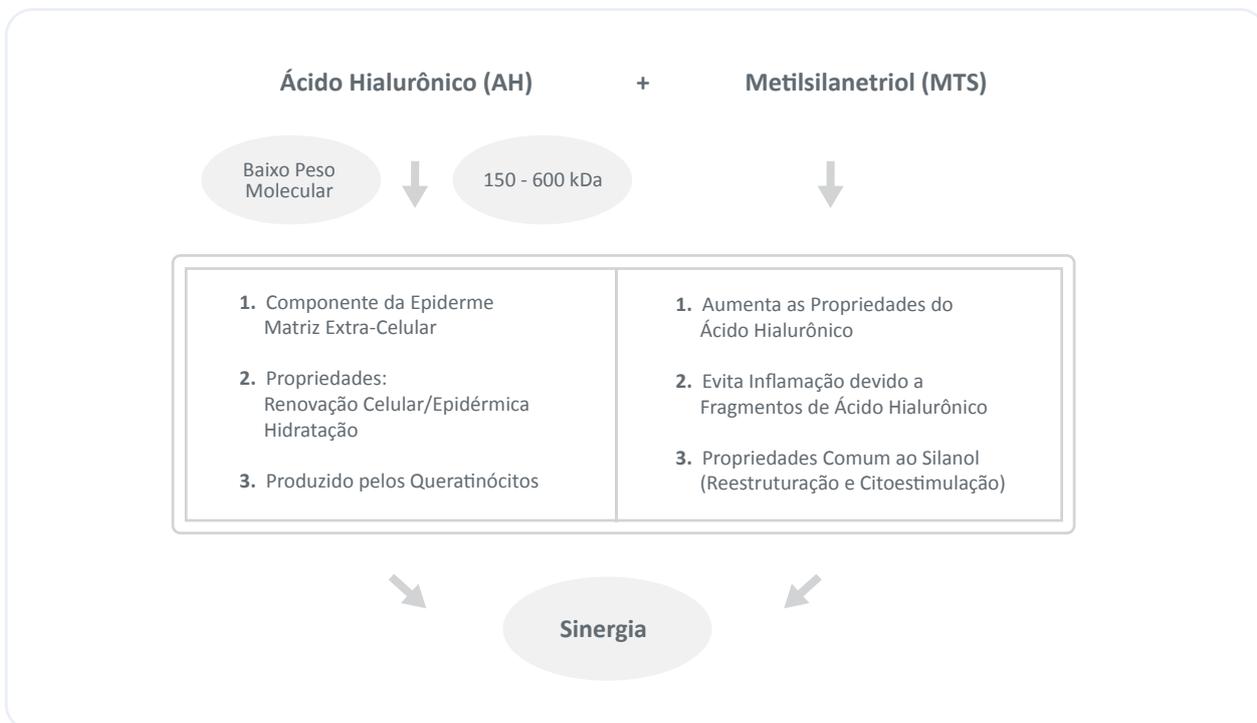
Peso Molecular Muito Baixo	Peso Molecular Baixo	Peso Molecular Alto
< 50 kDa	50 a 1000 kDa	> 1000 kDa (MDa)



## 2 Constituintes do Hyaxel®

- Ácido Hialurônico Fracionado
- Silanol

### Hyaxel®



### Ácido Hialurônico: O Principal Componente da Matriz Extracelular (MEC)

O Ácido Hialurônico é um polissacarídeo natural com uma excelente compatibilidade biológica. É constituído de uma cadeia de dissacarídeos repetidos contendo ácido glucurônico e N-acetil glicosaminoglicana. Ele é o principal componente da matriz extracelular. Além do seu papel estrutural, o Ácido Hialurônico pode influenciar na proliferação celular, diferenciação e migração, angiogênese, assim como inflamação e resposta imune celular.

*Postepy Hig Med Dosw (Online). 2007 Nov 19;61:683-9*

O papel do Ácido Hialurônico na pele depende de suas propriedades físico-químicas e de sua afinidade com receptores da superfície celular (principalmente CD44 e RHAMM). Na epiderme, a interação do Ácido Hialurônico com esses receptores desencadeia um sinal de transdução que estimulará à proliferação de queratinócitos, diferenciação, mobilidade e mudanças na forma celular.

### 3 Ácido Hialurônico de Baixo Peso Molecular

O Ácido Hialurônico é produzido em sua forma nativa com elevado peso molecular ( $> 2.10^3$  kDa), mas também pode ser sintetizado na forma de pequenos fragmentos ( $2.10^2$  kDa) ou gerados através de uma forte atividade epidérmica catabólica (20 kDa ou oligossacarídeo).

