

Argireline® (Lipotec/Espanha)

O hexapeptídeo antiaging da Lipotec

INCI: Acetyl hexapeptide-8

Os sinais do envelhecimento

Um dos sinais mais expressivos do envelhecimento cutâneo é a formação de rugas, cuja causa pode ser decorrente de mudanças bioquímicas, histológicas e fisiológicas e que pode ser agravada pela exposição ao ambiente e outros fatores secundários, como movimentos faciais repetitivos causados pela contração dos músculos da face.

A contração mais ou menos intensa desses músculos varia de pessoa para pessoa. No entanto, a estimulação excessiva pode originar rugas ou sinais de expressão, pois ao longo do tempo o músculo torna-se hipertrofiado e adquire um tônus aumentado. Este fenômeno natural faz com que os sulcos e as rugas permaneçam, mesmo quando não se está contraindo o músculo.

Com o passar do tempo, a pele se torna flácida e as rugas se acentuam como marcas profundas.

O fotoenvelhecimento também diminui a elasticidade da pele, e se soma ao processo de envelhecimento natural, interferindo negativamente para o estado geral da pele e sua aparência.

Assim como a toxina botulínica, **Argireline®** supostamente age evitando a liberação de neurotransmissores na junção neuromuscular, prevenindo e reduzindo as linhas e rugas de expressão causadas por movimentos repetitivos - mais especificamente as rugas ao redor dos olhos, lábios, nariz e testa.

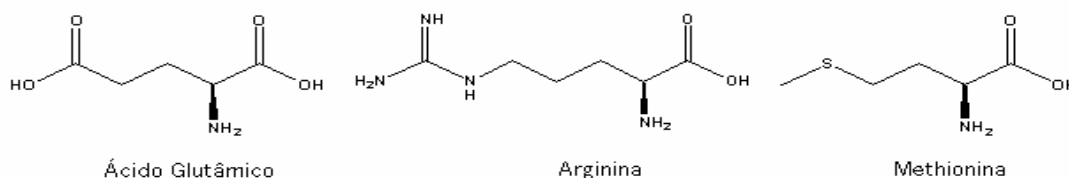
Além disso, **Argireline®** estimula o aumento do número de fibroblastos e otimiza a sua formação, reforçando ainda mais o combate ao envelhecimento cutâneo. Desta forma, **Argireline®** garante, também, a reestruturação da pele.



Propriedades

Argireline[®] é um hexapeptídeo modulador da tensão muscular facial com comprovada atividade redutora de rugas e linhas de expressão, de forma natural e não invasiva.

Os aminoácidos que compõem a cadeia hexapeptídica de **Argireline**[®] são: ácido glutâmico, metionina e arginina.



Argireline[®] não altera a função dos músculos responsáveis pelos movimentos faciais, mantendo a naturalidade da expressão da face, além de deixar a pele elástica.

Os fibroblastos presidem a formação das fibras da pele (fibras elásticas, fibras colágenas, etc), e além disso, possuem notória atividade enzimática, o que é essencial para o perfeito metabolismo cutâneo. Estimular a produção de fibroblastos é, portanto, fundamental para a obtenção de uma pele mais sadia, livre de rugas e linhas de expressão. **Argireline**[®] tem esta propriedade, e por isso se mostra tão eficiente no combate aos sinais de envelhecimento da pele.



Mecanismos de ação

Na junção neuromuscular ocorre, por exocitose, a liberação de vesículas com o neurotransmissor acetilcolina, responsável pela comunicação celular que resulta em contração muscular.

O tráfego de vesículas de neurotransmissores na fenda sináptica, entre a fibra nervosa e o músculo, é controlada por uma verdadeira maquinaria. Proteínas SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor [NSF] - attachment protein receptor) são componentes

essenciais desta maquinaria. Em excitose de vesículas sinápticas, três proteínas SNARE estão envolvidas: as proteínas associadas à membrana plasmática, sintaxina e SNAP-25 (proteína de 25 KDa associada a sinaptossoma) e a proteína vesicular sinaptobrevina também referida como VAMP (vesicle-associated membrane protein).

