

ILUMISCAN

CLAREADOR DA PELE COM TECNOLOGIA DRONE DE LIBERAÇÃO DE ATIVOS

A pigmentação da pele é regulada por fatores genéticos, ambientais e endócrinos que modulam a quantidade, tipo e distribuição de melanina. A melanina epidérmica é um complexo funcional e estrutural dentro da epiderme composto por dois tipos de células: melanócitos e queratinócitos. A variação na cor da pele é determinada principalmente pelo número, conteúdo de melanina e distribuição de melanossomas produzidos e transferidos por cada melanócito para um agrupamento de queratinócitos em torno dele. O complexo melanócito-queratinócito responde rapidamente a uma ampla gama de estímulos ambientais.

Sob influência de fatores internos e externos, a pele frequentemente reage a esses agentes modificando o padrão de pigmentação constitutivo. Os principais participantes constituintes na pigmentação da pele incluem melanócitos e alfa-MSH (hormônio alfa estimulador de melanócito). Fatores extrínsecos como radiação pela luz UV (ultravioleta) também afetam o processo de pigmentação, ativando vias de melanogênese e estimulando a atividade da tirosinase.

A hiperpigmentação ocorre devido à produção de melanina de forma desigual. O papel fisiológico da melanina consiste em prover a cor da pele e a fotoproteção, difratando a radiação UV e protegendo, assim, o material genético da célula. As melaninas são produzidas, através da melanogênese, por células especializadas chamadas melanócitos. E a sua produção desordenada pode levar à formação de lentigem ou manchas escurecidas de senescência.

Muitas são as modificações patológicas da cor da pele, que são denominadas discromias. Elas podem se apresentar em pessoas com 50 anos de idade ou mais, devido a uma combinação de melanina e fibras de elastina fragmentadas. Também podem surgir sob a forma de melasma, um escurecimento da pele difuso ao longo da testa, queixo e lábio superior. Este tipo de escurecimento da pele decorre de um problema hormonal, e é mais comum durante a gravidez e a menopausa, bem como com o uso recorrente de contraceptivos orais.

De maneira geral, a inibição da ação de fatores intrínsecos e extrínsecos é crucial para o sucesso de qualquer clareamento. O tratamento da pele que apresenta hiperpigmentação não é fácil de ser realizado porque muitos compostos efetivos para este propósito apresentam-se como irritantes e podem promover a descamação.

Clareamento da pele

Evitar a exposição ao sol é imprescindível para um tratamento clareador ser bem sucedido, por isso é importante o uso de protetor solar com proteção UVA e UVB. Os filtros solares selecionados para este fim devem proteger essencialmente contra a radiação UVA, principal causadora do escurecimento da pele após a exposição solar. Os tratamentos tópicos para a despigmentação facial devem remover o pigmento existente da pele, encerrar a produção de melanina adicional e impedir a transferência de melanina. É importante que os ingredientes clareadores apenas inibam a produção de pigmento e não destruam os melanócitos.

Os melanócitos estão presentes desde o nascimento e não se dividem ou se reproduzem durante o tempo de vida de um indivíduo, fazendo com que sejam células de preservação extremamente importantes. Além disso, as células não possuem a barreira do estrato córneo para evitar a penetração de substâncias clareadoras. Um cosmético de redução de pigmento é eficaz quando ele atinge profundamente o melanócito dentro da pele. Este é o fator limitante na maioria dos clareadores de pele.

IlumiScan é o mais avançado sistema de clareamento no campo cosmético, que auxilia na uniformização do tom da pele, deixando-a mais iluminada. Sua tecnologia de ponta combina dois peptídeos na mesma partícula transformando-a em uma cápsula inteligente, que atinge seletivamente os melanócitos devido à presença de um ligante específico na sua superfície que sinaliza a cápsula aos receptores α -MSH, minimizando a expressão da tirosinase.

Este sistema inteligente incide apenas sobre as áreas onde a melanina está em excesso e não afeta as células circundantes não melanogênicas. **IlumiScan** é capaz de entregar o tom de pele mais parecido possível, tornando-o único na eliminação de hiperpigmentação.

Diferente dos outros produtos de mercado, como o Arbutin e o Ácido Kójico, **IlumiScan** só é ativado quando há estimulação da melanogênese, quando há uma superprodução e não ocorre em condições basais. **IlumiScan** não reduz a produção da melanina em toda a área onde foi aplicado, pois atua apenas nos melanócitos que ocasionam manchas escuras na pele.

Concentração

1% em formulações cosméticas (gel, creme, loção, sérum, etc). Aplicar na pele limpa 2 vezes ao dia.

Aplicações

- ✓ Clareia manchas escuras;
- ✓ Controla a pigmentação induzida por radiação UV;
- ✓ Uniformiza o tom da pele;
- ✓ Aumenta a luminosidade da pele.

Vantagens

- ✓ O sistema drone aumenta a penetração dentro das células em 92%;
- ✓ Seletividade celular;
- ✓ A cápsula melhora sua bioatividade;
- ✓ Não invasivo;
- ✓ Clareamento seguro;
- ✓ Tecnologia patenteada;
- ✓ Estudos clínicos de eficácia e segurança;
- ✓ Livre de GMO (geneticamente modificados);
- ✓ Livre de parabenos;
- ✓ Livre de TSE (encefalopatia espongiforme bovina);
- ✓ Nenhum animal foi usado para testar a eficácia ou a segurança do produto;
- ✓ Maior eficácia devido ao seu duplo mecanismo de ação.

Mecanismo de ação

IlumiScan é uma nanocápsula inteligente formada por dupla camada com peptídeos específicos em sua superfície. Através destes peptídeos, **IlumiScan** seleciona a célula alvo, através de um sistema ITD (*Intelligent Target Device* - Dispositivo Alvo Inteligente). Esse sistema permite que a cápsula se ligue exatamente ao receptor dessas células conforme sua afinidade, e libere o ativo dentro das mesmas, não agindo em condições basais.

IlumiScan tem o potencial de afetar ligações ao receptor α -MSH inibindo a melanogênese, que pode ser causada por um efeito antagonista do α -MSH. Ao encapsular um peptídeo específico, o **IlumiScan** minimiza a expressão da tirosinase e atinge seletivamente melanócitos devido à presença de um ligante específico na sua superfície, que sinaliza a cápsula drone aos receptores α -MSH.

