

Ectoin[®] natural

ULTIMATE PROTECTION & REPAIR

100% PURO E NATURAL
O ORIGINAL
fabricado apenas pela bitop

O Ectoin[®] **natural** é um poderoso princípio ativo multifuncional com excelente eficácia. Seus benefícios foram comprovados por vários estudos clínicos.

- » Antipoluição global (*in vivo*)
- » proteção contra luz azul (*ex vivo*)
- » antienvelhecimento (*in vivo*)
- » hidratação prolongada e reparo da barreira cutânea (*in vivo*)
- » anti-inflamatório “semelhante à hidrocortisona” (*in vivo*)
- » brilho e clareamento (*in vivo*)
- » suporte ao microbioma

“Mar Morto”: habitat de micro-organismos extremófilos produtores de Ectoin[®] natural.



COSMOS
APPROVED



www.bitop.de

A natureza fornece a ideia
– e nós adicionamos a ciência.

bitop
Extremolytes for Life

ECTOIN® NATURAL – DESCRIÇÃO DO PRODUTO

Ectoin®: proteção celular projetada pela natureza página 03

ECTOIN® NATURAL – MODO DE AÇÃO

Molécula pequena – grande impacto..... página 04

Ectoin®: proteção, prevenção, reparo e regeneração..... página 04

EFICÁCIA – IN VIVO

Eficácia antirrugas na área dos pés-de-galinha (estudo clínico)..... página 06

Eficácia antienvhecimento (estudo clínico)..... página 08

100% de proteção de células de Langerhans (estudo clínico)..... página 10

Redução da irritação cutânea e TEWL “semelhante à hidrocortisona” (estudo clínico)..... página 12

Eficácia de alívio contra irritação cutânea induzida por retinol (*in vivo*) página 14

Eficácia de reparo contra irritação da pele induzida por retinol (*in vivo*) página 17

Hidratação prolongada (“7 dias”) e reparo da barreira cutânea (estudo clínico) Página 18

EFICÁCIA – ANTIPOLUIÇÃO

Ectoin® natural e antipoluição página 19

Prevenção de danos celulares e envelhecimento da pele induzidos pela poluição (*ex vivo*) página 20

Estudo antipoluição (*in vivo*)..... página 24

EFICÁCIA – PROTEÇÃO CONTRA LUZ AZUL

Proteção contra luz azul (dano ao DNA) página 26

Redução do estresse oxidativo induzido pela luz visível (*ex vivo*) página 29

Redução da pigmentação induzida pela luz visível (*ex vivo*) página 30

EFICÁCIA – BRILHO E CLAREAMENTO

Redução da pigmentação da pele (*in vivo*) página 31

EFICÁCIA – SUPORTE AO MICROBIOMA página 33

EFICÁCIA – IN VITRO

Proteção UVA e contra luz visível página 35

Proteção contra UVB – prevenção contra queimadura solar de células página 36

Proteção contra IV-A/proteção térmica – reforço da autodefesa da pele página 37

Inibição de danos à pele induzidos por UVA página 39

Bloqueio de danos ao DNA induzidos por UVA página 40

EFICÁCIA – CUIDADOS COM OS CABELOS

Melhora do estado do couro cabeludo (*in vivo*) página 41

Antienvhecimento para folículos pilosos..... página 42

Referências página 43

Descrição do produto página 44

DESCRIÇÃO DO PRODUTO

Ectoin® natural
ULTIMATE PROTECTION & REPAIR

O **Ectoin® natural** é um princípio ativo cosmético muito seguro, 100% natural e multifuncional, com excelentes propriedades de proteção celular e antienvhecimento. Vários estudos *in vivo* e *in vitro*, bem como estudos clínicos, enfatizam a extraordinária eficácia do **Ectoin® natural**.

INCI: Ectoína

Aparência: pó branco (hidrossolúvel, transparente)

O **Ectoin® natural** foi descoberto em 1985 como substância de autodefesa e sobrevivência de micro-organismos que vivem em um lago salgado localizado em Wadi El Natrun (deserto egípcio).

Ectoin® natural: PROTEÇÃO E REPARO CELULAR CRIADOS PELA NATUREZA

O **Ectoin® natural** é um derivado de aminoácido e pertence ao grupo dos extremólitos. Extremólitos são pequenas moléculas de proteção contra estresse que protegem micro-organismos e plantas extremofílicas das condições letais e extremas de seus habitats, como lagos salgados, fontes termais, gelo ártico, alto-mar ou desertos.



Mar Morto: habitat de micro-organismos extremofílicos.

O **Ectoin® natural** demonstra forte eficácia de proteção global. Ele protege a pele contra fatores extrínsecos e intrínsecos de envelhecimento cutâneo e danos celulares, como partículas de poluição, luz solar (inclusive, IV-A e luz visível), temperatura e estresse químico.

Ao mesmo tempo, o **Ectoin® natural** melhora e restaura as funções celulares responsáveis pela saúde e beleza da pele. Essa atividade global de proteção e reparo preserva e restaura a pele jovem e saudável de forma duradoura e visível.

Lagos salgados e desertos são os ambientes mais hostis do planeta. É surpreendente que, apesar dessas condições letais, haja vida nesses lugares há milhões de anos. Bactérias altamente adaptadas, chamadas de micro-organismos extremofílicos, desafiam a secura, a alta salinidade e as variações extremas de temperatura e crescem bem graças a uma substância chamada **Ectoin® natural**.

Ela protege esses pequenos seres vivos de influências ambientais prejudiciais em seus habitats. A eficácia do **Ectoin® natural** tem sido investigada em detalhes por vários grupos de pesquisa científica independentes e universidades na Alemanha e em todo o mundo. Hoje, as fascinantes propriedades de proteção natural do **Ectoin® natural** são aplicadas aos cuidados de saúde, ciências biológicas e cosméticos.

MOLÉCULA PEQUENA – GRANDE IMPACTO

O **Ectoin® natural** é uma substância altamente cosmotrópica. O pequeno derivado de aminoácidos liga as moléculas de água ao seu redor e cria o assim chamado “**Ectoin® Hydro Complex**” (Figura 1). Em seguida, esses complexos envolvem células, enzimas, proteínas e outras biomoléculas, formando camadas de hidratação protetoras, nutritivas e estabilizadoras ao seu redor (Figura 2).

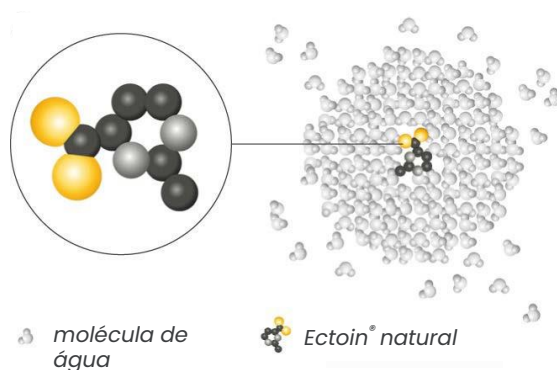


Figura 1: “Ectoin® Hydro Complex”.

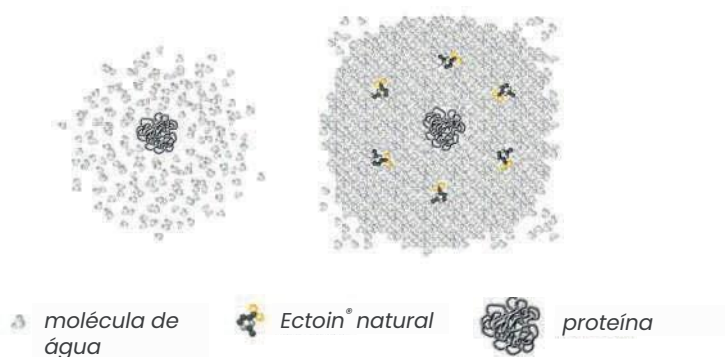


Figura 2: Capa de proteção ao redor da proteína.

O mecanismo de proteção do **Ectoin® natural** é simples, mas eficaz: Os “**Ectoin® Hydro Complexes**” protegem e estabilizam as membranas celulares, reduzindo assim o estresse oxidativo das células e a expressão de genes inflamatórios prejudiciais (interrupção da inflamação celular).

Além disso, a fluidez das membranas celulares é intensificada pelos “**Ectoin® Hydro Complexes**”, resultando em uma maior atividade das células e um reforço da autodefesa e do mecanismo de reparo da pele. Além disso, os “**Ectoin® Hydro Complexes**” aumentam o teor de água da pele (Figura 3).