O complexo SNARE (receptor SNAP) é essencial para a liberação de neurotransmissores (A Ferrer Montiel *et al*, The Journal of Biological Chemistry, 1997, 272, 2634-2638), e desempenha um papel fundamental na fusão de membrana para a formação e liberação do conteúdo vesicular (acetilcolina) na terminação nervosa, com conseqüente condução de impulso nervoso para a contração muscular.

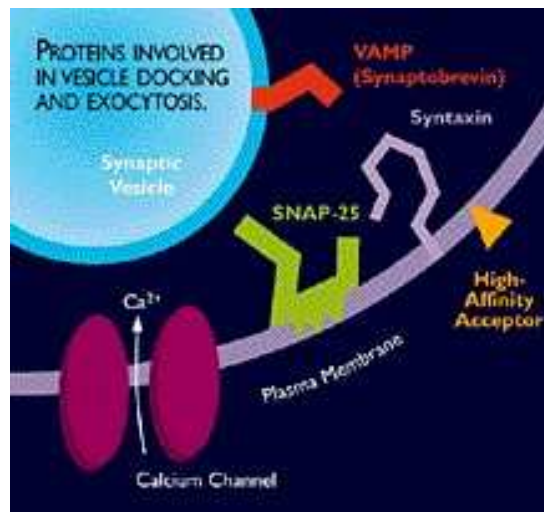


Figura 1. Mecanismo de liberação de um neurotransmissor.

Acredita-se que o hexapeptídeo **Argireline**[®], por sua semelhança estrutural com o complexo SNARE, compete com o SNAP-25 pela ligação ao complexo SNARE. Se o complexo é levemente desestabilizado, a vesícula fica inapta para liberar eficientemente a acetilcolina e, portanto, a contração muscular é atenuada, prevenindo a formação de linhas e rugas.

A modulação da liberação de neurotransmissores na fenda sináptica por peptídeos sintéticos de cadeia curta como o **Argireline**[®] foi claramente demonstrado em células cromoafins, através da modulação da superprodução de catecolaminas Adrenalina e Noradrenalina (A Ferrer Montiel, FEBS Letters, 1998, 435,84-88). Apesar das catecolaminas não estarem envolvidas no processo de contração muscular, que é modulado pela secreção de acetilcolina, o teste em células cromoafins extraídas da supra-renal pode ser usado como preditivo para a secreção de acetilcolina, pois o processo de formação de vesícula e estabilidade do complexo SNARE é semelhante.

Com base nos resultados obtidos nesse teste, formulou-se a hipótese do mecanismo de ação do **Argireline®**.