Vários estudos relacionam o peso molecular e sua localização (intra ou extracelular) com sua atividade biológica:

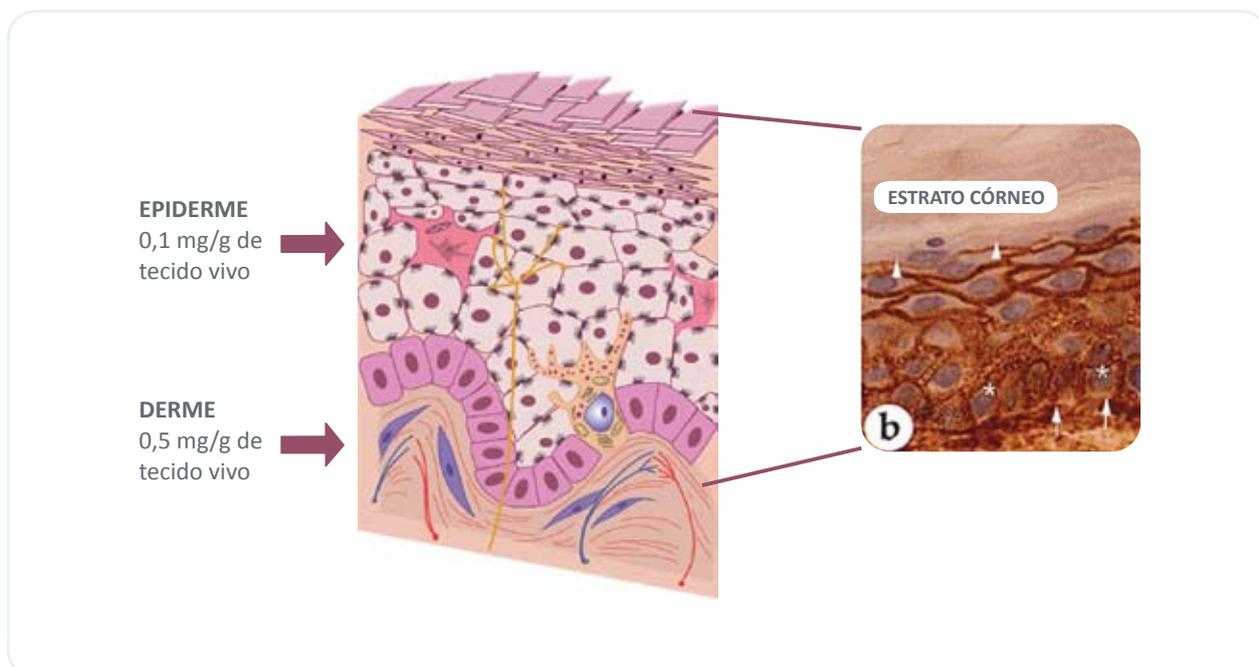
- Moléculas de baixo peso molecular demonstraram ação de estimular a proliferação celular e regular as cascatas de sinalização específicas relacionadas com a resposta inflamatória.

*Noble PW. Matrix Biol. 2002. 21: 25-29*

- Em locais de inflamação, o Ácido Hialurônico *in-natura* (alto peso molecular) subdivide-se em fragmentos de baixo peso molecular cuja função é ativar células imunocompetentes. A ativação de queratinócitos induzida pelo Ácido Hialurônico não parece ser acompanhada por uma resposta inflamatória, já que nenhuma produção de IL-8, TNF-alfa, IL-1beta, ou IL-6 foi observada.

*J Immunol. 2008 Aug 1;181(3):2103-10*

#### Ácido Hialurônico na Pele



## 4 Silício Orgânico Hidrossolúvel - Patente Mundial Exsymol

A Exsymol SAM foi criada em 1972 no Principado de Mônaco e tinha como principal meta ampliar o conhecimento farmacêutico na ciência cosmética.

Desde então, o Silício Orgânico é o ativo estudado pela Exsymol, que tinha os seus benefícios consolidados na área farmacêutica e , através de sua expertise adaptou a sua aplicação para produtos dermocosméticos.