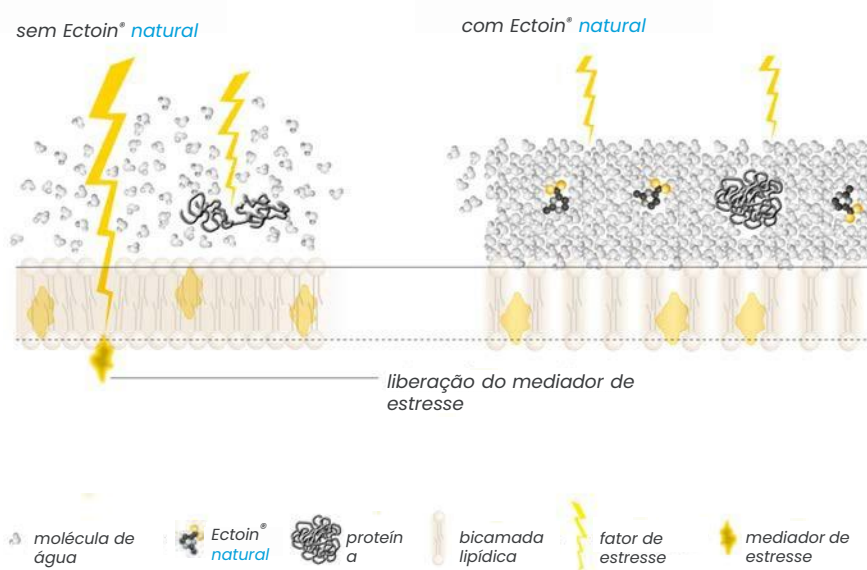


Figura 3: Superfície da membrana celular (espaço extracelular) com e sem Ectoin® natural.

Vários estudos demonstraram claramente as propriedades estabilizadoras mais poderosas do **Ectoin® natural** na integridade de proteínas, ácidos nucleicos, biomembranas e células inteiras em comparação com outros solutos e substâncias.

Ectoin® natural: PROTEÇÃO, PREVENÇÃO, REPARO E REGENERAÇÃO

As excelentes características estabilizadoras e protetoras do **Ectoin® natural** levam a resultados antienvhecimento visíveis e duradouros para a nossa pele. Estudos clínicos mostraram melhora duradoura do estado da pele, como aumento da elasticidade e redução do volume de rugas ou da aspereza da pele. Ao reparar a barreira cutânea e restaurar e regular o teor de umidade da pele, o **Ectoin® natural** reduz a perda de água transepidérmica (TEWL), aumenta o nível de hidratação e preserva a umidade da pele por sete dias, sem nenhuma reaplicação!

Além disso, o **Ectoin® natural** alivia a pele irritada e danificada. Por suas excelentes propriedades anti-inflamatórias, a molécula é também usada em produtos de saúde (dispositivos médicos de venda livre) para o tratamento da dermatite atópica (neurodermatite) ou doenças alérgicas da pele.³

EFICÁCIA ANTIRRUGAS NA ÁREA DOS PÉS-DE-GALINHA (*IN VIVO*)

Um estudo *in vivo* foi realizado em 10 voluntárias durante um período de quatro semanas. O objetivo do estudo foi analisar a eficácia do **Ectoin® natural 0,5%** em relação à redução de rugas na área dos pés-de-galinha.

Protocolo do estudo:

- estudo *in vivo* controlado por placebo com 10 voluntárias (45 a 65 anos de idade)
- tratamento com creme contendo **Ectoin® natural 0,5%** e placebo, 2x/dia, por 4 semanas
- área de aplicação: canto externo do olho (área dos pés-de-galinha)
- medições ópticas da superfície da pele pelo método Primos® nos dias 0 e 28
- parâmetros medidos: profundidade média das rugas, rugas mais profundas, volume das rugas, profundidade da ondulação, aspereza média

Tabela 1: Resultados da redução de rugas (área dos pés-de-galinha) após quatro semanas de aplicação, duas vezes ao dia, com creme **Ectoin® natural 0,5%** em comparação com placebo.

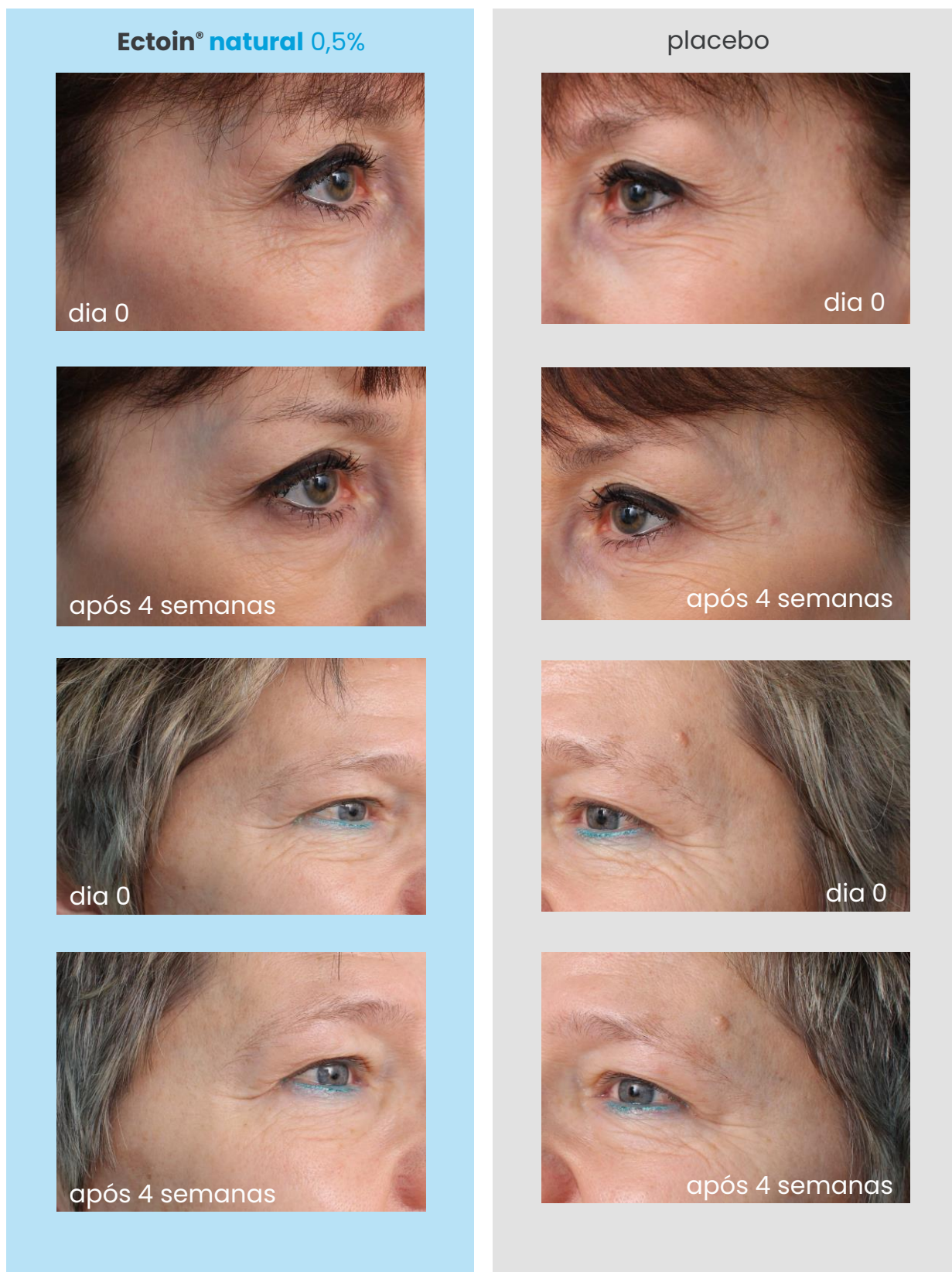
Parâmetro cutâneo	Creme de Ectoin® natural 0,5%, alterações em %	Creme de placebo, alterações em %	Creme de Ectoin® natural 0,5%, alterações em comparação com placebo em %
Profundidade média das rugas (µm)	- 19%	+ 13%	- 32%
Rugas mais profundas (µm)	- 3%	+ 14%	- 17%
Volume das rugas (mm³)	- 21%	+ 19%	- 40%
Profundidade de ondulação (Wt) (µm)	- 22%	+ 8%	- 30%
Aspereza média (Rz) (µm)	- 8%	+ 27%	- 35%

Resultados

O tratamento de quatro semanas com **Ectoin® natural 0,5%** levou a uma notável melhora de todos os parâmetros de rugas na área dos olhos. Cem por cento dos participantes do teste demonstraram significativo efeito antirrugas com o **Ectoin® natural**.