O peptídeo ligante tem grande afinidade com o receptor do melanócito MC1, assim, dirige seletivamente a cápsula para a célula alvo e inibe o processo de melanogênese. Após as cápsulas se ligarem ao receptor, as mesmas são internalizadas por endocitose, liberando o peptídeo encapsulado para o citoplasma, onde inibirá a atividade da tirosinase.

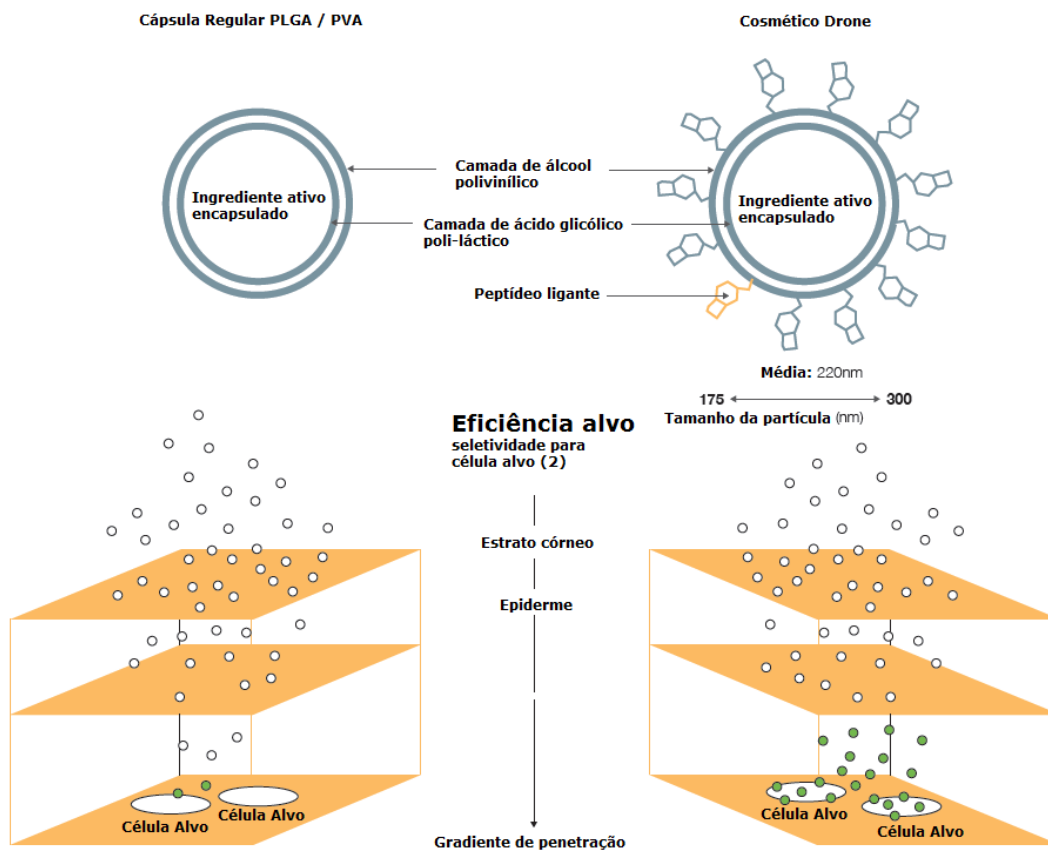


Figura 1. O peptídeo ligante confere propriedades de direcionamento específico às cápsulas. Quando uma mistura de diferentes tipos de células, normalmente presentes na pele, é exposta ao **IlumiScan**, elas mostram uma alta afinidade pelos receptores específicos das células-alvo. Por outro lado, cápsulas sem ligante peptídico irão interagir de forma semelhante com qualquer tipo de célula disponível, independentemente da especificidade celular.

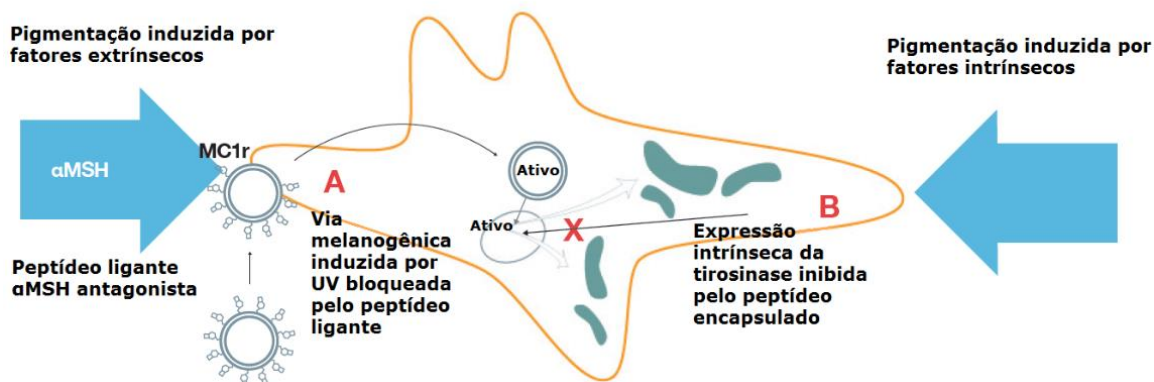


Figura 2. (A) O peptídeo ligante **IlumiScan** inibe a ligação de α -MSH ao seu receptor que bloqueará a via melanogênica induzida por UV, inibindo assim a melanogênese. (B) O peptídeo encapsulado **IlumiScan** inibe eficazmente a melanogênese sob condições estimuladas, sem efeito na melanogênese basal, inibindo também a expressão da tirosinase.

IN VITRO

1. Afinidade de IlumiScan e o melanócito

Neste estudo, o objetivo foi avaliar a eficiência de ligação do peptídeo ligante aos receptores presentes nos melanócitos. O peptídeo foi incubado em diferentes concentrações na presença do ligante específico para os receptores do tipo MC1: NDP- α MSH em células.

À medida que a concentração do peptídeo aumenta, a ligação do ligante específico diminui, indicando que ambos competem pelo sítio de ligação do receptor MC1. O bloqueio dos receptores MC1 inibe a via de síntese da melanina, e consequentemente sua produção. O peptídeo inibe 95% da ligação do ligante específico.

