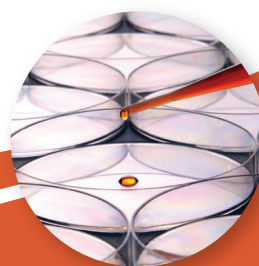


GLYCOXIL[®] Oral

& ALISTIN[®] Tópico





GLYCOXIL® Oral

Nome Químico: Carcinina ou Decarboxicarnosina.

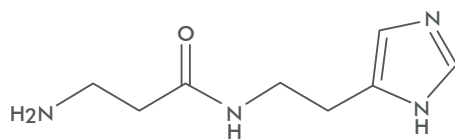
Glycoxil® é um peptidomimético, de estrutura dipeptídica, patentado pela Exsymol, capaz de exercer inúmeros benefícios à saúde. **Glycoxil®** apresenta propriedades antiglicação/glicoxidação e deglicante, demonstradas *in vitro* e *in vivo*. **Glycoxil®** atua na prevenção e no tratamento coadjuvante do envelhecimento sistêmico e de diversas desordens metabólicas.

Courbebaisse et al., 1998; Carletto et al., 2000

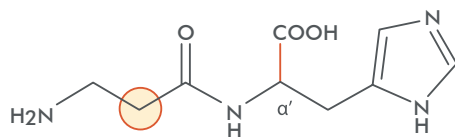
A **carcinina ou decarboxicarnosina**, cujo nome químico é β -alanil-histamina, é um dipeptídeo imidazólico natural, metabolicamente relacionado à L-carnosina. Sua principal vantagem sobre a carnosina é a resistência à hidrólise enzimática, que a torna mais biodisponível e apta a realizar suas funções antiglicante/glicoxidante e deglicante.

Babizhaev et al., 1994; Chen et al., 2004; Babizhayev, 2006

GLYCOXIL®
(Carcinina)



L-CARNOSINA



A modificação mínima da estrutura da carnosina, com a retirada do grupo ácido carboxílico (-COOH), transforma-a em carcinina, promovendo resistência às enzimas hidrofílicas.

Glycoxil® vs. Carnosina

Vantagens do Glycoxil® (Carcinina)

- Agente Deglicante;□
- Resistência à degradação enzimática promovida pelas carnosinases, teciduais e séricas, promovendo biodisponibilidade significativamente superior;
- Maior tempo de meia-vida e período de atividade;
- Ausência de liberação de histidina que reage com a histidina descarboxilase promovendo a liberação da histamina, um mediador das reações alérgicas no organismo.

Gariballa et al., 2000; Pegova et al., 2000; Chen et al., 2004

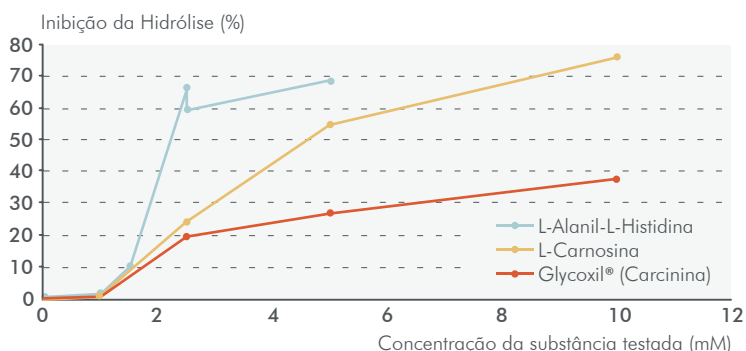
Estudos In Vitro

Carcinina é um derivado ativo e mais biodisponível da Carnosina

A hidrólise da carnosina é efetuada pela enzima carnosinase. Segundo resultados de um estudo conduzido por Pegova *et al.*, a taxa de hidrólise da carnosina foi 3 a 4 vezes maior quando comparada aos derivados anserina e ofidina. Já as taxas de hidrólise da carcinina, homocarnosina e N-acetilcarnosina foram desprezíveis. Os dados do estudo demonstraram que a metilação, a descarboxilação ou a acetilação da carnosina aumentam a resistência da molécula frente à hidrólise enzimática. Sendo assim, a carcinina tem a sua meia-vida aumentada nos tecidos.

Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 2000 Dec; 127(4):443-6

Glycoxil® não é sensível às dipeptidases



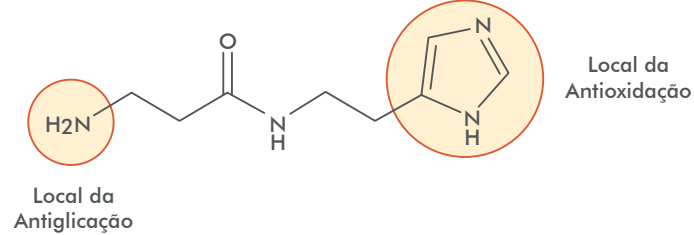
Comparação das taxas de metabolização entre **Glycoxil®**, carnosina e α -alanil-histidina. **Glycoxil®** não é sensível às dipeptidases sendo, portanto, **mais biodisponível**.

Glycoxil®: um Peptidomimético Anti-A.G.E.s e Deglicante

Ação antiglicante

- Glycoxil® "compete" com os açúcares protegendo as proteínas da glicação (a histidina é um aminoácido alvo para essa reação);
- Glycoxil® apresenta atividade antiglicoxidante.

Glycoxil® reage com os açúcares e seus produtos de oxidação



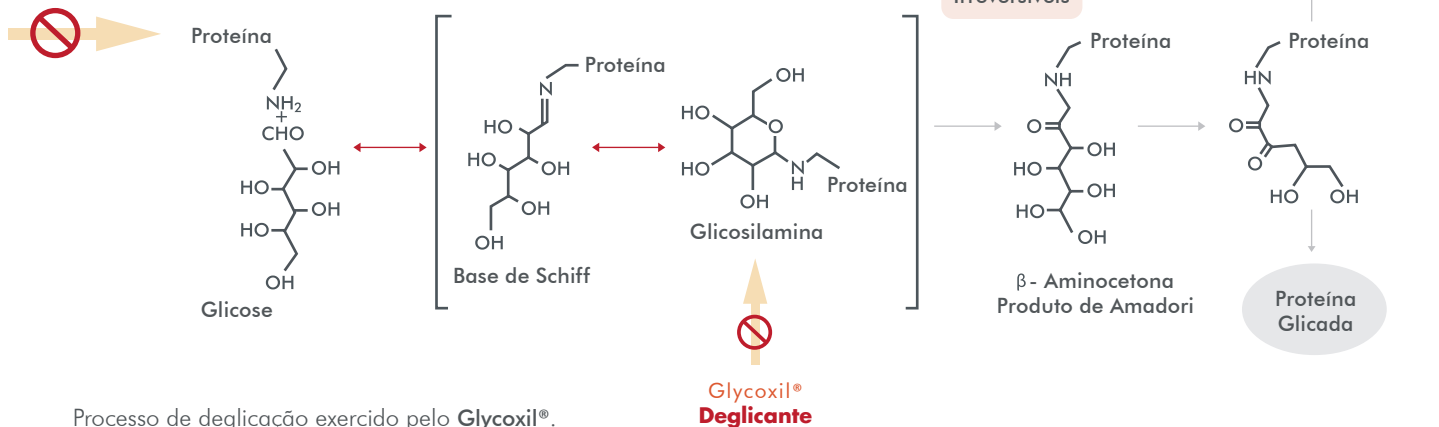
Processo de antiglicação e antiglicoxidação exercido pelo Glycoxil®.