Pelo contrário, o creme de placebo não mostrou nenhuma eficácia positiva. Aqui, todos os parâmetros de rugas levaram até mesmo a uma deterioração dos respectivos valores.

Eficácia antirrugas na área dos pés-de-galinha após 4 semanas de aplicação 2x/dia com creme de **Ectoin® natural** 0,5% em comparação com placebo:



EFICÁCIA ANTIENVELHECIMENTO (ESTUDO CLÍNICO)

Protocolo do estudo:

- estudo clínico duplo-cego, intraindividual, controlado por placebo
- 24 voluntárias (30 a 60 anos de idade) com pele normal, seca e sensível usando creme contendo **Ectoin® natural** 2% e creme de placebo 2x/dia por 28 dias
- parâmetros medidos:
 - parâmetros da superfície da pele (maciez, profundidade das rugas, descamação, aspereza) medidos pelo método SELS (Visioscan®) nos dias 0 e 28
 - medição da viscoelasticidade e da elasticidade biológica com Cutometer® (em AU) nos dias 0 e 28

Resultados

Após quatro semanas de tratamento com **Ectoin® natural**, observou-se uma melhora visível e significativa do microrrelevo cutâneo. Estruturas profundas foram suavizadas. A pele parecia mais saudável e rejuvenescida.

Cem por cento dos indivíduos demonstraram um efeito significativo em todos os parâmetros medidos.¹ O volume de rugas melhorou em até 23% após quatro semanas de tratamento com **Ectoin® natural**. A descamação da pele diminuiu em -76%, e a aspereza, em até -86%. A elasticidade da pele aumentou.¹

Suavização da pele e redução da profundidade das rugas após 28 dias

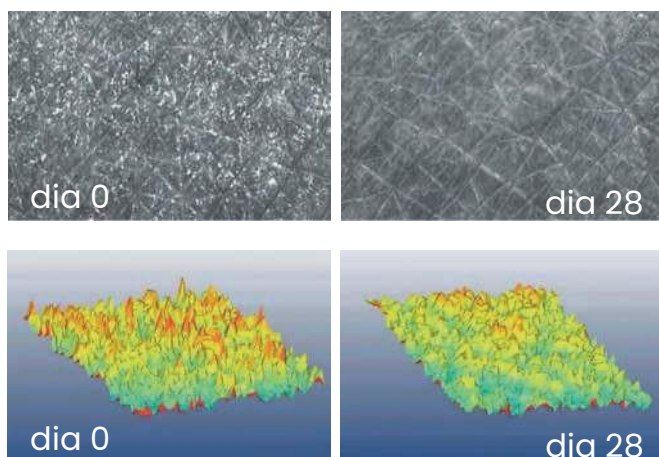


Figura 4: Medições da superfície da pele pelo método SELS (Visioscan). Fonte: Heinrich *et al.*, 2007.

Redução da descamação e aspereza da pele após 28 dias

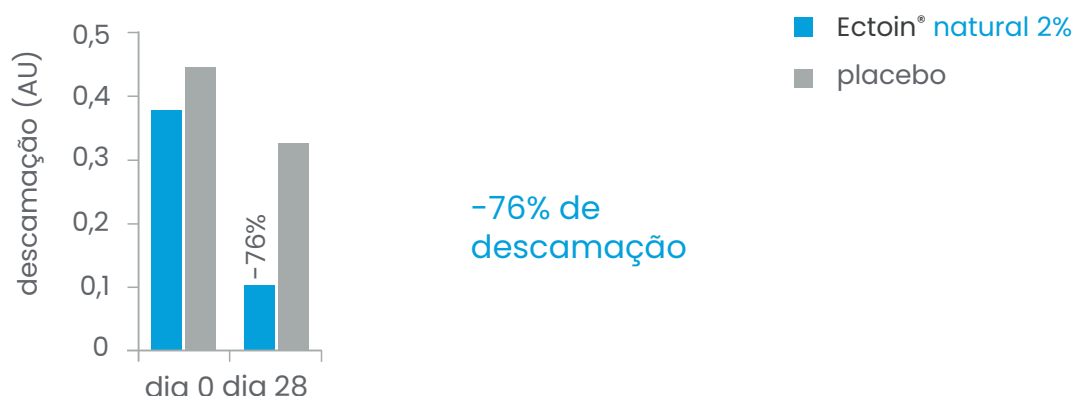


Figura 5: Descamação medida pelo método SELS (Visioscan).

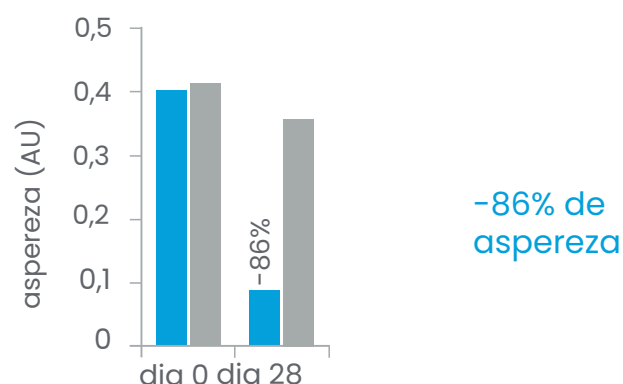


Figura 6: Aspereza medida pelo método SLES (Visionscan).

Aumento da elasticidade da pele

Tabela 2: Elasticidade da pele – antes e depois do tratamento de 28 dias com placebo e **Ectoin® natural** em comparação com controle não tratado.

Tratamento com	viscoelasticidade em comparação com o controle não tratado
Ectoin® natural	+ 82,4%
Placebo	+ 38,5%

100% DE PROTEÇÃO DE CÉLULAS DE LANGERHANS (*IN VIVO*)

O **Ectoin® natural** provou proteger contra danos 100% das células imunes epidérmicas chamadas de “células de Langerhans”. Além da autodefesa antioxidante da pele, essas células ajudam a proteger a pele por reconhecer antígenos e induzir respostas aos anticorpos de defesa. As células de Langerhans são sensíveis a fatores externos de diminuição do estresse. A presença de várias células de Langerhans é um sinal de dano e envelhecimento da pele.

Um estudo *in vivo* demonstrou impressionantemente como o **Ectoin® natural** previne o envelhecimento e os danos à pele ao proteger as células de Langerhans contra danos e redução induzidos por UV.²

Protocolo do estudo:

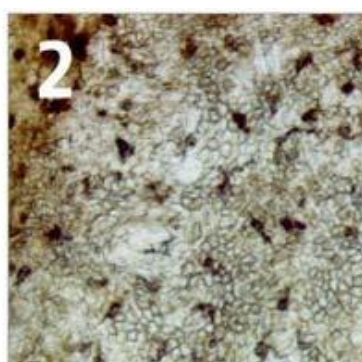
- estudo *in vivo*, controlado por placebo
- Tratamento 2x/dia com placebo, **Ectoin® natural** 0,3% ou 0,5% por 14 dias
- Estresse por UV (1,5 MED) do antebraço humano
- preparação da pele e prova histológica de células de Langerhans

Proteção contra danos à pele induzidos por UV

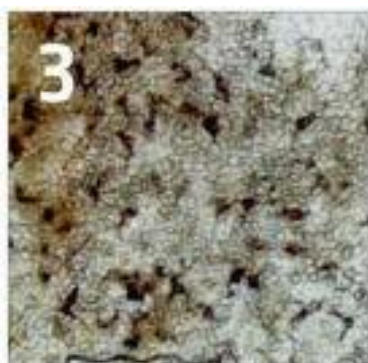
Compare a Figura 1 com a 4.



controle não tratado/não irradiado



não tratado/irradiado por UV



tratado com placebo/irradiado por UV



tratado com Ectoin® natural 0,5%/irradiado por UV

Figura 7: Epiderme humana ao microscópio. As células de Langerhans foram visualizadas por coloração ATPase. Foram tiradas fotografias 48 horas após a irradiação da pele com 1,5 MED. Fonte: Bünger *et al.*, 2001.