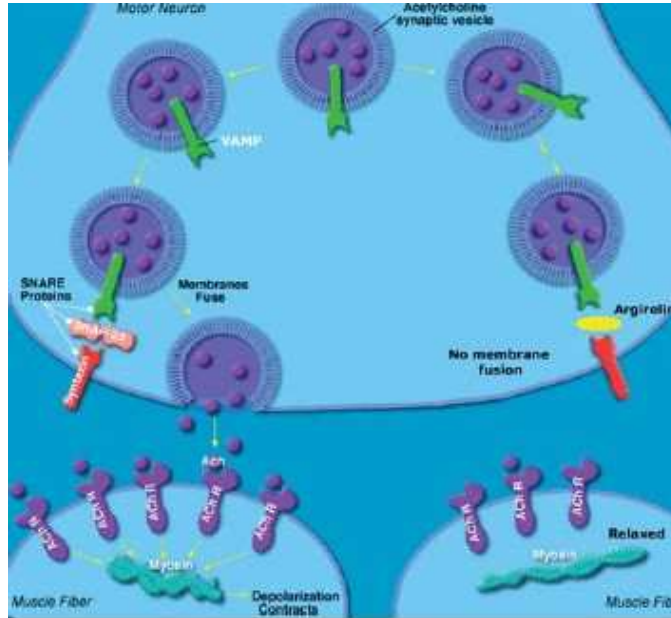
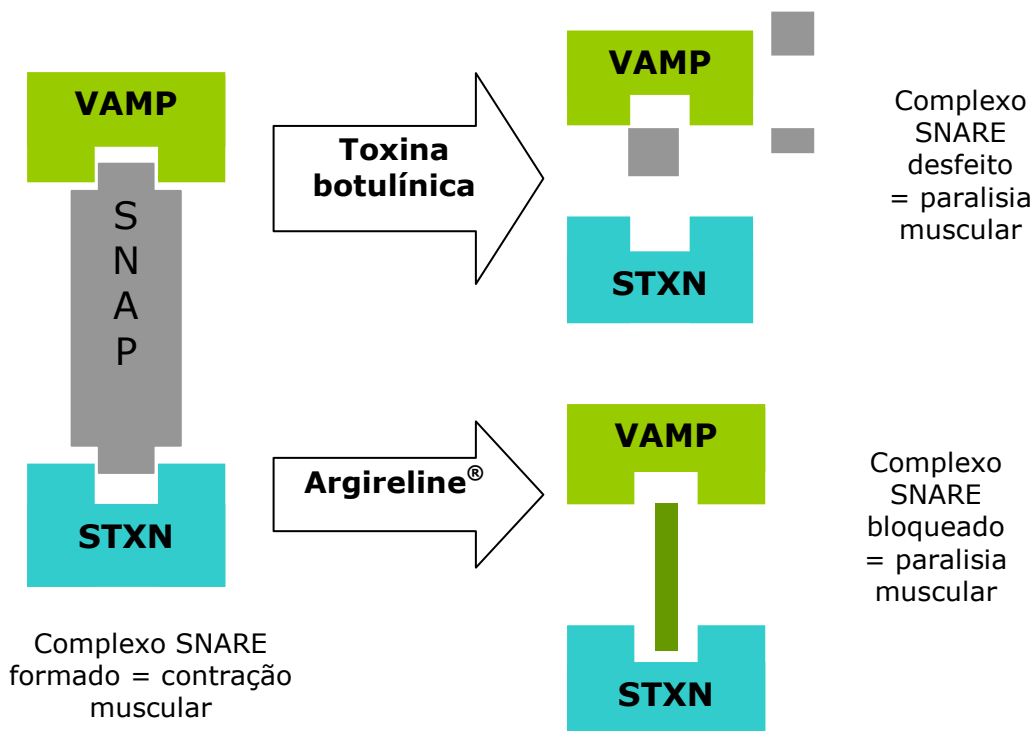


Figura 2. Possível mecanismo de ação de **Argireline®**.

Argireline® e a toxina botulínica

Argireline® age, supostamente, no mesmo complexo proteico da toxina botulínica, mas de uma forma diferente, de acordo com a representação abaixo:



As diferenças entre o Argireline® e a toxina botulínica

Argireline®

- Argireline® não é invasivo,
- Ausência de efeitos colaterais,
- Isenta possibilidade de reação alérgica.

Toxina botulínica

- A toxina botulínica é injetada no músculo,
- Pode ocorrer equimose (mancha rosa no local da aplicação) e ptose palpebral (pálpebra caída em alguns casos),
- Existe a possibilidade de ocorrer reação alérgica.

Argireline® e a toxina botulínica podem ser utilizados de diferentes maneiras, de acordo com a tabela abaixo:

USO EXCLUSIVO	USO SINÉRGICO	USO EXCLUSIVO
Argireline® pode ser utilizado em regiões onde não se pode aplicar a toxina botulínica - pescoço, base nasal, proximidade das orelhas, etc (onde a injeção causaria dor).	Argireline® é empregado juntamente com a toxina botulínica , o que potencializa* o relaxamento muscular até a próxima aplicação da toxina.	Argireline® é a única opção para pacientes potencialmente alérgicos à toxina .