### Propriedades do Silício Orgânico

Vetor Biológico: o Silício Orgânico, cuja afinidade com as membranas biológicas tem sido bastante demonstrada, pode incrementar a ação do Ácido Hialurônico, atuando como um “vetor biológico” em direção a membrana celular;

Estimula a formação de proteoglicanas e glicoproteínas, componentes da MEC: o Silício Orgânico é um elemento constitutivo do tecido conjuntivo humano que participa da formação e organização da matriz extracelular (MEC). A concentração natural de Silício Orgânico decresce com o passar dos anos e leva a uma desestruturação do tecido: rugas e pele envelhecida. O Silício Orgânico patenteado pela Exsymol é capaz de substituir esta redução no teor deste elemento e conseqüentemente ajudar na reestruturação do tecido conjuntivo reduzindo os efeitos do envelhecimento.

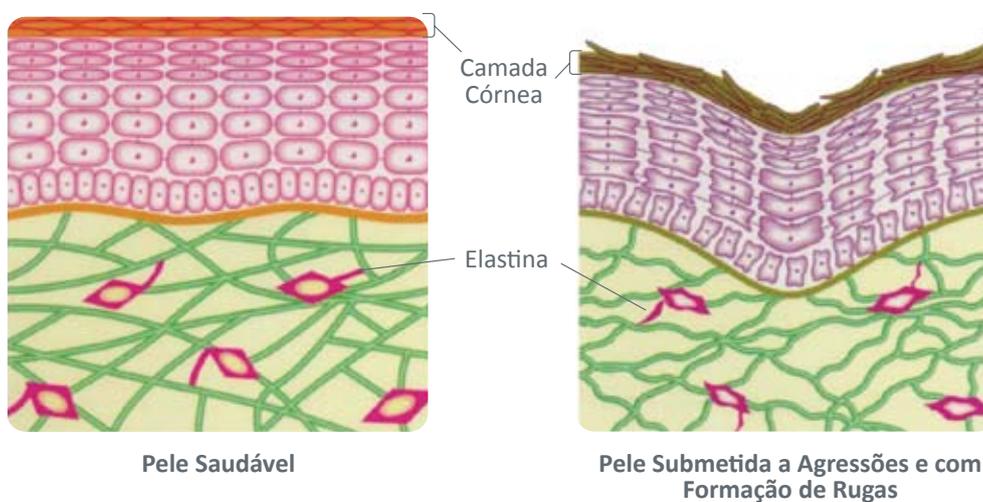
Intensifica a formação de colágeno: o Silício Orgânico apresenta a capacidade de estimular produção de colágeno em conseqüência da citoestimulação de fibroblastos.

Durante anos, a Exsymol SAM estudou a molécula do Ácido Hialurônico, chegando enfim à molécula do Hyaxel®, cujo tamanho ideal permite a melhor hidratação e a maior renovação celular sem quaisquer efeitos adversos, potencializado pela ação do “vetor biológico” Silício Orgânico.

**Hyaxel®:** Sinergismo entre Ácido Hialurônico Fracionado e Silício Orgânico Hidrossolúvel.

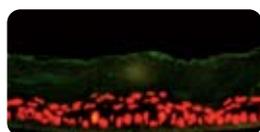
## 5 Envelhecimento Cutâneo

- Atrofia da Pele (perda da capacidade proliferativa);
- Xerose;
- Alteração da Função da Barreira da Pele;
- Enfraquecimento da Junção Dermo Epidérmica;
- Diminuição dos Fibroblastos em Números e Morfologicamente;
- Desorganização das Fibras de Colágeno e Elastina;
- Resultado da Diminuição do Ácido Hialurônico e todas Glicosaminoglicanas.

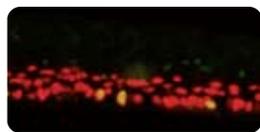


○ **Hyaxel®** atua diretamente no envelhecimento cutâneo aumentando a síntese de GAGs e Ácido Hialurônico, aumentando a hidratação natural da pele e reestruturando a derme. O fortalecimento da junção dermoepidérmica também é um resultado que pode ser verificado após a aplicação tópica do **Hyaxel®**. Esses benefícios conferem à pele uma maior resistência às agressões externas e reestabelece a homeostase do estrato córneo perdida durante os anos.

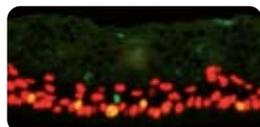
## 6 Teste *in vitro* - Renovação da Epiderme e da MEC



Epiderme Reconstruída  
Controle



Epiderme Reconstruída  
Tratada com AH



Epiderme Reconstruída  
Tratada com **HYAXEL®**

Legenda. O antígeno Ki67 (amarelo) demonstrou maior número das células proliferativas na epiderme tratada com Ácido Hialurônico de baixo peso molecular, em relação ao controle, e ainda superior na epiderme tratada com **Hyaxel®**.