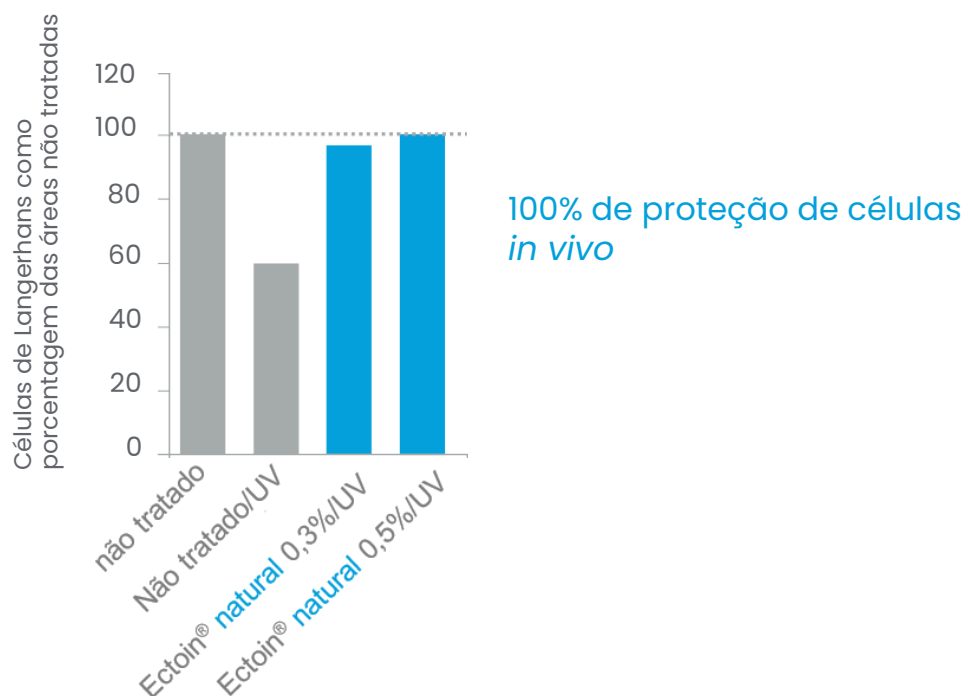


Figura 8: Quantidade de células de Langerhans vitais, em %, após irradiação UV na pele não tratada e pré-tratada com Ectoin® natural 0,3% e 0,5%.

Resultados

O **Ectoin® natural** protege as células de Langerhans presentes na pele humana irradiada por UV e, assim, reduz a supressão imunológica celular induzida por UV.²

O **Ectoin® natural** previne o fotoenvelhecimento ao proteger as células de Langerhans contra danos induzidos por UV.

O **Ectoin® natural 0,5%** foi suficiente para proteger 100% das células de Langerhans. O estresse por UV não danificou as células de Langerhans nas áreas tratadas com **Ectoin® natural**.

REDUÇÃO DA IRRITAÇÃO CUTÂNEA “SEMELHANTE À HIDROCORTISONA” (ESTUDO CLÍNICO)

O **Ectoin® natural** provou ser um substituto dos corticosteroides, sem efeitos colaterais. É usado em produtos de cuidados com a saúde (dispositivos médicos de venda livre) para o tratamento de eczema, neurodermatite, pele alérgica e atópica. O **Ectoin® natural** é seguro e aprovado para o tratamento da pele de bebê inflamada e atópica. Solicite nossos estudos médicos para obter mais informações sobre o uso do **Ectoin® natural** em dispositivos médicos.

Protocolo do estudo:

- estudo clínico, controlado por placebo, intraindividual, randomizado
- 20 participantes em teste
- no dia 1, a pele foi estressada por 24 horas com solução de SDS (dodecil sulfato de sódio) a 2% para danificar a barreira cutânea dos participantes
- Após o estresse com SDS, aplicação de **Ectoin® natural** a 1%, hidrocortisona a 0,25% (“Ebenol Cream”), bem como placebo na pele estressada
- Aplicação: 2x/dia, por 7 dias, na parte interna do antebraço
- parâmetros medidos: TEWL e vermelhidão da pele

Redução da vermelhidão da pele

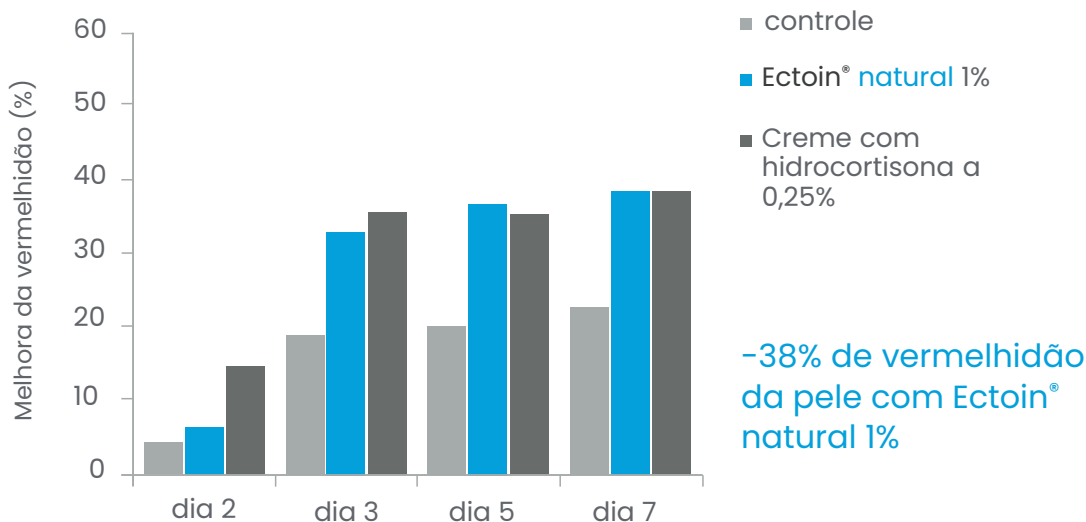


Figura 9: Valores médios de vermelhidão da pele.

A vermelhidão da pele dos participantes aumentou após a exposição ao SDS. O **Ectoin® natural** a 1% foi suficiente para reduzir a vermelhidão da pele em 38% após apenas 7 dias de tratamento, graças às suas propriedades anti-inflamatórias. A eficácia do **Ectoin® natural** a 1% foi equivalente ou ainda melhor do que os resultados do tratamento com um creme contendo hidrocortisona a 0,25%.

Redução da TEWL e reparo da barreira cutânea

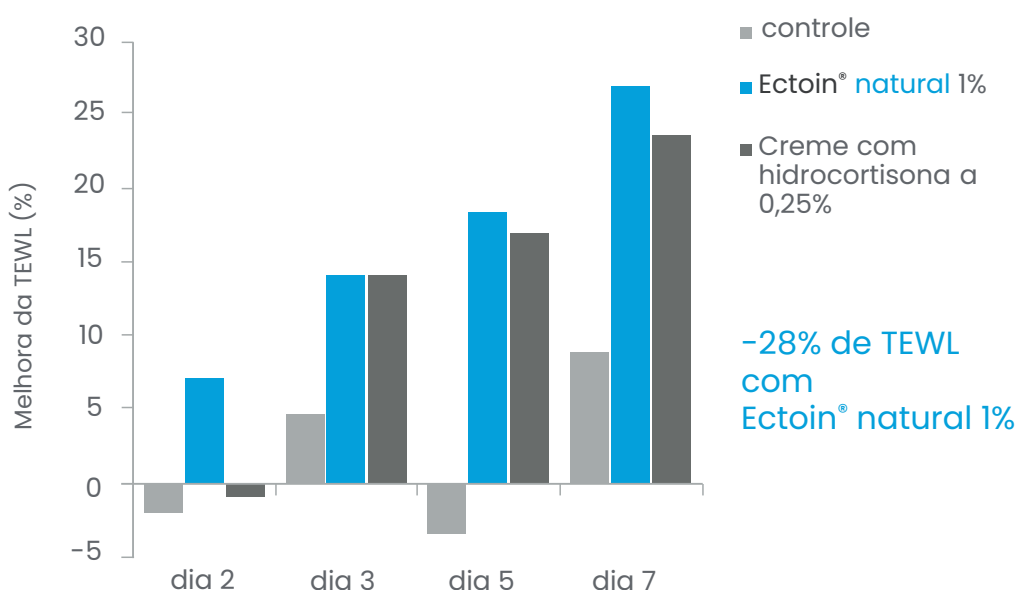


Figura 10: Valores médios de TEWL.

A TEWL (perda de água transepidérmica) foi também medida durante o estudo clínico. A TEWL aumentou após o estresse com SDS.

O **Ectoin® natural a 1%** foi suficiente para reduzir a TEWL em 28% após apenas 7 dias de tratamento, graças às suas propriedades de reparo.

A eficácia do **Ectoin® natural** a 1% foi equivalente ou ainda melhor do que os resultados do tratamento com um creme contendo hidrocortisona a 0,25%.