*Evidências clínicas comprovam!

A associação de Argireline® com DMAE

Possível mecanismo de ação do DMAE

O processo de envelhecimento diminui a quantidade e o efeito da acetilcolina. A aplicação tópica de DMAE melhora a contração muscular a partir de uma suposta liberação de acetilcolina, revertendo o processo de flacidez.

Sabendo-se que o mecanismo de ação de **Argireline**[®] não leva à contração da musculatura como supostamente possa fazer o DMAE, mas sim ao relaxamento, fica a dúvida se ambos teriam mecanismos antagônicos.

Com base nos supostos mecanismos de ação antagônicos de **Argireline**[®] (relaxamento muscular) e DMAE[®] (contração muscular), ressaltamos que a associação de ambos fica exclusivamente a critério médico.



Avaliação da eficácia

A atividade de **Argireline**[®] foi determinada por dois testes *in vitro* e um teste *in vivo* em voluntárias saudáveis.

Testes *in vitro*

1. Complexo Modulador de SNARE em células cromoafins

Este teste avalia a modulação de formação do complexo SNARE pelo **Argireline**[®], em comparação a outros derivados peptídicos N-terminais de SNAP-25, em concentrações de grandeza de mM (Figura 1).

Células cromoafins foram preparadas a partir de glândulas adrenais bovinas por digestão de colagenases, e separação de eritrócitos e outras impurezas por centrifugação de gradiente. As células foram mantidas em culturas de monocamadas com uma densidade de 650.000 células/cm².

O complexo ternário de SNARE foi imunoprecipitado a partir de sinaptossomas de cérebro de ratos e incubados com **Argireline**[®] e outros derivados peptídicos, ou sem eles (como controle). Os imunocomplexos foram analisados utilizando o método SDS-PAGE (4 – 20 %).

Esse teste *in vitro* demonstrou a atividade de **Argireline**[®] na modulação de formação do complexo SNARE, e auxilia na hipótese de seu mecanismo de ação.

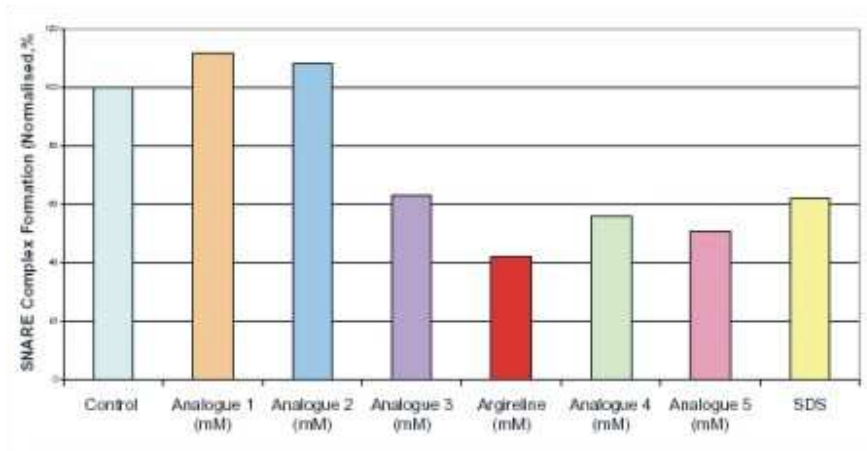


Figura 3. Modulação da formação do complexo SNARE por análogos de peptídios N-terminais SNAP-25

2. *Modulação da liberação de catecolaminas em células cromoafins*

A inibição da liberação de catecolaminas foi determinada pelo monitoramento dos neurotransmissores Adrenalina e Noradrenalina. Células Cromoafins foram encubadas com Noradrenalina, Adrenalina e **Argireline**[®]. A liberação de catecolaminas, tanto quanto o conteúdo total de células, foi determinado por “liquid scintillation counting”.