Nesse estudo, foram monitoradas, na epiderme reconstituída, a renovação e a diferenciação celular, utilizando a imunofluorescência e antígeno Ki67, uma epiderme tratada com Ácido Hialurônico e marcador de renovação celular.

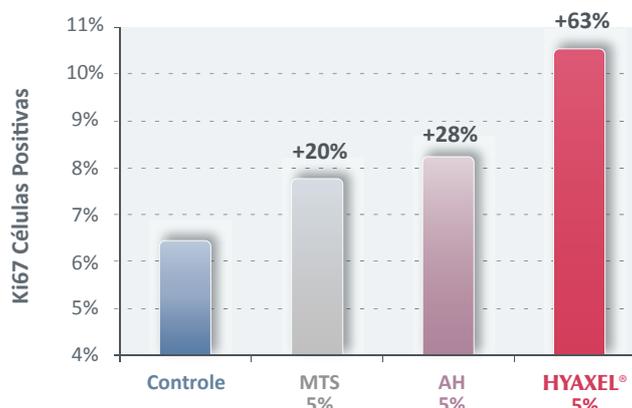
Foram avaliados os resultados obtidos com a aplicação de Ácido Hialurônico de baixo peso molecular, **Hyaxel®**, e comparados ao controle.

### **Resultados:**

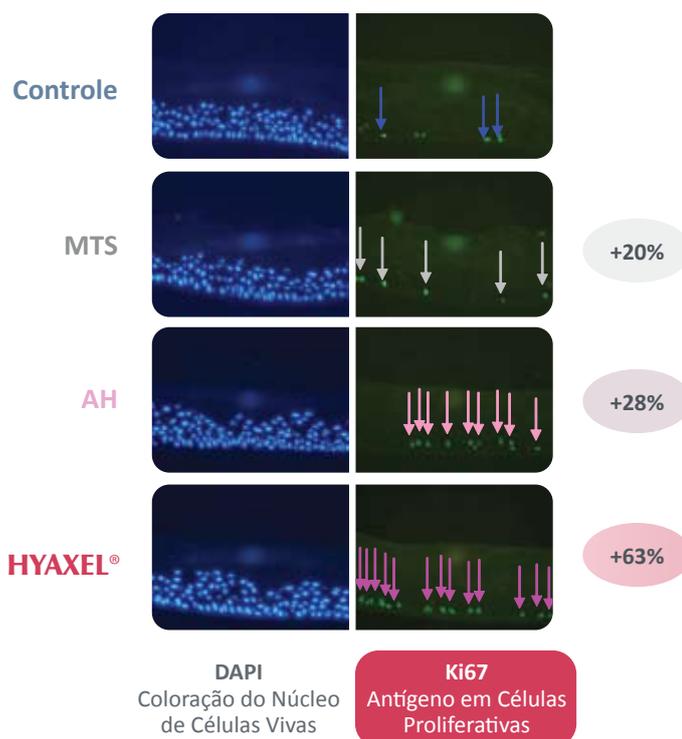
Aumenta a renovação epidérmica e pode ser considerado um *peeling* biológico natural - efeito *Retinoic-like*.

## 7 Teste Epiderme Humana Reconstituída - Renovação Celular

Modelo *in vitro* 3D com uma função de barreira bem definida



Propriedades de Citoestimulação do MTS, AH e Hyaxel®. A epiderme humana reconstituída (EHR) foi tratada 24 horas com MTS, AH, Hyaxel® e Ki67 que foi considerado como marcador de proliferação. A figura acima mostra quantificação de Ki67, células positivas, comparada ao número total de células na epiderme. A figura abaixo demonstra a epiderme com a coloração DAPI (esquerda) e Ki67 (direita) imunofluorescente.