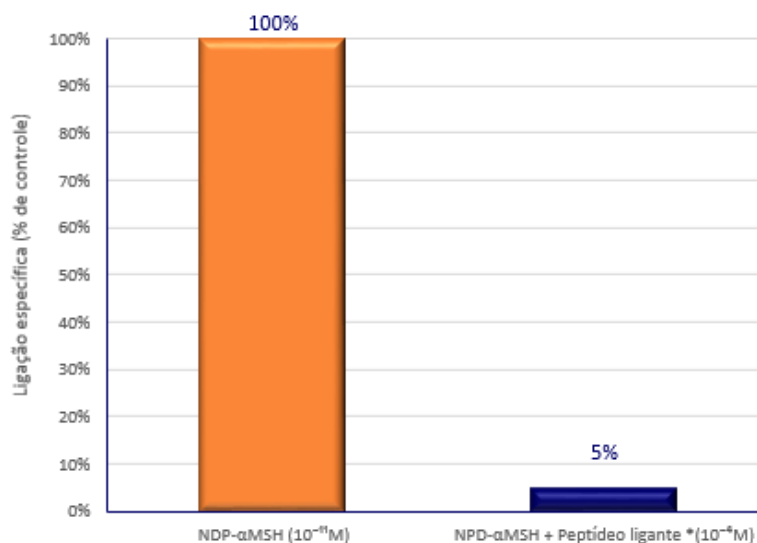


Gráfico 1. Ligação específica ao receptor de melanócitos. O peptídeo ligante bloqueia todas as reações após a ligação de α MSH aos receptores MC1.

2. Viabilidade celular

Neste experimento, o objetivo foi determinar o efeito do **IlumiScan** nas células do melanoma e na viabilidade dos melanócitos humanos.

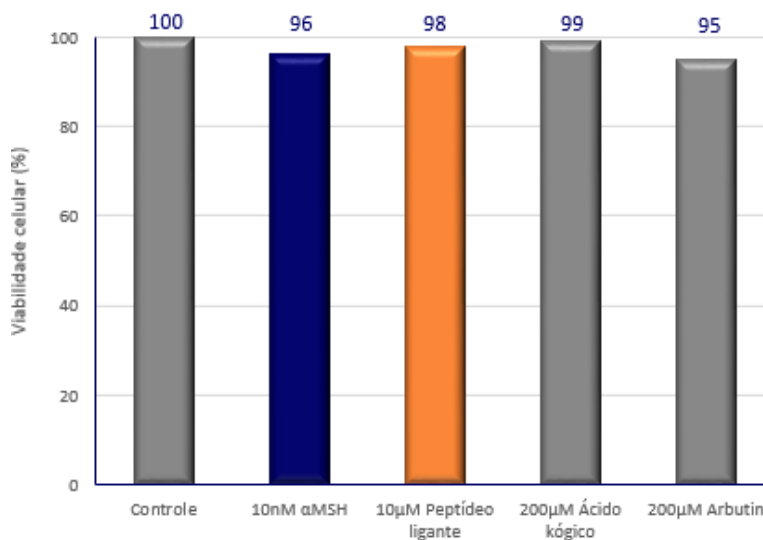


Gráfico 2. Viabilidade celular. A viabilidade celular foi medida para demonstrar que a redução no teor de melanina é um efeito específico, não devido a uma redução no número de células viáveis.

3. Efeito na melanogênese induzida por α -MSH

O objetivo foi determinar a potencial atividade anti-melanogênica do peptídeo ligante em células de melanoma.

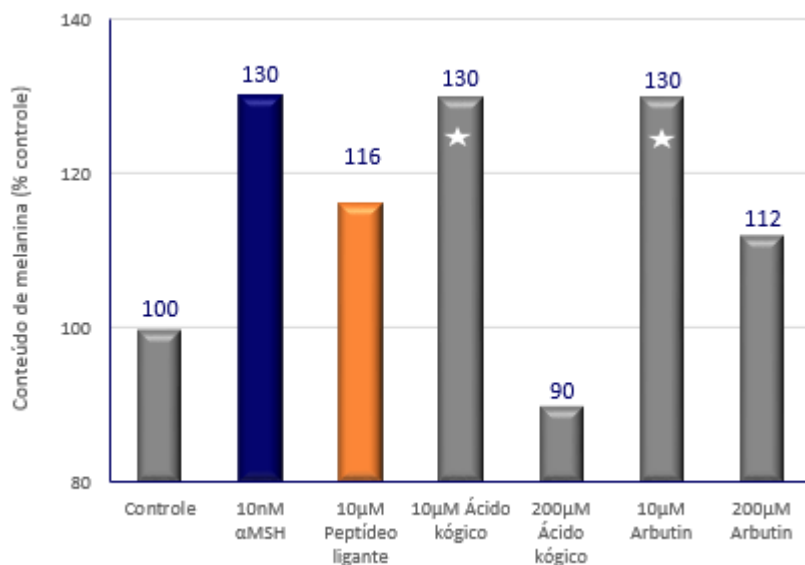


Gráfico 3. Determinação do teor de melanina após estimulação com α -MSH em células de melanoma. O peptídeo do ligante diminui o conteúdo de melanina na concentração 10 vezes menor do que o ácido kójico ou arbutin.

(*) Nenhum efeito foi observado com o ácido kójico ou arbutin em concentrações mais baixas.

4. Efeito na melanogênese induzida por α -MSH em melanócitos humanos

O objetivo foi determinar a potencial atividade antimelanogênica do peptídeo ligante em melanócitos humanos.

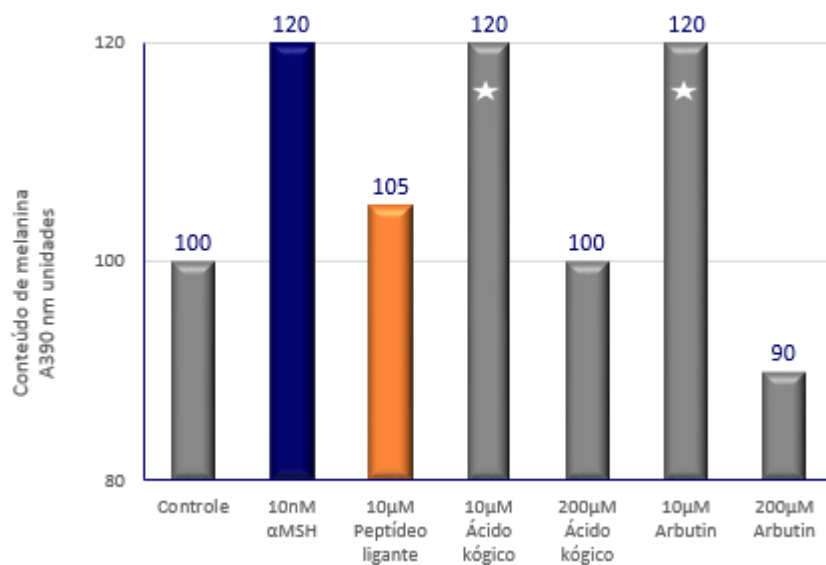


Gráfico 4. Determinação do teor de melanina após estimulação com α -MSH em melanócitos humanos. Efeito do peptídeo ligante, comparado ao ácido kójico e arbutin, na síntese de melanina em melanócitos humanos induzidos por α -MSH.