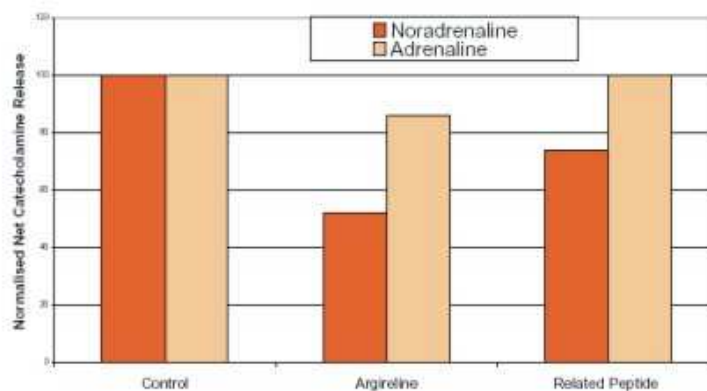


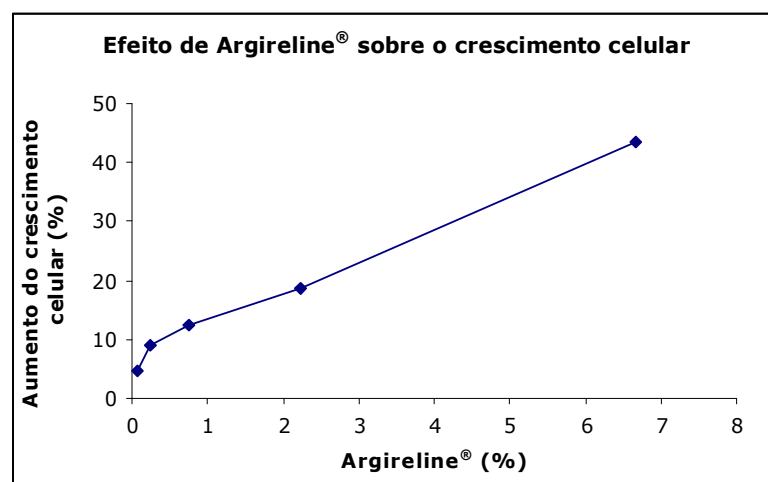
Figura 4. Modulação da da liberação de catecolaminas.

A significativa modulação de ambos os neurotransmissores em concentrações na ordem de nM de Argireline[®] é uma indicação clara da alta atividade anti-rugas deste hexapeptídeo.

3. Avaliação da vitalidade e morfologia de culturas de fibroblastos tratadas com Argireline®

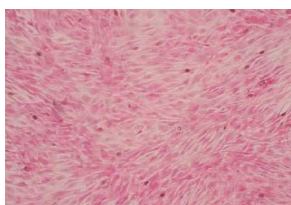
Foram realizadas culturas de células da pele humana juntamente com Argireline® e o resultado observado foi o aumento do número de fibroblastos da pele. A incubação das células se deu num período de 5 dias.

Argireline® foi adicionado em diferentes concentrações, e pode-se concluir que, quanto maior a concentração de Argireline®, maior é a estimulação do crescimento dos fibroblastos, conforme o gráfico que segue.

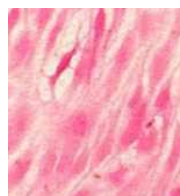


4. Avaliação da Morfologia Celular dos Fibroblastos

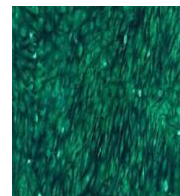
Após 5 dias de incubação com Argireline® (6,67%)



Menor resolução

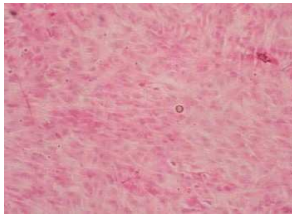


Maior resolução

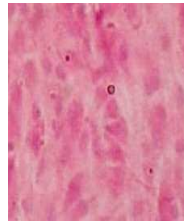


Coloração intensa

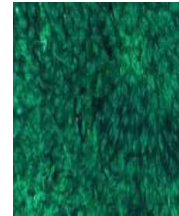
Fibroblastos não tratados (controle)



Menor resolução



Maior resolução



Coloração intensa

Após 5 dias de incubação, as células que foram tratadas com **Argireline**[®] apresentaram (a partir da observação em microscopia eletrônica) coloração mais intensa, se comparadas às células não-tratadas com **Argireline**[®], o que indica proliferação do número de fibroblastos, e além disso, as células ficaram mais fusiformes, ou seja, foram melhor formadas.