A tolerância a formulações cosméticas é um problema contínuo entre consumidores e fabricantes. O estado da pele, os sentimentos subjetivos e as propriedades objetivas das substâncias desempenham um papel neste contexto. Quando se trata de irritações da pele, os consumidores preocupados geralmente tentam substituir as substâncias desencadeadoras ou reduzir as concentrações. A redução da concentração de uma substância irritante leva automaticamente à redução da eficácia, que é um problema com princípios ativos como o retinol, que é benéfico como agente antienvelhecimento, mas é também altamente irritante.^{4,5} Esse problema pode ser resolvido ao incorporar substâncias nas formulações que reduzam esse impacto irritante e protejam a pele, especialmente a pele sensível. O limiar de sensibilidade depende da concentração da substância irritante, bem como do estado e da sensibilidade da pele. No caso de grandes distúrbios da barreira cutânea, até mesmo substâncias que, normalmente, são inofensivas podem desencadear vermelhidão, coceira, sensação de queimação, inchaço ou irritação.



O **Ectoin® natural** é bem conhecido por seus benefícios anti-irritantes e anti-inflamatórios. Sua presença permite o uso de princípios ativos irritativos, como o retinol, em peles sensíveis, mesmo em altas dosagens.

EFICÁCIA DE ALÍVIO E REPARAÇÃO DA BARREIRA CUTÂNEA CONTRA IRRITAÇÃO DA PELE INDUZIDA POR RETINOL

Em um estudo *in vivo*, a pele foi tratada com retinol em diferentes concentrações, para induzir irritações cutâneas. De acordo com os estudos, p. ex., de Kim *et al.*, o retinol e seus derivados podem causar irritação local intensa que se manifesta como eritema leve e descamação do estrato córneo da pele.⁵

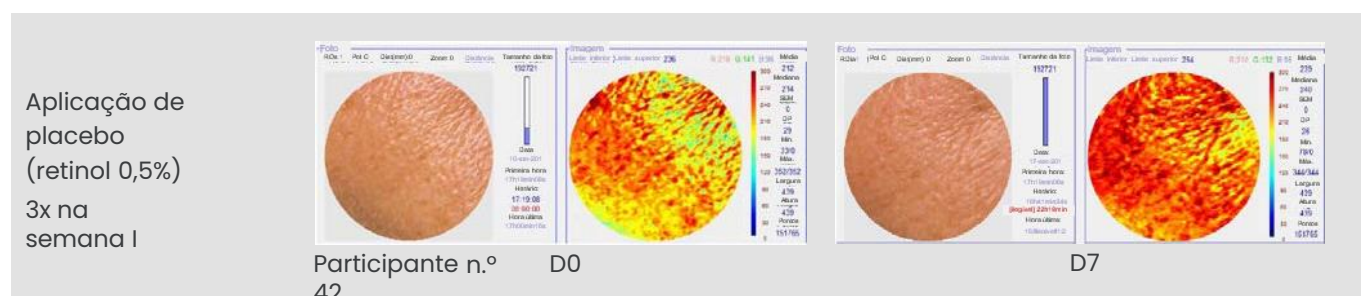
A adição do **Ectoin® natural** a uma formulação de retinol evita a ocorrência de efeitos colaterais do retinol e permite usar concentrações de retinol mais altas e mais eficazes.

Protocolo do estudo

- estudo *in vivo* controlado por placebo, com 23 voluntárias (23 a 68 anos) com pele sensível
- 2 formulações de placebo: retinol 0,5% e 1%
- 2 formulações de verum: retinol 0,5% + **Ectoin® natural 1%**; retinol 1% + **Ectoin® natural 1%**
- Aplicação de formulações na face:
 - semana I: aplicação 3x/semana de formulações de placebo; semana II: nenhuma aplicação de nenhum produto (intervalo);
 - semana III: aplicação 3x/semana de formulações de verum (com **Ectoin® natural 1%**);
- parâmetros medidos: efeito de alívio baseado na medição da concentração de sangue vermelho na pele (Tivi 700®) e efeito reparador baseado na medição da TEWL (Tewameter®)

EFICÁCIA DE ALÍVIO (IN VIVO)

Retinol 0,5% 3x/semana



Retinol 0,5% + **Ectoin® natural** 1% 3x/semana

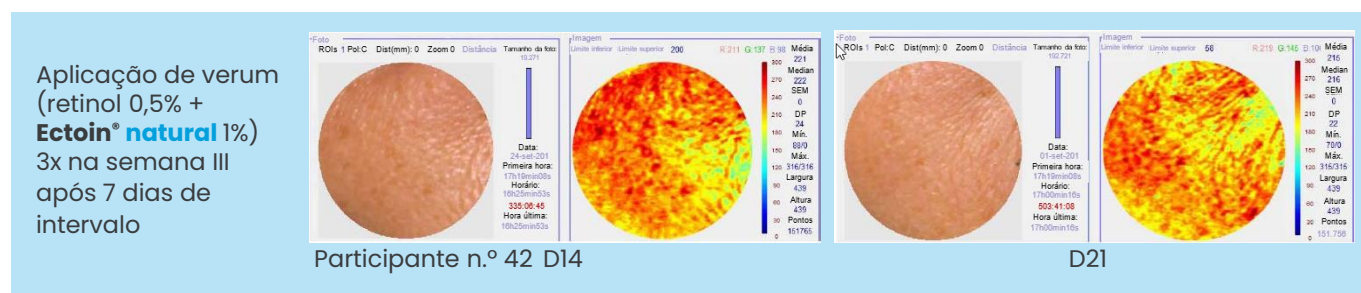


Figura 11: Imagens fotográficas in vivo e medições do Tivi®700 obtidas de uma voluntária representativa mostram o efeito de alívio do Ectoin® natural 1% em uma formulação de retinol 0,5%. (D8–D13: sem aplicação)

Resultados

Após três aplicações de creme de placebo (retinol 0,5%) durante a semana I, a concentração de sangue vermelho na pele aumentou significativamente, o que resultou em eritema cutâneo visível (vermelhidão na pele).

Após um intervalo de uma semana, o verum (retinol 0,5% + **Ectoin® natural** 1%) foi aplicado três vezes durante a semana III. O **Ectoin® natural** 1% reduziu significativamente a concentração de sangue vermelho, o que resultou em redução visível e significativa da vermelhidão da pele (eritema).

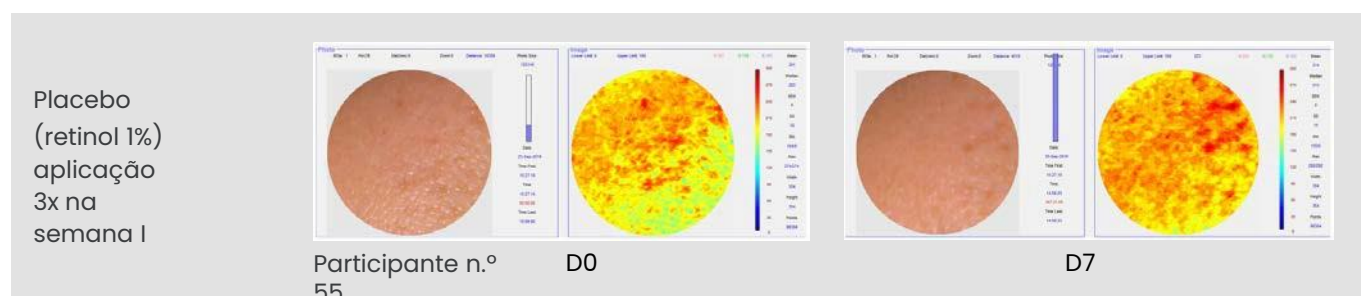
Além disso, a microcirculação cutânea recupera significativamente o estado inicial após o tratamento com **Ectoin® natural** 1%, aplicado na pele que foi irritada com a formulação de retinol 0,5%.

O **Ectoin® natural** 1% mostrou significativo efeito de alívio e reparo na pele irritada com retinol 0,5%.

Para a pele tratada com retinol 0,5%, o **Ectoin® natural** 1% reduziu significativamente a vermelhidão da pele em 8%, em comparação com o tratamento com placebo.