(*) Nenhum efeito foi observado com o ácido kójico ou arbutin em concentrações mais baixas.

5. Efeito sobre a melanina em condições basais

O objetivo foi determinar o conteúdo de melanina em melanócitos humanos sob condições basais.

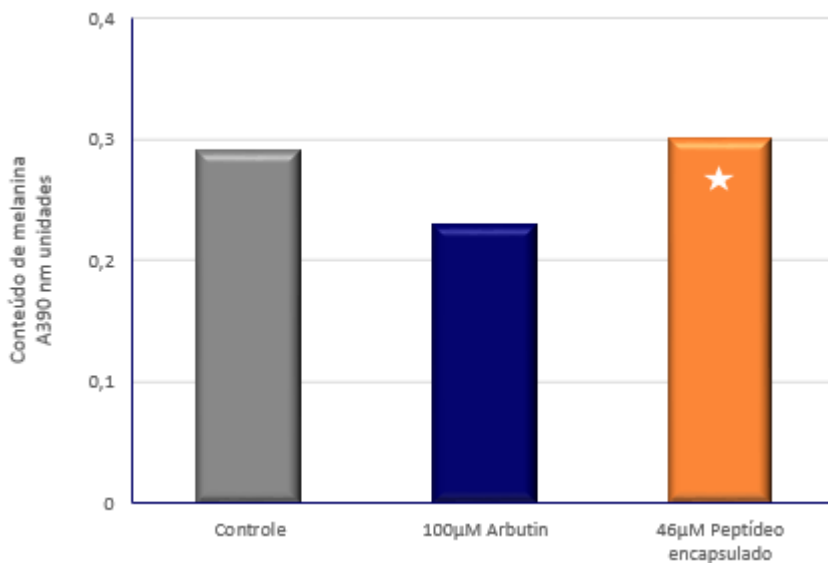


Gráfico 5. O teor de melanina nas células de melanoma foi medido após 4 dias de tratamento. O peptídeo encapsulado não inibe a melanina sob condições basais.

(*) Os dados obtidos em relação ao controle são normais de acordo com o ensaio. Valores mais elevados não implicam ativação melanogênica, mas ausência de atividade.

6. Efeito no teor de melanina estimulado com IMBX

O objetivo foi determinar o efeito sobre o conteúdo de melanina em células de melanoma B16 sob condições melanogênicas.

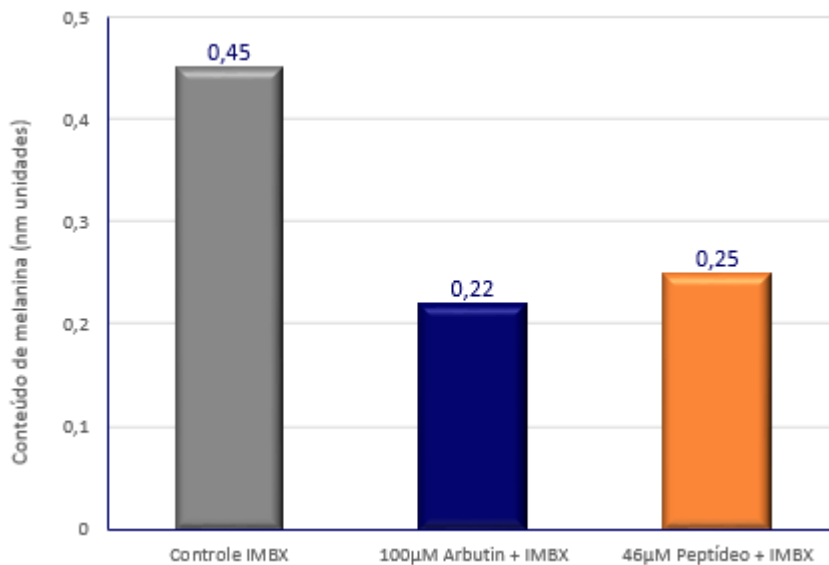


Gráfico 6. O peptídeo encapsulado inibiu o conteúdo de melanina em células de melanoma estimuladas com IMBX. A inibição do peptídeo encapsulado a 46µM foi semelhante ao observado com Arbutin 100µM.

7. Efeito no teor de melanina estimulado com α -MSH

O objetivo foi determinar o efeito sobre o conteúdo de melanina em células de melanoma sob condições melanogênicas.

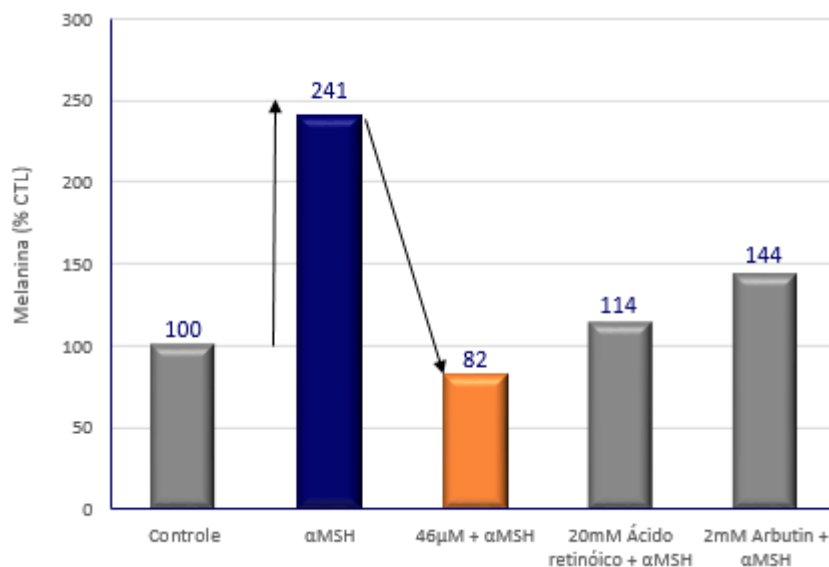


Gráfico 7. O peptídeo encapsulado inibiu o teor de melanina em células de melanoma estimuladas com α -MSH. O efeito inibitório do peptídeo encapsulado foi maior do que o observado com 2mM de arbutin e 20mM de ácido retinóico.