Teste *in vivo*

5. Teste anti-rugas em voluntários saudáveis

Uma análise topográfica da pele, para mensurar a efetividade de uma emulsão O/A contendo 10% de **Argireline**[®], foi realizada através da avaliação de *silicon imprints* ("carimbos de silicone, moldes de silicones") da região ao redor dos olhos de 10 voluntárias saudáveis. Os *silicones imprints* foram obtidos em um pré-teste, antes do tratamento da pele com **Argireline**[®], e após 15 e 30 dias de aplicação da formulação duas vezes ao dia.

O resultado observado foi uma diminuição significativa da profundidade das rugas após 30 dias. A seguir, são apresentados os resultados de duas das 10 voluntárias:

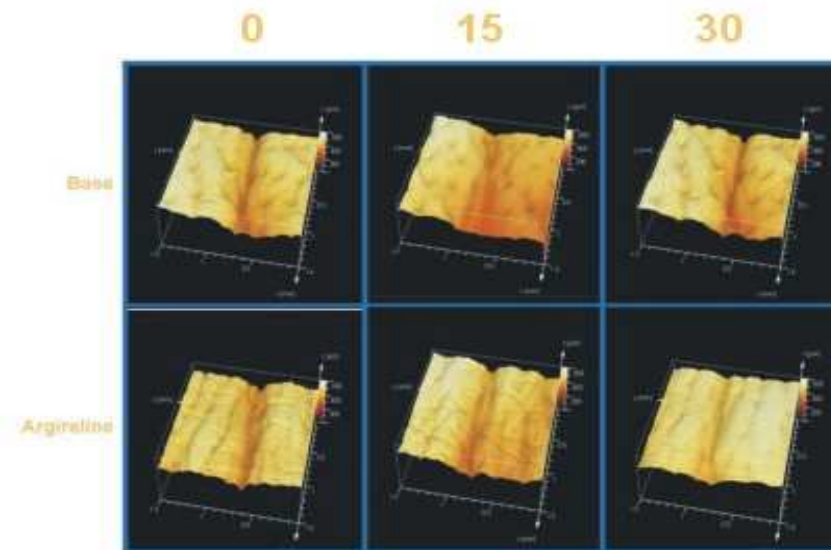


Figura 5. Imagens topográficas da superfície da pele antes e depois de 15 dias e antes e depois de 30 dias de um tratamento com creme a 10% de **Argireline**[®]. As imagens superiores mostram um creme placebo utilizado como controle negativo. Trata-se da voluntária nº5, de 38 anos.

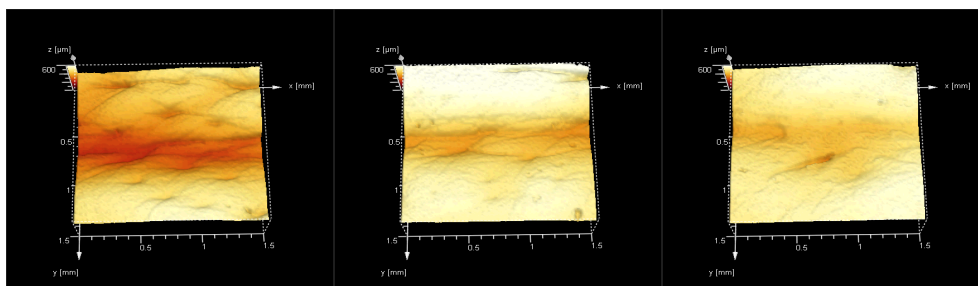


Figura 6. Imagens topográficas da superfície da pele depois de 15 dias e depois de 30 dias de um tratamento com creme a 10% de Argireline[®]. Trata-se da voluntária nº7 de 45 anos.