Ação deglicante

A deglicação resulta na transferência de uma molécula aceptora, a Decarboxicarnosina, à molécula intermediária glicosilamina, revertendo essa etapa na reação de Maillard e, conseqüentemente, a glicação.

Courbebaisse et al., 1998; Carletto et al., 2000; Szwergold et al., 2005

Glycoxil®
Antiglicante



Glycoxil® e Envelhecimento Sistêmico

Os A.G.E.s (produtos finais de glicação avançada) estão envolvidos em um ciclo vicioso de inflamação, geração de ROS (espécies reativas de oxigênio) e produção amplificada de A.G.E.s.

Ramasamy et al., 2005

A glicação das proteínas e o aumento do estresse oxidativo são os dois principais fatores envolvidos com o envelhecimento biológico. Adicionalmente, evidências sugerem que a hiperglicemia e a hiperinsulinemia associadas ao diabetes tipo 2 podem acelerar a senescência celular.

Ksiazek & Witowski, 2008; Roriz-Filho et al., 2009

Outras Ações da Glycoxil®

- Reduz a concentração de TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, marcador de peroxidação lipídica);
- É um antioxidante fisiológico, pois liga-se aos metais de transição e aos hidroperóxidos;
- Inibe duas das mais deletérias espécies reativas de oxigênio: radical hidroxila e oxigênio singlete;
- Protege o DNA, por inibir o dano oxidativo;
- Apresenta atividade antiapoptótica.

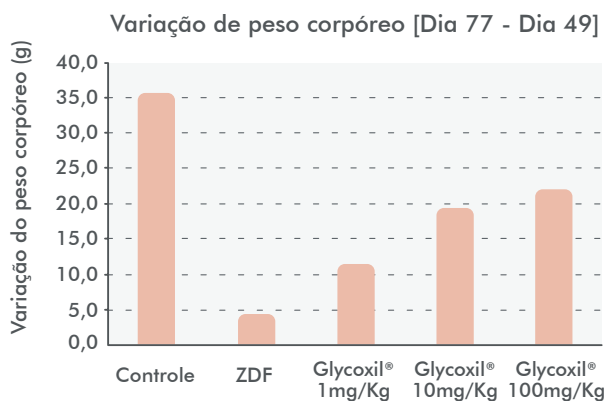
Estudos In Vivo

Animais com diabetes induzido pela ZDF (estreptozotocina) receberam a administração oral de **Glycoxil®**. O desenho experimental consistiu em:

- 46 ratos machos com diabetes induzido pela ZDF e 4 machos controle (magros);
- Administração oral de **Glycoxil®** nas doses de 1, 10 e 100 mg/Kg, por 3 meses;
- Avaliação de resultados clínicos e histológicos (pele).

Resultados

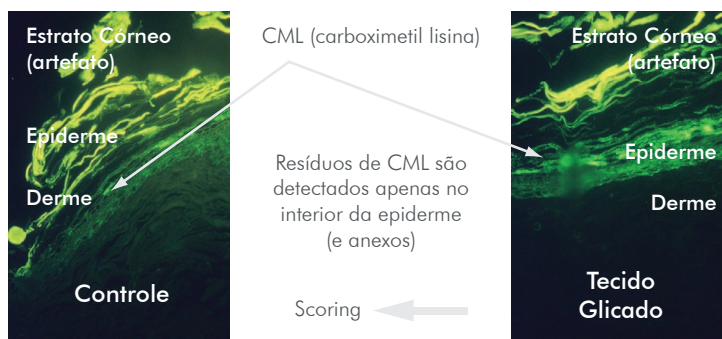
Clínicos: o tratamento com **Glycoxil®** 100 mg/Kg promoveu melhora do *status* físico geral e menor variação do peso corpóreo nos animais portadores do diabetes.



Glycoxil® promove menor variação do peso corpóreo.