8. Efeito na atividade da tirosinase sob condições basais

O objetivo foi determinar o efeito do peptídeo encapsulado sob condições basais na atividade da tirosinase e investigar seu mecanismo de despigmentação em células de melanoma.

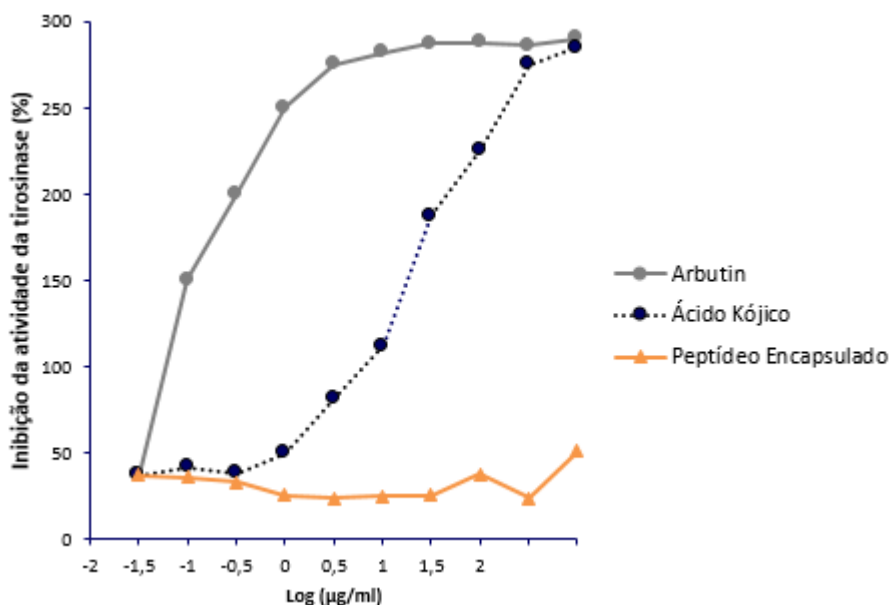


Gráfico 8. Efeito do peptídeo encapsulado, arbutin e ácido kójico na atividade da tirosinase de cogumelo. O peptídeo encapsulado, diferentemente do arbutin e do ácido kójico, não inibiu a atividade da tirosinase sob condições basais.

9. Efeito na atividade da tirosinase sob condições melanogênicas

O objetivo foi determinar o efeito na atividade da tirosinase em células de melanoma em condições melanogênicas.

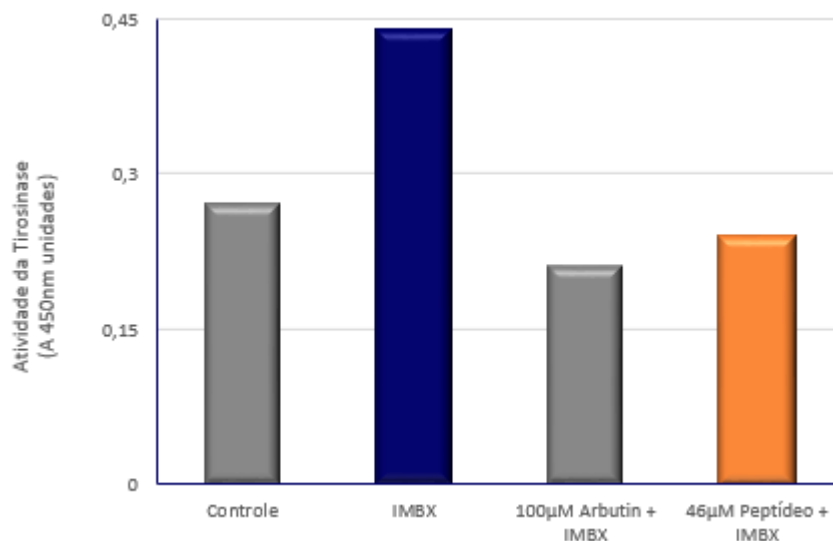


Gráfico 9. O efeito do peptídeo encapsulado foi comparado com arbutin 100µM como referência na melanogênese induzida por 100µM IMBX. Estes resultados demonstraram que o peptídeo encapsulado, embora não possua um efeito inibidor direto na tirosinase, tem um efeito significativo na expressão da enzima quando é estimulado pelo IMBX.

10. Efeito no teor de melanina usando modelo humano de pele 3D

O objetivo foi avaliar a atividade despigmentante do peptídeo encapsulado na epiderme humana reconstruída. O peptídeo encapsulado foi adicionado em 2 concentrações (4,6µM e 46µM). O efeito foi quantificado por espectrofotometria após 12 dias.

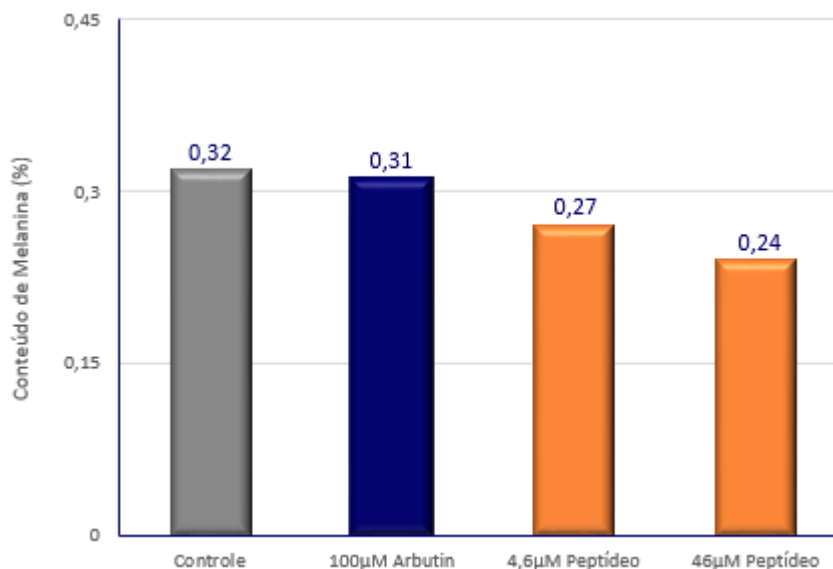


Gráfico 10. Conteúdo de melanina no modelo de pele 3D. O peptídeo encapsulado reduziu a pigmentação da epiderme reconstruída pigmentada.