EFICÁCIA DE ALÍVIO (*IN VIVO*)

Retinol 1% 3x/semana



Retinol 1% + **Ectoin® natural** 1% 3x/semana

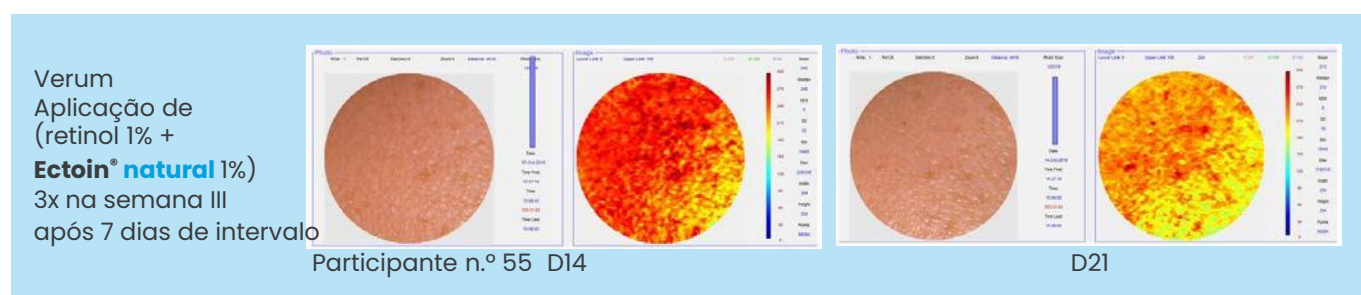


Figura 12: Imagens fotográficas in vivo e medições do Tivi*700 obtidas de uma voluntária representativa mostram o efeito de alívio do Ectoin® natural 1% em uma formulação de retinol 1%. (D8-D13: sem aplicação)

Resultados

Após três aplicações de creme de placebo (retinol 1%) durante a semana I, a concentração de sangue vermelho na pele aumentou, o que resultou em eritema cutâneo visível (vermelhidão na pele).

Durante a pausa da aplicação (uma semana), o impacto irritante da aplicação anterior com retinol 1% tornou-se visível através do aumento típico na vermelhidão da pele (reação tardia). Assim, pode-se presumir que a pele não foi capaz de se regenerar dentro do intervalo de sete dias; a condição até piorou.

Após a pausa de uma semana na aplicação, o verum (retinol 1% + **Ectoin® natural**) foi aplicado três vezes durante a semana III. O **Ectoin® natural 1%** reduziu a concentração de sangue vermelho, o que resultou em redução visível da vermelhidão da pele (eritema).

O **Ectoin® natural 1%** mostrou efeito de alívio e reparo na pele irritada com retinol 1%.

EFICÁCIA DE REPARO (*IN VIVO*)

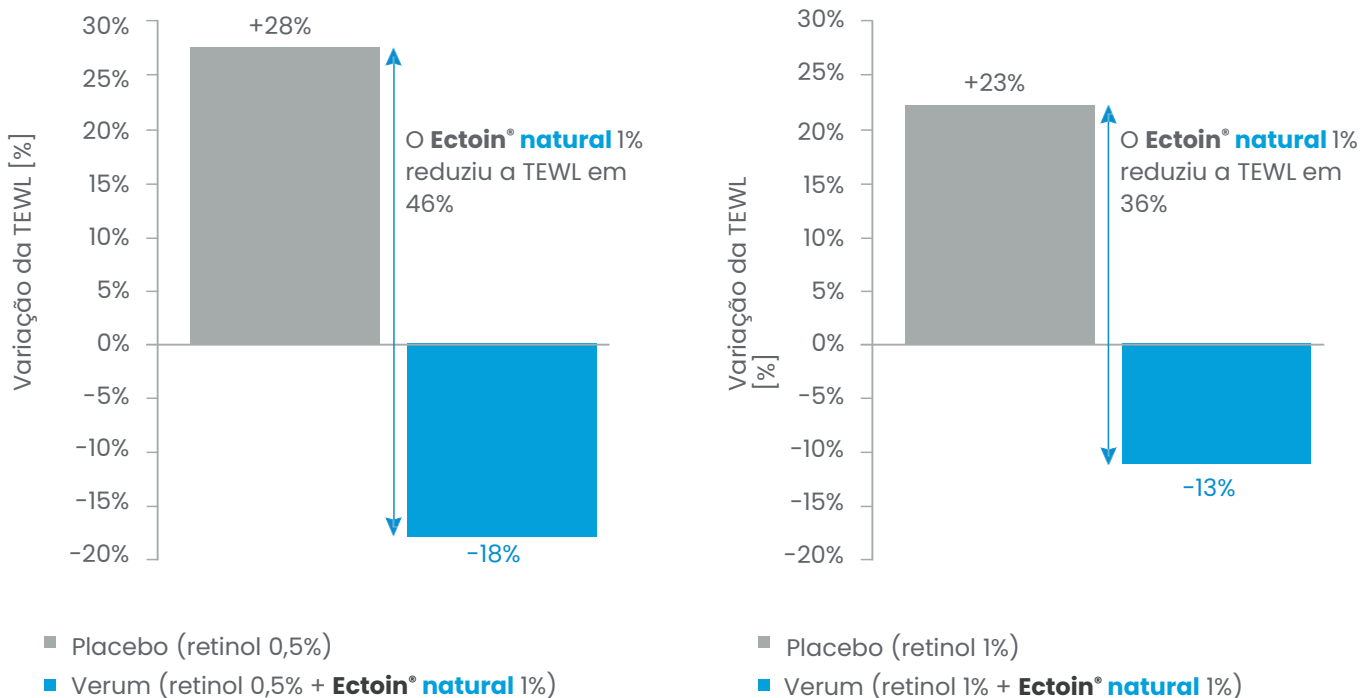


Figura 13: Valores médios da TEWL do placebo (retinol 0,5% e 1%) (cinza) e verum (retinol 0,5% e 1% + Ectoin® natural 1%) (azul).

A TEWL (perda de água transepidérmica) foi também medida durante o estudo clínico *in vivo*.

Resultados

Após três aplicações de cremes de placebo (retinol 0,5% e 1%) durante a semana I, a TEWL aumentou significativamente, o que resultou em irritação da barreira cutânea.

Após uma semana de pausa, as duas formulações de verum (retinol 0,5% + Ectoin® natural 1%; retinol 1% + Ectoin® natural 1%) foram aplicadas 3 vezes durante a semana III.

O verum com Ectoin® natural 1% melhorou significativamente a TEWL. Além disso, a TEWL recupera significativamente o estado inicial após o tratamento com verum, aplicado na pele, irritada pela formulação de retinol (placebo) 0,5% e 1%.

O Ectoin® natural 1% mostrou efeito reparador significativo na pele irritada com retinol 0,5%, o que resultou em redução significativa da TEWL em 46%, em comparação com o tratamento com placebo.

O Ectoin® natural 1% mostrou eficácia no reparo da barreira cutânea por reduzir significativamente a TEWL em 36%, em comparação com o tratamento com placebo, para a pele irritada com retinol 1% (placebo).

HIDRATAÇÃO PROLONGADA DA PELE (“7 DIAS”) (*IN VIVO*)

Protocolo do estudo:

- teste de aplicação duplo-cego, controlado por placebo
- 5 voluntárias com pele normal a seca
- creme com **Ectoin® natural** 0% (placebo), 0,5% e 1%, aplicado 2x/dia, por 12 dias, no antebraço
- a hidratação da pele foi medida do dia 8 ao dia 12
- no dia 12, a aplicação do creme foi interrompida por 7 dias
- no dia 19: nova detecção da hidratação da pele para o resultado final

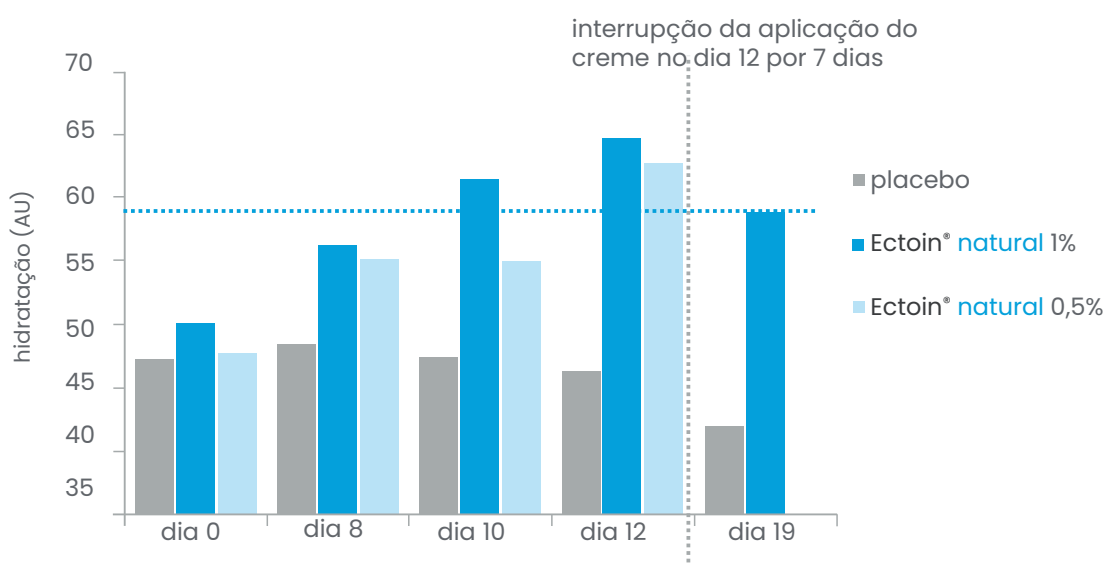
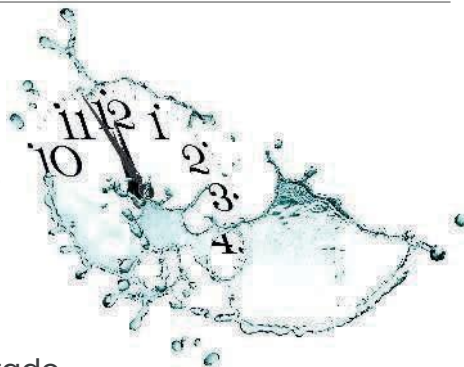


Figura 14: Efeito hidratante duradouro com Ectoin® natural. Fonte: Graf et al., 2008.