### Resultados:

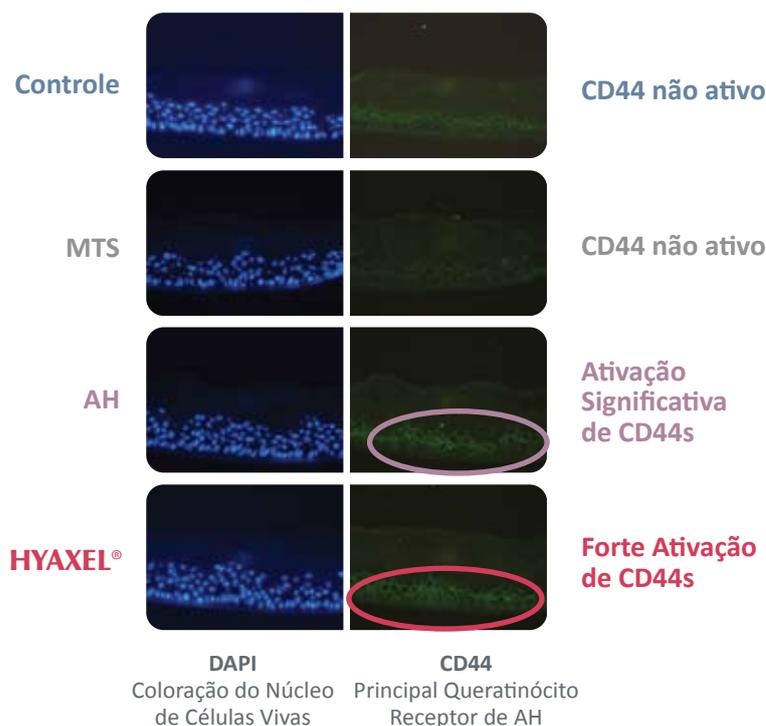
Através da avaliação dos testes realizados, conclui-se que a associação de Ácido Hialurônico fracionado com Silício Orgânico age sinergicamente na citoestimulação (renovação celular), aumentando em 63%.

## 8 Teste Epiderme Humana Reconstruída - Síntese de Ácido Hialurônico



Coloração e quantificação dos receptores CD44  
 CD44 = principal queratinócito receptor do AH

Função do CD44: receptor responsável pela ativação do sinal de cascata de transdução que contribui para vários mecanismos, incluindo proliferação e diferenciação celular.



### Resultados:

A incidência da aplicação tópica de **Hyaxel®** na expressão de CD44V3, o qual é a isoforma do CD44 expressada pela proliferação de queratinócitos *in vitro*. O controle EHR (PBS tratada) e EHR tratada com MTS mostraram uma expressão de CD44V3 comparável ao normal da epiderme (não tratada) com a mais alta expressão no estrato espinoso e a mais baixa expressão no estrato basal. Foi demonstrado que o tratamento da EHR com **Hyaxel®** induz ao aumento de CD44V3, mais especificamente na camada basal.

## 9 Teste ex vivo - Espessamento da Epiderme



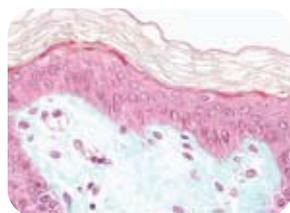
Legenda. Espessamento da epiderme depois do tratamento com 5% de **HYAXEL®**

### Resultados:

○ estudo ex vivo demonstrou a habilidade do **Hyaxel®** de estimular a proliferação celular epidérmica depois da aplicação tópica em tecido humano (ex vivo). Análises morfológicas revelaram espessamento da epiderme depois de 9 dias de tratamento com **Hyaxel®** na concentração de 5%, confirmando as propriedades citoproliferativas do **Hyaxel®**. Em adição, as análises histológicas não mostraram nenhuma citotoxicidade específica do ativo.

○ **Hyaxel®** promove aumento da espessura da epiderme em apenas 9 dias, excelente ativo para restabelecer a homeostase da pele pós procedimento (*lasers, peelings, cirurgias plásticas, etc.*).

## 10 Formação de GAGs



Tecido Humano  
*ex vivo*

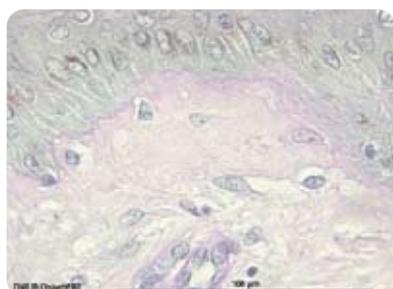
+ PRODUTO TESTADO



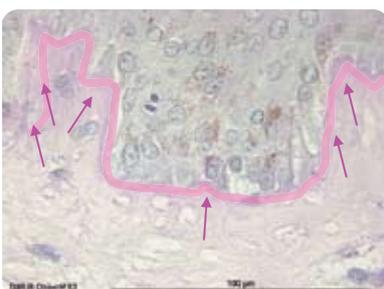
Controle, AH, Hyaxel®



9 dias depois



Controle  
Tratado com Água



AH



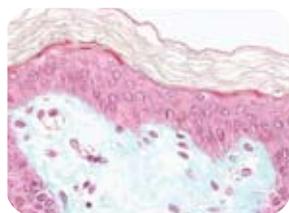
HYAXEL®

Legenda. Acúmulo de GAGs neutral (sulfato de condroitina, sulfato de dermatana e sulfato de heparana) na derme papilar logo abaixo da DEJ, utilizando a coloração PAS.