Resultado observado: Argireline[®] foi capaz de reduzir, na média, até 27% da profundidade da ruga de todas as 10 voluntárias, após 30 dias do teste.

Concentração de uso e recomendações farmacotécnicas

A Lipotec recomenda uma faixa de concentração de de **Argireline**[®] entre 3 e 10%.

Argireline[®] pode ser incorporado em emulsões, géis, sérums e demais preparações onde a redução de linhas ou rugas de expressão do rosto for desejada.

Argireline[®] é hidrossolúvel e de fácil incorporação às bases prontas, em temperatura inferior a 40°C. Entre outras compatibilidades é compatível com bases não-iônicas e carbômeros. Por ser um derivado protéico recomenda-se a faixa de pH habitual entre 5,0 e 7,0 para a formulação final.

Argireline[®] apresentou estabilidade nas seguintes bases cosméticas Galena: gel de Plurigel[®], gel de Natrosol, gel de Carbopol[®] Ultrez[™] 10, creme/loção Nikkomulse 41[®] com Plurigel[®], creme/loção Nikkolipid 81S[®] com Plurigel[®], creme/Loção Nikkomulse 41[®] com Natrosol, creme/loção Nikkolipid 81S[®] em Natrosol, creme/loção Xalifin 15[®] e creme/loção Paramul J[®].

Produtos de mercado com Argireline[®]



Expressionist (Helena Rubenstein) tem o apelo de suavizar rugas.

Vitox serum[®], composto principalmente por **Argireline**[®], é um eficiente redutor de linhas de expressão.



Reclaim[®] é um creme que contém **Argireline**[®] associado a ativos hidratantes, constituindo uma opção completa de tratamento. Também possui FPS15, garantindo proteção para a pele exposta ao sol.

Relaxaderm-BTX[®], que contém **Argireline**[®] e agentes hidratantes e emolientes, mantém a pele macia e livre de rugas.





Reflection[®], da EMU (EUA), é um serum rejuvenescedor composto por **Argireline[®]**, α -glucan, retinol e extratos de ginseng, equinácea, green tea e algas marinhas.

Serutox[®] é um gel que contém **Argireline[®]** produzido pela Health Products (USA). Serutox[®] traz a proposta de reduzir as marcas faciais e prevenir o envelhecimento cutâneo.



Revolution AR[®], da Rossmann (Alemanha) é a associação e Ceramidas com **Argireline[®]**, um ótima opção para o tratamento e a restauração da pele.



Sugestões de formulação

Gel-creme antienvhecimento com Argireline[®]

Argireline[®]	10,0%
Nutriptides [®]	3,0%
Gel-creme Nikkolipid 81S [®] com Plurigel [®]	qsp 100,0%
<i>pH de estabilidade: 5,0 – 7,0</i>	

Comentários: A associação de **Argireline**[®] e Nutripeptides[®] promove tratamento completo para a pele envelhecida: aumenta síntese de proteínas estruturais, nutre e oxigena as células cutâneas. O gel-creme Nikkolipid 81S[®] com Plurigel[®] melhora a absorção dos ativos pela pele, potencializando o tratamento.

Loção facial firmadora e anti-sinais para pele ressecada

Argireline [®]	6,0%
Structurine [®]	4,5%
Raffermine [®]	3,0%
Loção Xalifin 15 [®]	qsp 100%

pH de estabilidade: 5,0 – 7,0

Comentários: **Argireline**[®] e Raffermine[®] atuam em sinergia para ação firmadora enquanto Structurine[®] recupera o estrato córneo da pele ressecada, promovendo hidratação e devolvendo a ela aspecto saudável e jovem. A loção Xalifin 15[®] confere emoliência à formulação e boa espalhabilidade.