11. Seletividade celular

O **IlumiScan** direcionado a melanócitos foi incubado em uma população celular mista (incluindo melanócitos, queratinócitos, monócitos, fibroblastos, células dendríticas e linfócitos) a 50 µg/mL durante 180 minutos.

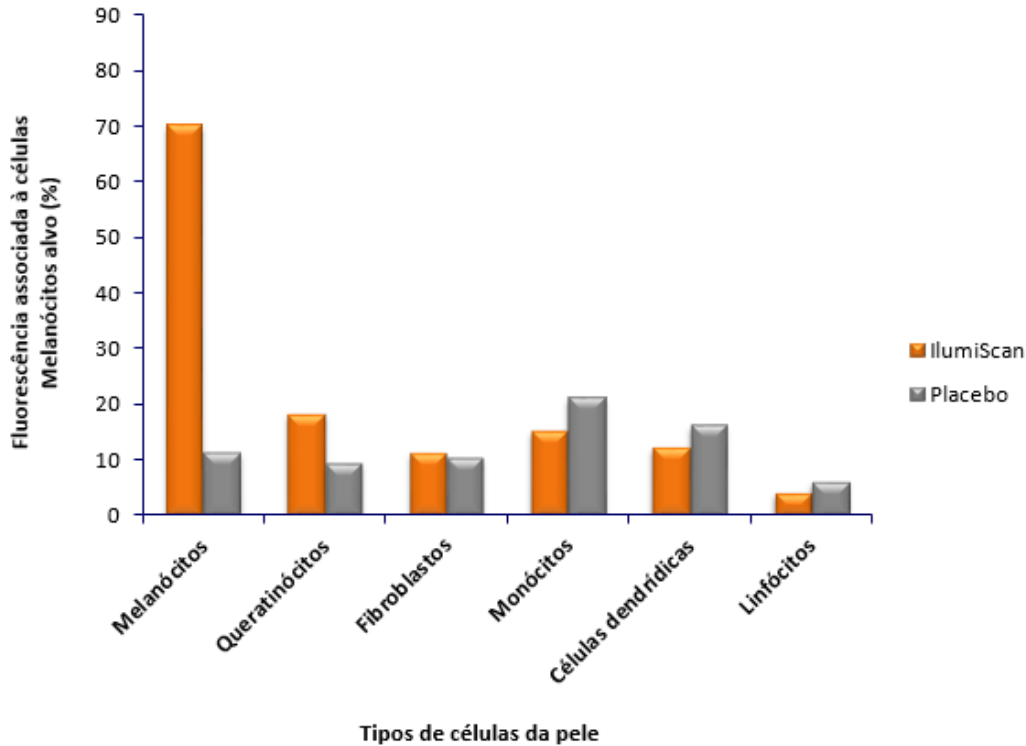


Gráfico 11. Alvo seletivo do **IlumiScan** em diferentes linhagens celulares.

12. Afinidade ao melanócito e captação de cápsula

Análise da ligação e captação de **IlumiScan** dirigida a melanócitos. A ligação **IlumiScan** foi estudada incubando células com 20µg/mL, durante 1h. Subsequentemente, as células foram lavadas e analisadas. A captação foi estudada incubando células com 20µg/mL por 1h.

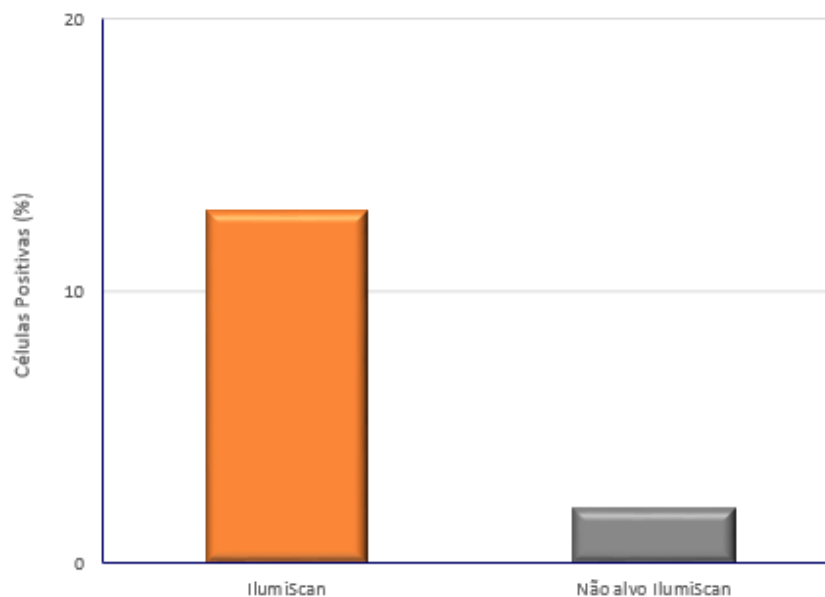


Gráfico 12. Afinidade ao melanócito.

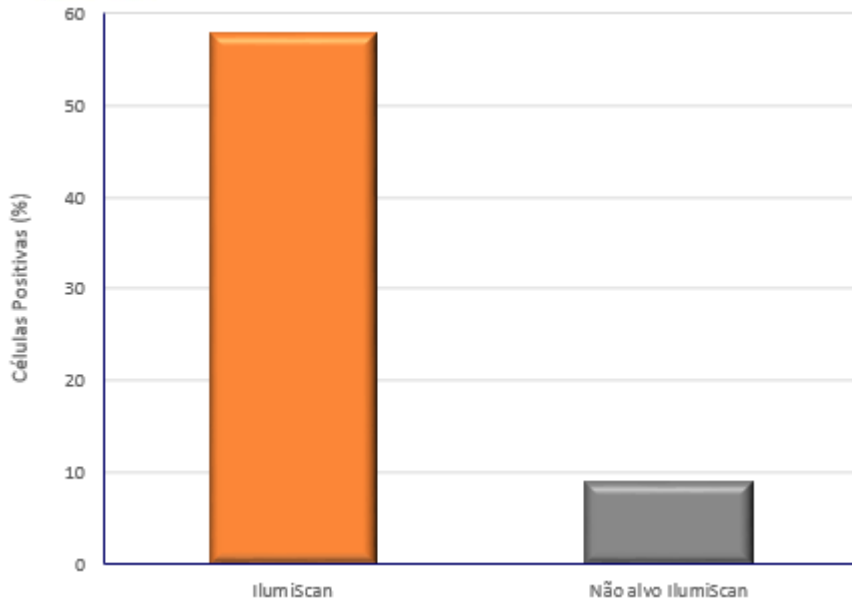


Gráfico 13. Internalização dos melanócitos.