### Resultados:

A aplicação tópica de Hyaxel® no tecido humano *ex vivo* resulta na indução da neossíntese de GAGs neutral e no acúmulo da derme superficial.

## 11 Síntese e Penetração de Ácido Hialurônico



Tecido Humano  
*ex vivo*

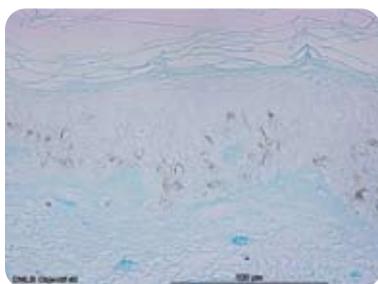
+ PRODUTO TESTADO



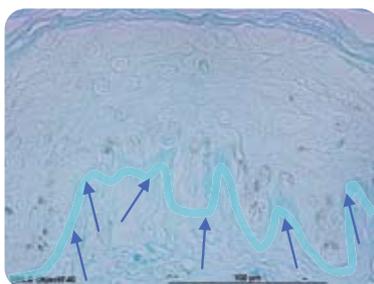
Controle, AH, Hyaxel®



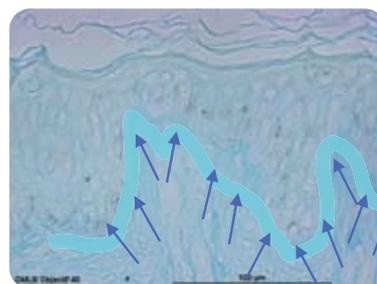
9 dias depois



Controle  
Tratado com Água



AH



HYAXEL®

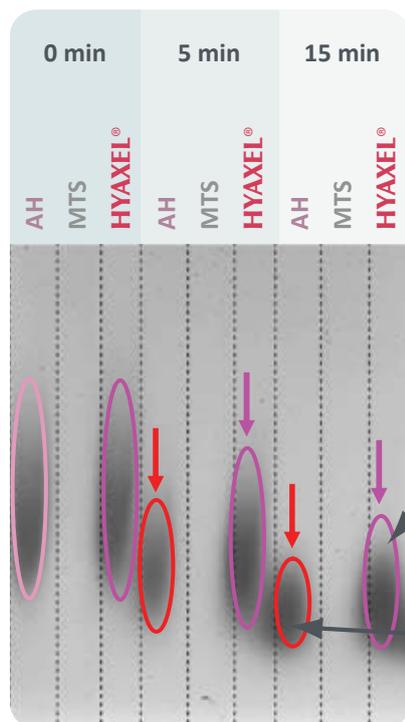
Legenda. Acúmulo de GAGs acídica (AH) na DEJ, na derme papilar, e na MEC (coloração Alcian Blue).

- Neosíntese
- Penetração de Produtos

### Resultados:

A coloração *Alcian Blue* seleciona especificamente as GAGs acídicas, o qual na pele é representada pelo Ácido Hialurônico. Podemos verificar o aumento da coloração azulada no tecido humano *ex vivo*, nos interqueratinócitos da epiderme pela aplicação tópica do **Hyaxel®**. Nas mesmas amostras podemos observar um acúmulo de Ácido Hialurônico na DEJ e na papila dérmica. Este acúmulo é resultado da síntese de Ácido Hialurônico pelas células da pele ou pela penetração de **Hyaxel®** através da epiderme alcançando a DEJ e a derme papilar.