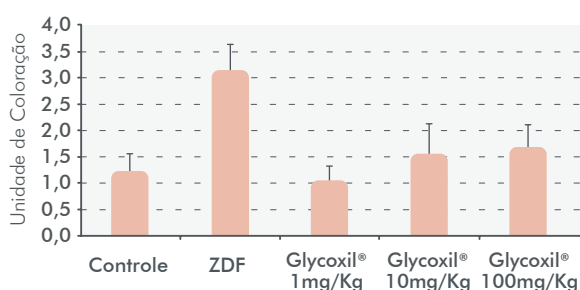
Histológicos: os animais portadores do diabetes apresentaram aumento dos níveis de glicação cutânea, além de outros prejuízos na pele quando comparados aos ratos magros (controle).

A administração de **Glycoxil®** reduziu os níveis de CML (Carboximetil-lisina - marcador de glicação) na epiderme e de caspase-3 (marcador de viabilidade celular) em fibroblastos, apresentando utilidade como *antiaging*.



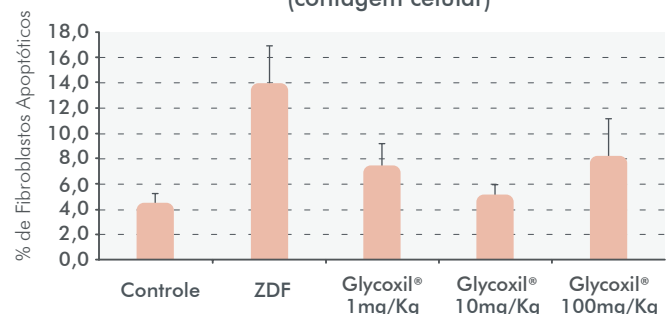
Animais portadores do diabetes apresentaram maiores níveis de CML.

CML epidermal - 3 meses de tratamento



Glycoxil® promove redução dos níveis de CML, pois verificamos um menor nível de glicação nos ratos tratados em relação ao controle positivo (ZDF).

Fibroblastos marcados com caspase-3 (contagem celular)



Glycoxil® promove redução dos fibroblastos marcados com caspase-3.

Outras Aplicações da Glycoxil®

Auxilia no tratamento das doenças metabólicas e cardiovasculares

- Previne e reduz complicações metabólicas por atuar na diminuição dos níveis de A.G.E.s;
- Previne e reduz processos inflamatórios e oxidativos sistêmicos;
- Previne desordens de disfunção endotelial;
- Previne e reduz impactos metabólicos gerados pelas desordens metabólicas (hiperglicemia, excesso de peso, aumento dos níveis de LDL, entre outras).

Toma et al., 2009; Gugliucci et al., 2009

Melhora a função cognitiva e atua no tratamento coadjuvante de doenças cerebrovasculares e do envelhecimento

- Previne a influência negativa sobre o metabolismo da LDL;
- Previne a redução da biodisponibilidade do NO;
- Previne desordens de disfunção endotelial (aterosclerose) e vasoconstrição;
- Reduz a pressão arterial e o índice de resistência vascular sistêmica;
- Previne o déficit locomotor e cognitivo.

Ramasamy et al., 2005; Hartog et al., 2007

Melhora o déficit mitocondrial:

- Reverte o déficit energético celular;
- Melhora a funcionabilidade da mitocôndria, por reduzir os níveis A.G.E.s.

Coughlan et al., 2009

Dosagem Recomendada:

100 a 300mg - Uso associado com outros ativos
300 a 1000mg - Uso isolado.
Antes ou durante as refeições.

Referências Bibliográficas

Babizhayev MA, Kasus-Jacobi A. **State of the art clinical efficacy and safety evaluation of N-acetylcarnosine dipeptide ophthalmic prodrug. Principles for the delivery, self-bioactivation, molecular targets and interaction with a highly evolved histidyl-hydrazide structure in the treatment and therapeutic management of a group of sight-threatening eye diseases.** *Curr Clin Pharmacol.* 2009 Jan;4(1):4-37.