Gel antiaging com vitamina C

Argireline [®]	7,0%
Nikkol VC-IP [®]	1,0%
Gel Plurigel [®]	qsp 100%

pH de estabilidade: 5,0 – 6,0

Comentários: Gel de toque agradável para todo tipo de pele com efeito redensificador da derme e da epiderme, clareador e antioxidante. O uso desta formulação leva à diminuição da profundidade das rugas e confere luminosidade à pele.

Creme preventivo das rugas e anti-radicaís livres

Argireline [®]	6,0%
NanoMax [®]	4,0%
Creme Paramul J [®]	qsp 100%

pH de estabilidade: 5,0 – 7,0

Comentários: Por redensificar a derme, **Argireline**[®] pode ser utilizado para prevenir o aparecimento de rugas e o agravamento das já existentes. A forte ação antioxidante de NanoMax reforça a prevenção e o combate às rugas, potencializando o efeito de **Argireline**[®].

Tratamento *antiaging* para a pele madura – uso diário

Argireline [®]	10,0%
Helioguard 365 [®]	5,0%
Lipobelle Soyaglycone [®]	4,0%
Gel-creme Nikkomulse 41 [®] com Plurigel [®]	qsp 100%

pH de estabilidade: 5,0 – 7,0

Comentários: Lipobelle Soyaglycone[®] contém isoflavonas da soja lipossomadas, que aumentam a quantidade de proteínas estruturais na derme. Este efeito é potencializado pela combinação com **Argireline**[®] e também com Helioguard 365[®], um fotoprotetor biológico contra raios UVA, responsáveis pelo fotoenvelhecimento. O gel-creme Nikkomulse 41[®] com Plurigel[®] confere toque seco e agradável para todos os tipos de pele.

Creme rejuvenecedor da área dos olhos e antibolsas

Argireline [®]	6,0%
Nodema [®]	3,0%
Microesponjas de Retinol [®]	6,0%
Crema Xalifin 15 [®]	qsp 100%

pH de estabilidade: 5,0 – 7,0

Comentários: As Microesponjas de Retinol[®] aceleram a renovação celular e atenuam o aspecto de rugas finas, efeito potencializado pela presença de **Argireline**[®], cuja eficácia anti-rugas na região periocular já foi comprovada. A presença de Nodema[®] completa o tratamento desta delicada região, já que seu efeito antiedema diminui as bolsas abaixo dos olhos.

Gel *antiaging* e hidratante para peles oleosas

Argireline [®]	7,0%
Aqua Licorice Extract PU [®]	1,0%
Gel de Plurigel [®]	qsp 100%

pH de estabilidade: 5,0 – 7,0

Comentários: Aqua Licorice Extract PU[®] é um ativo natural que controla a produção excessiva de oleosidade e sua combinação com **Argireline**[®] é ideal para peles envelhecidas.



Referências bibliográficas

Literatura do fabricante – Lipotec (Espanha).

Blanes-Mira, C.; Clemente, L; Jodas, J.; Gil, A.; Fernández Ballester, G.; Pérez-Payá, E.; Ponsati, B.; Gutiérrez, L.; A synthetic hexapeptide (Argireline) with antiwrinkle activity. *International Journal of Cosmetic Science*; Vol.24, 2002, pag.303-310.

Clara Blanes-Mira, Jaime M. Merino, Elvira Valera, Gregorio Fernández-Ballester, Luis M. Gutiérrez, Salvador Viniegra, Enrique Pérez-Payá and Antonio Ferrer-Montiel; Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP25 inhibit SNARE complex assembly and regulated exocytosis. *Journal of Neurochemistry*, Vol.88, No. 1, 2004, pag.124-135.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130
Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



[Facebook.com.br/farmacam](https://www.facebook.com/farmacam)



[Instagram.com.br/farmacam](https://www.instagram.com/farmacam)