Resultados

Durante o estudo, o nível de hidratação da pele aumentou até 200% em comparação com a pele tratada com placebo.

Embora a aplicação tópica tenha sido interrompida no dia 12 pelos sete dias seguintes, o estado de hidratação foi preservado durante esse período, destacando o efeito hidratante significativo e duradouro do **Ectoin® natural**.⁶ A eficácia da hidratação duradoura do **Ectoin® natural** baseia-se em suas propriedades reparadoras e no consequente aprimoramento e restauração da barreira cutânea. Após 10 dias de aplicação, o aumento do nível de hidratação permaneceu quase constante até o final do período do estudo (dia 19).

A eficácia antipoluição do **Ectoin® natural** foi confirmada por diversos estudos (clínicos, *in vitro* e *in vivo*). Até hoje, é o único princípio ativo antipoluição que é também aprovado para uso em aplicações e produtos médicos, inclusive o tratamento e a prevenção de doenças pulmonares induzidas pela poluição (p. ex., DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) e asma). Além disso, o **Ectoin® natural** foi sugerido por especialistas independentes para uso como ativo antipoluição.⁵

EFICÁCIA CONFIRMADA PARA APLICAÇÕES MÉDICAS E COSMÉTICAS

Para o desenvolvimento de uma solução inalatória e outros dispositivos médicos, vários estudos clínicos foram realizados com o **Ectoin® natural**.

Os estudos clínicos demonstraram redução das inflamações nos pulmões humanos de pacientes com DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) e asma induzida por poluição.⁸ Além disso, demonstrou-se proteção do nariz e dos olhos contra a penetração de alérgenos transportados pelo ar (polens).

Entre em contato conosco para obter mais informações: cosmetics@bitop.de

PROTEÇÃO ALÉM DE PM2.5

A poluição do ar consiste em vários componentes e partículas de diferentes tamanhos. Os tamanhos das partículas de matéria particulada são classificados em "PM" e nos assim chamados "UP" ou "UFP" (partículas ultrafinas; tamanho nano).

De acordo com a OMS, partículas ultrafinas constituem mais de 80% da matéria particulada, embora sua massa total seja geralmente pequena em comparação com a massa de algumas partículas maiores. A OMS afirma ainda que o nível mais alto de concentração de compostos tóxicos está relacionado a partículas ultrafinas (PM0.1 e menores).

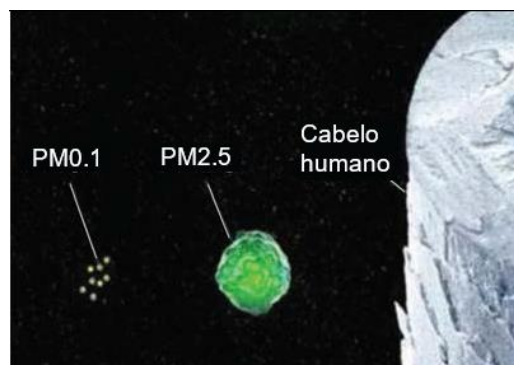


Figura 15: Visualização dos tamanhos das partículas PM2.5 e PM0.1.

O **Ectoin® natural** é o único princípio ativo antipoluição que protege a pele contra PM de todos os tamanhos (inclusive PM0.1 – material particulado ultrafino, também conhecido como UFP), bem como PAHs [Polycyclic aromatic hydrocarbons (hidrocarbonetos aromáticos policíclicos)], metais pesados, dióxido de nitrogênio e outros componentes tóxicos da poluição do ar.

O **Ectoin® natural** oferece forte eficácia antipoluição global, repara a pele ambientalmente estressada e regenera as barreiras cutâneas rompidas.

Para proteção abrangente da pele contra o estresse urbano e prevenção do envelhecimento causado pela poluição.

PREVENÇÃO DE DANOS CELULARES E ENVELHECIMENTO DA PELE INDUZIDOS PELA POLUIÇÃO

O estudo *ex vivo* foi realizado pelo IUF Leibniz Research Institute for Environmental Medicine (Prof. Universitário e Médico Dr. Jean Krutmann), em Düsseldorf, Alemanha.⁷ O objetivo do estudo foi mostrar que o **Ectoin® natural** protege a pele contra danos e envelhecimento induzidos pela poluição.

Protocolo do estudo

- estudo *in vivo* sobre queratinócitos epidérmicos humanos frescos de mulheres doadoras asiáticas e mulheres caucasianas
- não tratadas e pré-tratadas (24 horas) com solução de **Ectoin® natural** 2 mM
- estressada com partículas finas e ultrafinas de carbono negro e diferentes tipos de partículas de exaustão (1,5 µg/cm²)
- determinação da expressão de POMC, MMP1 e Cyp1A1 em queratinócitos não tratados e pré-tratados

PARTÍCULAS DE POLUIÇÃO USADAS PARA ESTRESSAR OS QUERATINÓCITOS:

- partículas (“Printex90”): partículas com diâmetro de 0,014 µm (tamanho nano) = PM0.014
- partículas ultrafinas (“Huber 990”): partículas com diâmetro de 0,26 µm = PM0.26

Além disso, foram usadas duas assim chamadas “partículas de exaustão”. Estes são materiais de referência padrão (SRM) de matéria particulada (PM) para uso em metodologia e pesquisa ambiental e toxicológica:

- fuligem de exaustão de motores a diesel de equipamentos pesados (“SRM 1650”)
- fuligem de diesel de motores de empilhadeira (“SRM 2975”)

Ambos os materiais contêm PAHs, metais pesados, bem como PM10, PM2.5 e PM1.

1. Parâmetro medido: Expressão de POMC (pró-opiomelanocortina)

- O POMC é um marcador de pigmentação e formação de manchas por idade.
- Os peptídeos de POMC (por exemplo, produzidos por queratinócitos) são muito potentes na estimulação da melanogênese em melanócitos humanos e, portanto, causam pigmentação. Quanto mais POMC for mensurável na célula, mais pigmentação e formação de manchas por idade serão esperadas na pele.
- A expressão de POMC em queratinócitos é induzida por componentes de poluição do ar ambiental, como partículas finas e ultrafinas (por exemplo, exaustão de diesel), bem como emissões industriais carregadas com metais pesados e produtos químicos nocivos.

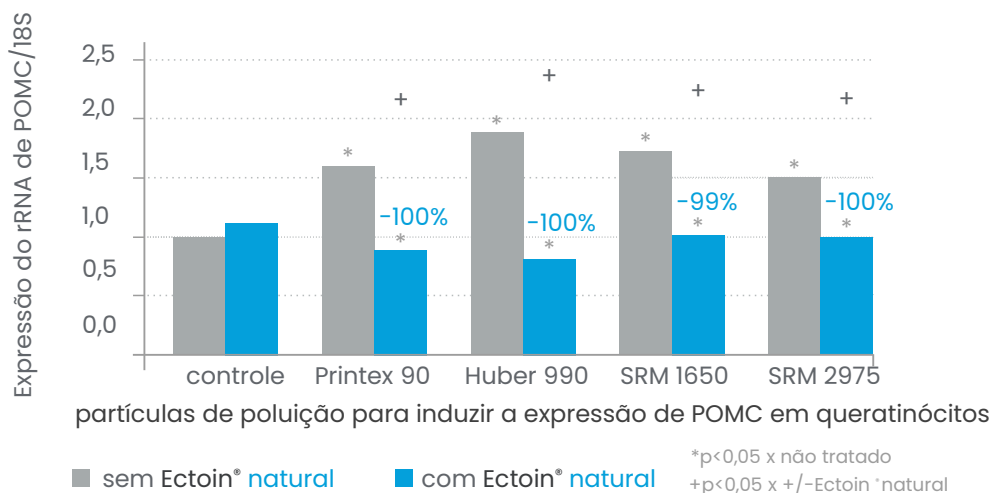


Figura 16: Suprarregulação do mRNA de POMC em queratinócitos humanos primários adultos por quantidades subtóxicas de partículas de carbono negro ultrafinas (tamanho: 0,014 µm) e finas (tamanho: 0,26 µm) e por dois tipos diferentes de partículas de exaustão.