Cárdenas-León M, Díaz-Díaz E, Argüelles-Medina R, Sánchez-Canales P, Díaz-Sánchez V, Larrea F. **[Glycation and protein crosslinking in the diabetes and ageing pathogenesis]** *Rev Invest Clin.* 2009 Nov-Dec;61(6):505-20.

Carletto C, Nicolaï JF, Courbebaisse Y. **Oxidative stress and cutaneous ageing: the 'toxic second messengers' concept and an interesting family of products, 'pseudodipeptides'.** *Int J Cosmet Sci.* 2000 Oct;22(5):361-70.

Chen Z, Sakurai E, Hu W, Jin C, Kiso Y, Kato M, Watanabe T, Wei E, Yanai K. **Pharmacological effects of carbinine on histaminergic neurons in the brain.** *Br J Pharmacol.* 2004 Nov;143(5):573-80. Epub 2004 Oct 4.

Coughlan MT, Thorburn DR, Penfold SA, Laskowski A, Harcourt BE, Sourris KC, Tan AL, Fukami K, Thallas-Bonke V, Nawroth PP, Brownlee M, Bierhaus A, Cooper ME, Forbes JM. **RAGE-induced cytosolic ROS promote mitochondrial superoxide generation in diabetes.** *J Am Soc Nephrol.* 2009 Apr;20(4):742-52. Epub 2009 Jan 21.

Ferreira et al. **REVISÃO Cadeia Respiratória Mitocondrial Aspectos Clínicos, Bioquímicos, Enzimáticos e Moleculares Associados ao Déficit do Complexo I.** *ArquiMed,* 2008.

Gugliucci A, Kotani K, Taing J, Matsuoka Y, Sano Y, Yoshimura M, Egawa K, Horikawa C, Kitagawa Y, Kiso Y, Kimura S, Sakane N. **Short-term low calorie diet intervention reduces serum advanced glycation end products in healthy overweight or obese adults.** *Ann Nutr Metab.* 2009;54(3):197-201. Epub 2009 May 6.

Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. **Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications.** *Eur J Heart Fail.* 2007 Dec;9(12):1146-55.

Ksiazek K, Witowski J. **[Impaired insulin signaling and human ageing]** *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2008 May 29;62:263-71.

Mark A. BABIZHAYEV, *§ Marie-Christine SEGUIN, ¶Jean GUEYNEJ, ¶Rima P. EVSTIGNEEVA, ** Elena A. AGEYEVA† and Galina A. ZHELTUKHINA‡. **L-Carnosine (-alanyl-L-histidine) and carbinine f-alanylhistamine act as natural antioxidants with hydroxyl-radical-scavenging and lipid-peroxidase activities.** *Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia, Exsymol S.A.M., Monaco, Principaute de Monaco, and ** M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Russia. *Biochem. J.* (1994) 304, 509-516.

Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS, Herold K, Yan SF, Schmidt AM. **Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation.** *Glycobiology.* 2005 Jul;15(7):16R-28R. Epub 2005 Mar 10.

Roriz-Filho J, Sá-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Chaves ML, Moriguti JC, Roriz-Cruz M. **(Pre)diabetes, brain aging, and cognition.** *Biochim Biophys Acta.* 2009 May;1792(5):432-43. Epub 2008 Dec 16.

Szwergold BS. **Carnosine and anserine act as effective transglycating agents in decomposition of aldose-derived Schiff bases.** *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Oct 14;336(1):36-41.

Toma L, Stancu CS, Botez GM, Sima AV, Simionescu M. **Irreversibly glycosylated LDL induce oxidative and inflammatory state in human endothelial cells; added effect of high glucose.** *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Dec 18;390(3):877-82. Epub 2009 Oct 20.

Zamfir C. **[Biochemical mechanisms in the pathogeny of diabetic retinopathy]** *Oftalmologia.* 2009;53(2):8-12.

Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. **Global and societal implications of the diabetes epidemic.** *Nature.* 2001; 414(13):782-7.

ALISTIN® Tópico

ANTIGLICANTE E DEGLICANTE

INCI Name: Decarboxy Carnosine HCL (and) Butylene Glycol (and) Water.

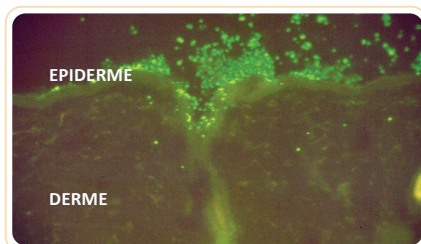


Alistin® é uma carnosina natural derivada da carnosina presente no nosso organismo, sendo **mais resistente à hidrólise enzimática** e possuindo ação mais prolongada e efetiva.

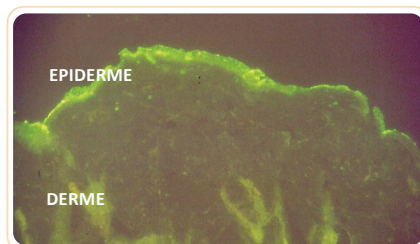
Previne a ligação cruzada das proteínas e combate a propagação de estresse oxidativo das moléculas hidrofílicas, protegendo as proteínas e as enzimas da nossa pele. Alistin® é o único agente deglicante disponível para uso tópico. Sua utilização é capaz de “reverter” danos na derme.

Biodisponibilidade do Alistin® na epiderme

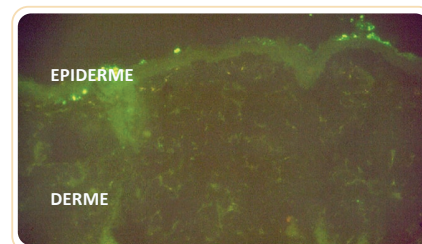
2 minutos depois da aplicação do creme



15 minutos depois da aplicação do creme



60 minutos depois da aplicação do creme



Estudo clínico

Estudo Supervisionado por: CLAIM, Buenos Aires, Argentina, Dra. Silvia Pérez e Dra. Patricia López, Dermatologista.

Assunto Estudado: Eficácia *antiaging* de uma fórmula contendo o Alistin®.

Painel de Voluntários: 21 mulheres entre 33 e 52 anos, mostrando sinais claros de fotoenvelhecimento (rugas e manchas).

Duração do Estudo: 28 dias.

Finalização do Estudo: Junho de 2008.

Procedimentos: O produto foi aplicado duas vezes ao dia (manhã e noite).

Resultados Processados: Resultados qualitativos visíveis (avaliação clínica visual pelo dermatologista), e quantitativo (imagem processada) Visioscan VC98® (Courage&Khazaka) e as imagens processadas pelo software SELS 2000. Os resultados foram analisados estatisticamente.

Avaliação Quantitativa Creme com 1% de Alistin®

Área dos lábios até o nariz



T=0



T=28 dias

Área da testa



T=0



T=28 dias

Melhora apresentada pelos voluntários com Alistin® Qualitativo

Rugas Profundas 47.62%

Maciez 71.43%

Rugas Finas 43.15%

Melhora apresentada pelos voluntários com Alistin® Quantitativo

Maciez 66.67%

Rugas Profundas 85.71%

Dosagem Recomendada: 0,5 a 1,5%
pH: 4 a 7,5

Remodelador Facial

Alistin®..... 1,5%
Sculptessence®..... 4%
DensiSkin®..... 7%
Base Bio Serum®..... q.s.p.

Deglicante Facial

Alistin®..... 1%
Hydroxyprolisilane CN®... 6%
Hyaxel®..... 5%
Base Second Skin®..... q.s.p.



www.biotecdermo.com.br
info@biotecdermo.com.br
(11) 3047 2447 / 0800 770 6160