## 12 Teste de Resistência à Metabolização



AH - Ácido Hialurônico  
MTS - Metilsilanetriol

Fragmentos menos  
inflamatórios com  
**HYAXEL®**

Pequenos Fragmentos Inflamatórios

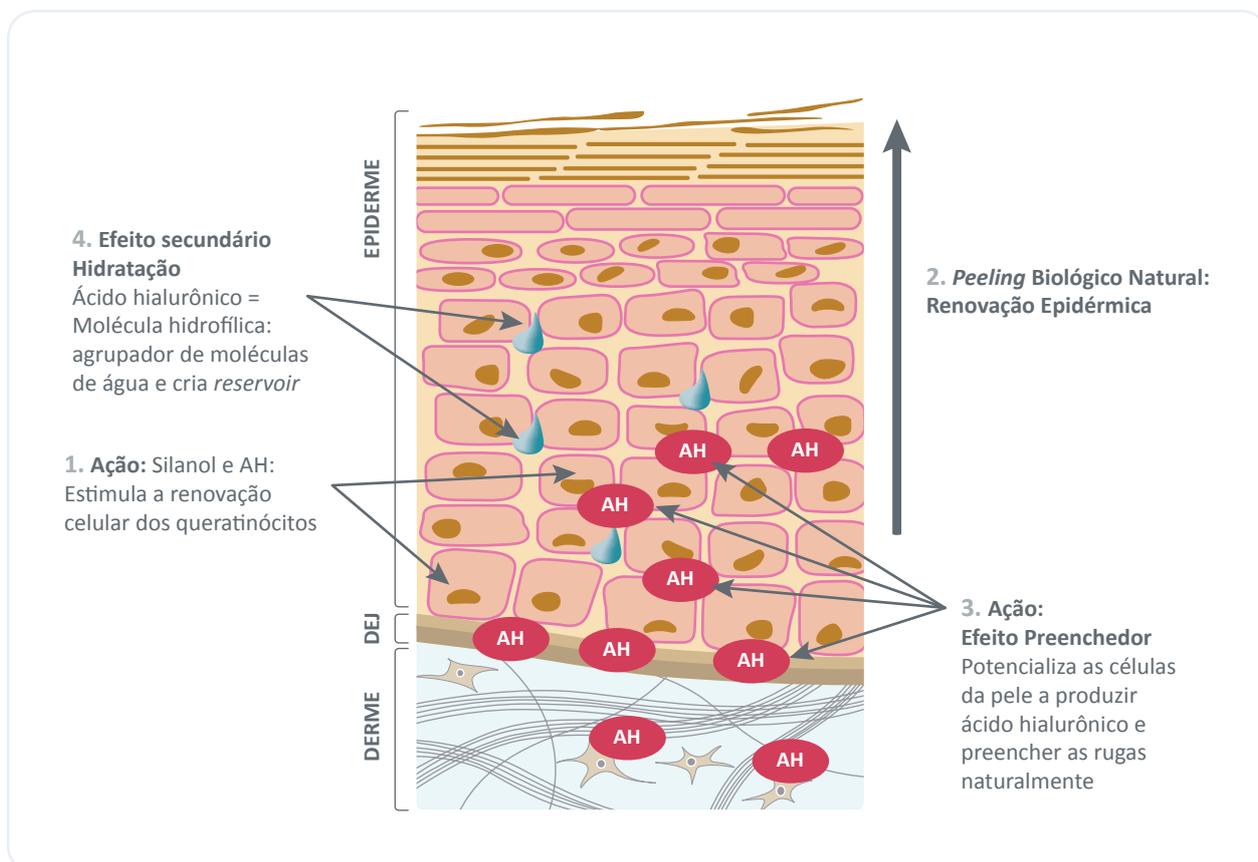
Legenda. A cinética da degradação do Ácido Hialurônico (AH), Metilsilanetriol (MTS), Hyaxel® por testes de hialuronidase bovina. Esses ativos são digeridos pela hialuronidase durante 5 e 15 minutos a 37°C, o que permite detectar fragmentos de Ácido Hialurônico (AH).

### Resultados:

A cinética de degradação foi diferente entre o Ácido Hialurônico (AH) e o Hyaxel®. A eletroforese do gel de agarose mostra uma grande distribuição de fragmentos de AH com pesos moleculares maiores no caso do Hyaxel®. Dessa forma, podemos concluir que o Hyaxel® é menos acessível à quebra enzimática, o que é um aspecto positivo considerando os efeitos colaterais de fragmentos muito pequenos de AH.

## 13 Conclusão

○ **Hyaxel®**, Ácido Hialurônico Fracionado (150-600KDa) vetorizado com Silício Orgânico, possui a melhor propriedade de citoestimulação celular e tolerância na pele. Foi demonstrado uma melhora na matriz extracelular dérmica com aumento da densidade da rede colagênica e um acúmulo de GAGs próxima à junção dermoepidérmica após aplicação tópica, conferindo ao produto as ações descritas abaixo.



### Principais Benefícios:

- Aumenta o sistema de defesa da pele;
- Hidratação - aumento da síntese de Ácido Hialurônico Natural;
- Aumenta a espessura da epiderme;
- Combate as reações inflamatórias;
- Estimula a renovação celular (efeito *retinoic-like*), reestruturando a epiderme;
- Atua como um potente renovador celular tanto para as camadas epidérmica e dérmica;

### Principais Aplicações Cosméticas:

- Hidratantes;
- Produtos para peles sensíveis;
- Normalização da barreira epidérmica;
- *Antiaging* - efeito preenchedor e firmador;
- Tratamentos pré e pós procedimentos;
- Produtos antiestrias.