13. Localização intracelular de IlumiScan detectada por TEM (*Transmission Electron Microscopy* – Microscopia Eletrônica de Transmissão)

O objetivo foi investigar que o **IlumiScan** não foi degradado no lisossoma celular, liberando o ingrediente ativo para o citoplasma que é essencial para o composto ativo interagir e, subsequentemente, inibir a expressão da tirosinase. Estas partículas foram incubadas com células de melanócitos durante 24h.

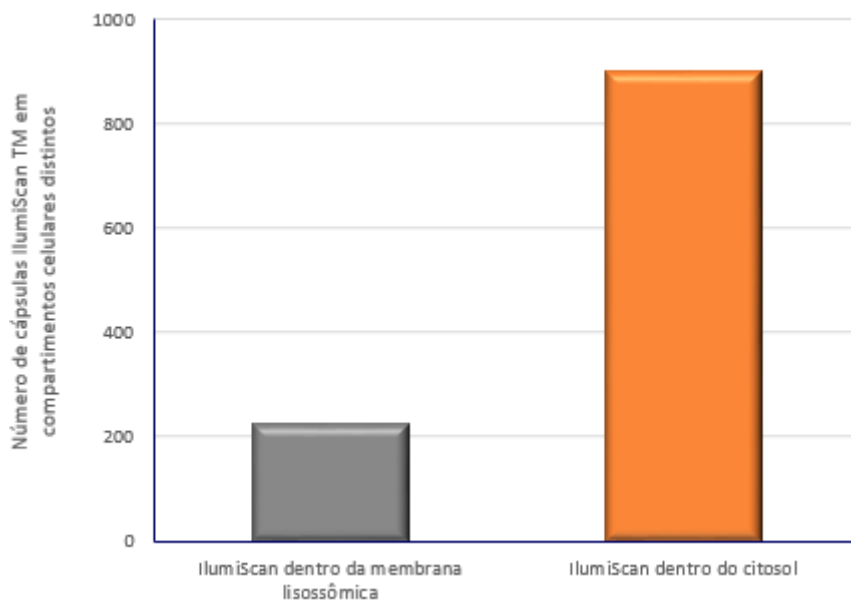


Gráfico 11. Rastreamento subcelular do **IlumiScan** por TEM. Sugere que a maioria dos compostos escaparam dos compartimentos endossômicos / lisossomais para o citosol.

14. Inibição da adenil ciclase (AC)

O peptídeo alvo interage com os receptores MSH da membrana plasmática dos melanócitos. Quando há esta interação com os receptores, menos melanina é produzida.

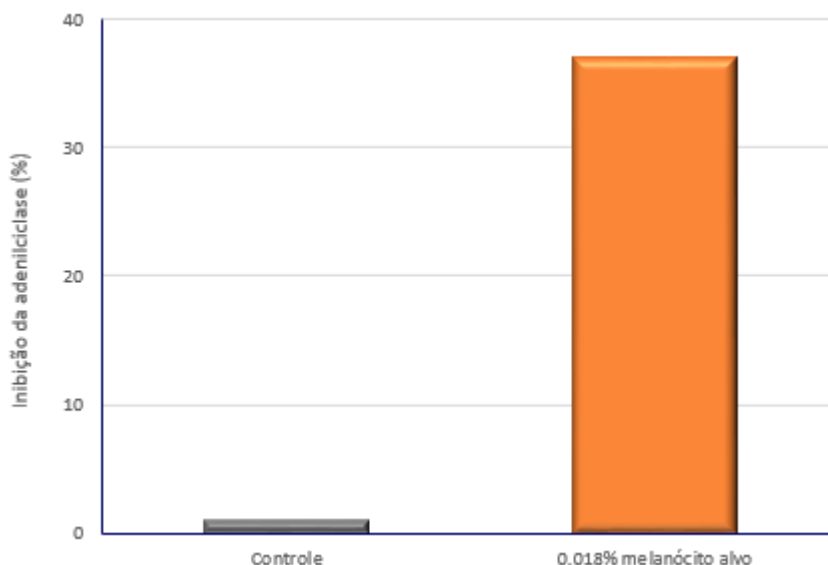


Gráfico 12. Resultados da inibição da adenil ciclase em comparação com o controle.

IN VIVO

Foi realizado um estudo duplo-cego de eficácia *in vivo* em 20 voluntárias, com idade entre 18 e 65 anos e com todos os tipos de pele, comparando um creme contendo 1% de **IlumiScan** versus placebo, no clareamento da pele de indivíduos asiáticos, e os resultados obtidos foram através de colorimetria.

Foi aplicado o **IlumiScan** duas vezes ao dia em uma área delimitada para o tratamento e outra delimitada para ser o controle, aplicado o placebo por um período de 28 dias.

Os seguintes parâmetros foram utilizados para avaliar os efeitos *in vivo* do produto testado sobre a cor da pele:

- Luminância (L*) avalia o clareamento ou escurecimento da pele;
- Cromometria - A e B descreve o efeito clareador de manchas escuras.

O **IlumiScan** mostrou excelente eficácia clareadora da pele em comparação ao placebo, caracterizado por um aumento de luminosidade em 75% dos voluntários e o clareamento das manchas escuras em 80% dos voluntários. O placebo não mostrou qualquer efeito significativo.