## 14 Especificações Farmacotécnicas

INCI Name	<i>Silanetriol (and) Hyaluronic Acid (and) Water</i>
Aparência	Líquido incolor transparente
Formulação	Adicionar o ativo abaixo de 40°C
Dosagem	5 a 10%
pH ótimo	4,5 a 6,5
Aplicação	Emulsões, cremes, géis, gel-creme, loções, serum
Área de Aplicação	Face, colo, pescoço, área dos olhos, corpo
Armazenamento	Temperatura ambiente 25°C, não aquecer

## Referências Bibliográficas

- [1] Girish KS and Kemparaju K. Life Sciences. 2007. 80: 1921-1943.
- Agren UM, Tammi M and Tammi R. J. Cell Physiol. 1995. 164: 240-248.
- Asari A. Glycoforum. 2005. Chap. 29.
- Bourguignon LYW, Ramez M, Gilad E, Singleton PA, Man MQ, Crumrine DA, Elias PM and Feingold, KR. J. Invest. Dermatol. 2006. 126: 1356-1365.
- Brown TJ, Alcorn D and Fraser RE. JID. 1999. 113: 740-746.
- Evanko S and Wight TN. Glycoforum. 2001. Chap. 20.
- Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, Selleri S, Sommariva M, Sfondrini L, Cavicchini S, Balsari A, Rumio C. J Immunol. 2008 Aug 1;181(3):2103-10.
- Horibe EK, *Estética Clínica e Cirúrgica*. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter, 2000. p. 157.
- Karvinen S, Pasonen-Seppänen SM, Hyttinen JMT, Pienimäki JP, Törrönen KJ, Jokela TA, Tammi MI and Tammi RH. J. Biol. Chem. 2003. 278: 49495-49504.
- Kaya G, Rodriguez I, Jorcano JL, Vassali P, Stamenkovic I. Genes and Dev. 1997. 11: 996-1107.
- Kaya G, Tran C, Sorg O, Hotz R, Grand D, Carraux P, Didierjean L, Stamenkovic I and Saurat JH. PloS. 2006. 3 : 2291-2303.
- Krasinski R, Tchórzewski H. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2007 Nov 19;61:683-9. Review. Polish.
- Lee HG and Cowman MF. Anal. Biochem.. 1994. 219: 278-287.
- Meyer LJM and Stern R. J. Invest. Dermatol.1994. 102: 385-389.
- Noble PW. Matrix Biol. 2002. 21: 25-29.
- Oh J., Kim J, Cho K, EUN H and Chung I. JID Symposium proceedings. 2008. 128: S43. poster n°257.

Pasonen-Seppänen SM, Karvinen S, Törrönen KJ, Hyttinen JMT, Jokela TA, Lammi MJ, Tammi MI and Tammi RH. J. Invest. Dermatol. 2003. 120: 1038-1044.

Pasonen-Seppänen SM, Maytin EV, Törrönen KJ, Hyttinen JMT, Hascall VC, MacCallum DK, Kultti AH, Jokela TA, Tammi MI and Tammi RH. J. Invest. Dermatol. 2007. 128: 797-807.

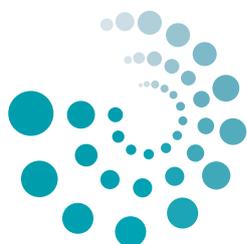
Passi A, Sadeghi P, Kawamura H, Anand S, Sato N, White LE, Hascall VC, Maytin EV. Exp. Cell Res. 2004. 296: 123-134.

Tammi R, Ripellino JA, Margolis RU, Maibach HI and Tammi M. J. Invest. Dermatol. 1989. 92: 326-332.

Tammi R and Tammi M. Exp. Cell. Res. 1991. 195: 524-527.

Termeer C, Benedix F, Sleeman, J, Fieber C, Voith U, Ahrens T, Miyake K, Freudenberg M, Galanos C and Simon JC. J. Exp. Med. 2002. 195 : 99-111.

Termeer C, Hennies J, Sleeman, J, Voith U, Ahrens T, Weiss JM, Prehm P and Simon JC. J. Immunol. 2000. 165 : 1863-1870.



**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 2455  
[info@biotecdermo.com.br](mailto:info@biotecdermo.com.br)

0800 770 6160

[www.biotecdermo.com.br](http://www.biotecdermo.com.br)