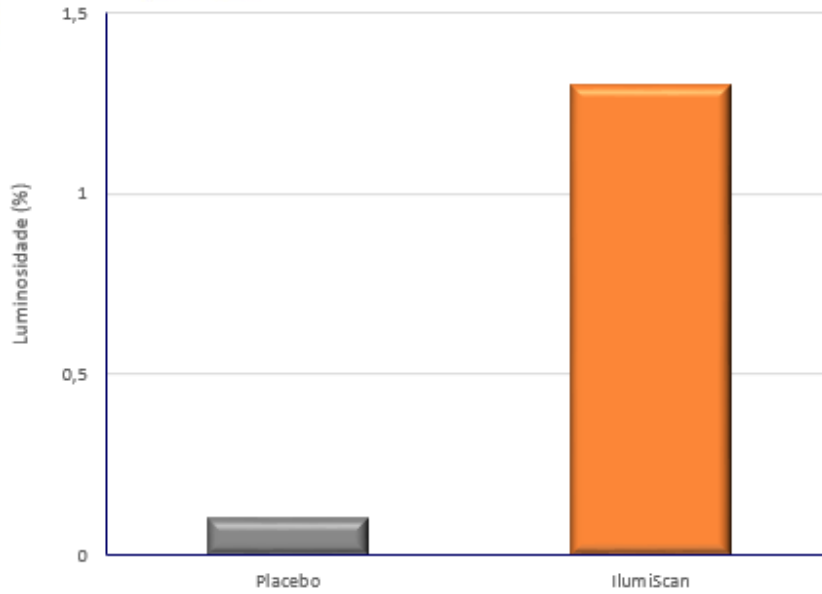


Gráfico 1. Luminância rosto inteiro.

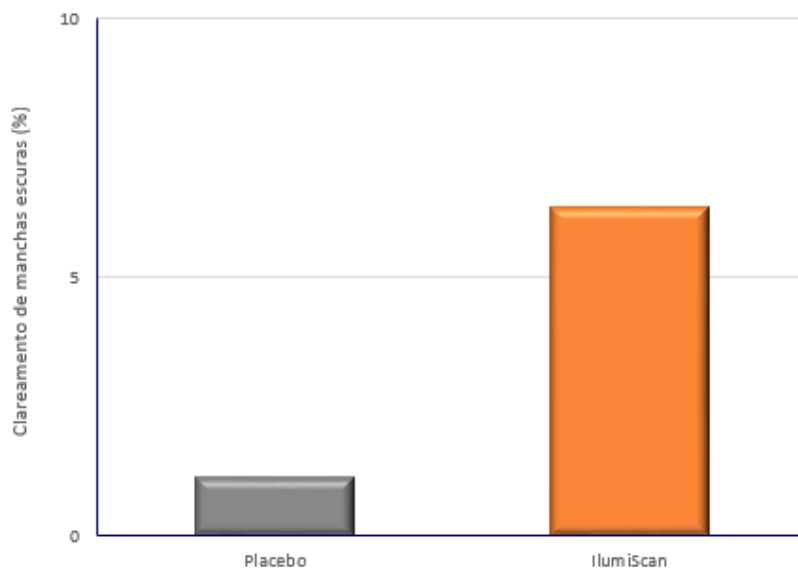


Gráfico 2. ITA° despigmentação.

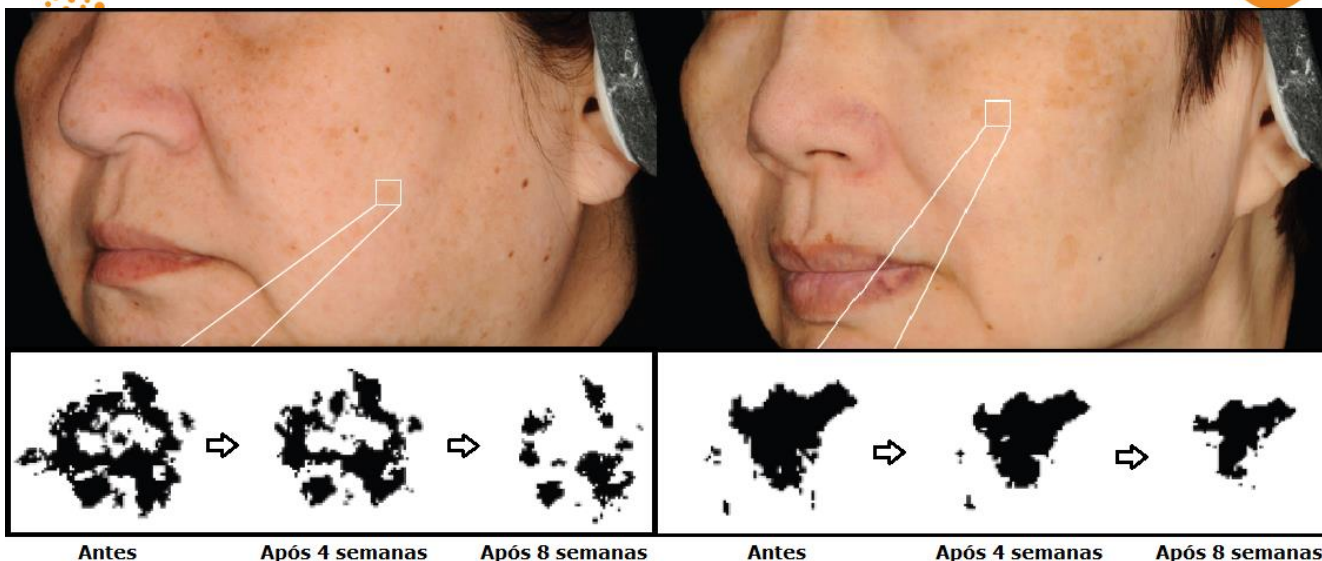


Figura 3. Clareamento de manchas escuras.

Informações Farmacotécnicas

- ✓ Tecnologia hidrossolúvel compatível com quase todos os tipos de bases (exceto géis lípidos, produtos de espuma lípida e óleo lípido que precisam de adaptação da fórmula);
- ✓ Estável em pH de 4,5-7,5;
- ✓ Deve ser conservado em ambiente fechado, preferencialmente a 20°C;
- ✓ Incorporar no final da formulação, em temperatura abaixo de 45°C;

Referências Bibliográficas

1. Desafios do clareamento da pele. Disponível em: <https://www.dermatologiasp.com/desafios-do-clareamento-da-pele/>
2. Nicoletti et al. Hiperpigmentação: Aspectos Gerais e Uso de Depigmentantes Cutâneos. *Cosmetics & Toiletries* (Edição em Português). Vol. 14, pág. 46-51, 2002.
3. ALCHORNE, M. A.; CESTARI, S.C. P.. Tratamento Dermatológico Das Hiperpigmentações. *Revista Brasileira De Medicina*, v.58, n.3, mar. 2001.

Última atualização: 15/02/2019 LM