Partículas ultrafinas e finas, bem como partículas de exaustão, induzem significativamente uma drástica suprarregulação de POMC em queratinócitos.

A inibição da expressão de POMC induzida por poluição pelo Ectoin® natural

usou partículas de poluição para induzir a expressão gênica em queratinócitos	Suprarregulação de POMC em queratinócitos tratados com Ectoin® natural
Printex90 (partículas ultrafinas): partículas com diâmetro de 0,014 µm (tamanho nano)	0%
Huber990 (partículas finas): partículas com diâmetro de 0,26 µm	0%
SRM1650 (fuligem de exaustão de motores): contém PAHs e metais pesados, tamanhos de partículas PM2.5, PM10, PM1	1%
SRM2975 (fuligem de diesel): contém PAHs e metais pesados, tamanhos de partículas PM2.5, PM10, PM1	0%

Resultados

O tratamento das células da pele com **Ectoin® natural** impediu completamente a expressão de POMC induzido por poluição. 100% de proteção. 0% dano.

O **Ectoin® natural** interrompe a suprarregulação de POMC induzida pela poluição em células da pele (asiáticas e caucasianas) e, assim, previne a pigmentação cutânea induzida por matéria particulada.

2. Parâmetro medido: Expressão de MMP1 (matriz de metalopeptidase 1)

- A MMP1, também conhecida como colagenase-1, é um marcador de formação de rugas.
- As MMPs são enzimas que, quando ativadas (por exemplo, por partículas de poluição, UV), controlam a degradação tecidual na derme. As MMPs incluem a colagenase, que decompõe especificamente determinados colágenos, ou outras proteínas na matriz extracelular da derme. Ela decompõe os diferentes tipos de colágeno e elastina.
- Componentes de poluição do ar ambiental, como partículas finas (por exemplo, exaustão de diesel), bem como emissões industriais carregadas com metais pesados e produtos químicos nocivos, ativam a expressão de MMP1 na pele.

Redução da expressão de MMP1 induzida por poluição pelo Ectoin® natural

Partículas finas, bem como material particulado da exaustão de motores, induzem significativamente a suprarregulação de MMP1 em queratinócitos. Os queratinócitos derivados da pele caucasiana mostraram maior aumento de MMP1 em comparação com queratinócitos asiáticos.

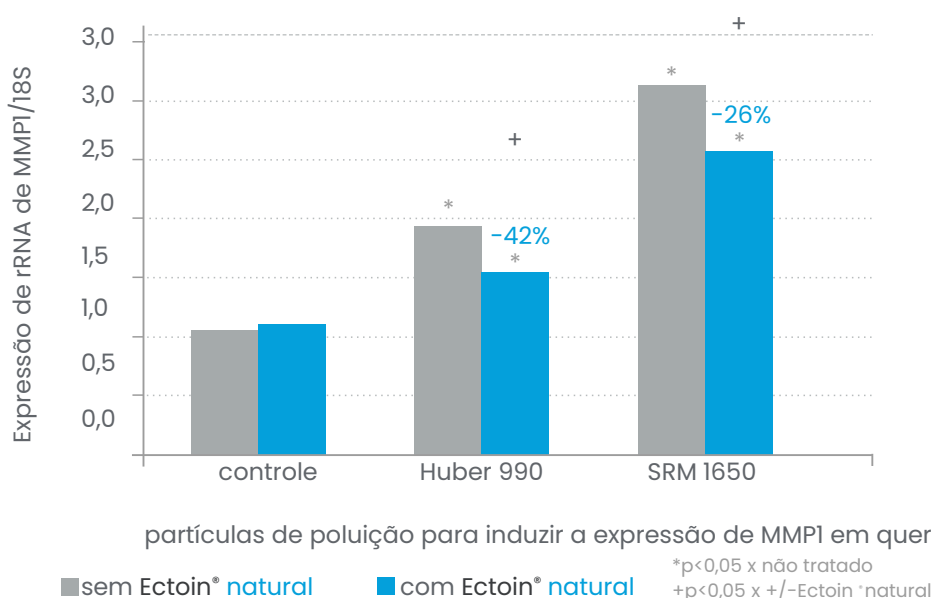


Figura 17: Suprarregulação do mRNA de MMP1 em queratinócitos primários humanos adultos.

Resultados

O tratamento das células da pele com **Ectoin® natural** reduziu significativamente a expressão de MMP1 em até 42%.

Consequentemente, a formação de rugas induzidas por poluição pode ser reduzida pelo **Ectoin® natural** na pele asiática e caucasiana.

3. Parâmetro medido: Expressão de Cyp1A1

- O Cyp1A1, também conhecido como AHH (aril hidrocarboneto hidroxilase), é um marcador de dano celular induzido por PM.
- O Cyp1A1 está envolvido na ativação de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs). Os PAHs são componentes da poluição do ar (produtos químicos ambientais). Os PAHs adquirem carcinogenicidade depois de ativados pelas enzimas Cyp1A1 em metabólitos altamente reativos capazes de atacar o DNA celular.
- Componentes de poluição do ar ambiental, como partículas finas e ultrafinas (por exemplo, exaustão de diesel), bem como emissões industriais carregadas com metais pesados e produtos químicos nocivos, induzem a expressão de Cyp1A1 nas células da pele.

Redução da expressão de CYP1A1 induzida por poluição pelo Ectoin® natural

Partículas finas, ultrafinas (tamanho nano), bem como diferentes tipos de partículas de exaustão, induzem significativamente a suprarregulação de Cyp1A1 em queratinócitos humanos primários.

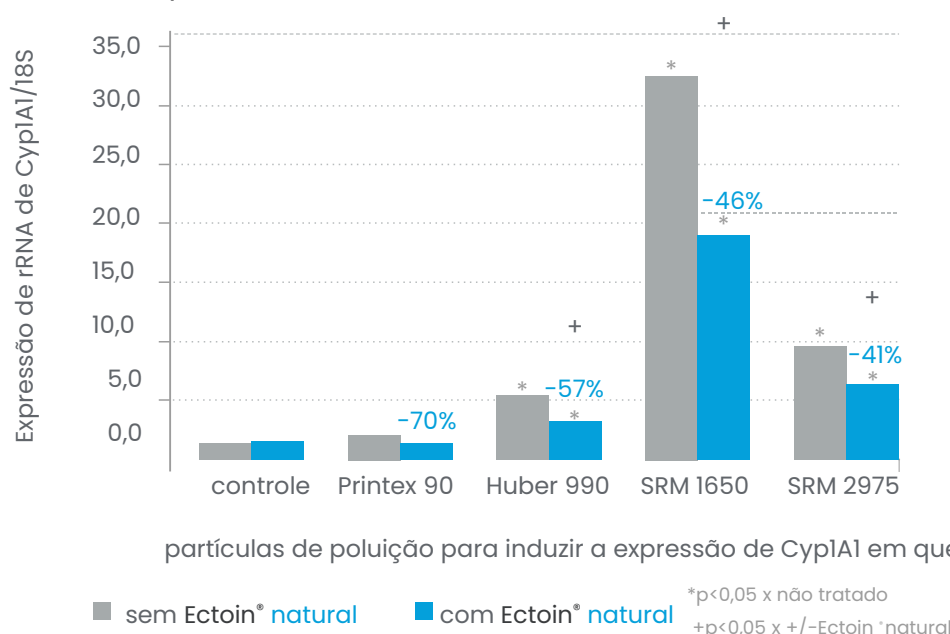


Figura 18: Suprarregulação do mRNA de Cyp1A1 em queratinócitos primários humanos adultos.

Resultados

O tratamento de células da pele com **Ectoin® natural** resultou em uma redução significativa da expressão de Cyp1A1 induzida por poluição em até 57%, demonstrando o forte efeito de proteção celular do **Ectoin® natural** contra partículas de poluição.

PROTEÇÃO CONTRA DANOS À PELE INDUZIDOS PELA POLUIÇÃO (IN VIVO)

O objetivo do estudo foi confirmar a eficácia antipoluição do **Ectoin® natural** em um ambiente específico, objetivo e confiável *in vivo*.

Este estudo *in vivo* foi realizado por um centro dermatológico especializado na Alemanha. O desenho do estudo é o método de teste de poluição *in vivo* mais inovador, controlado e padronizado atualmente disponível.

Protocolo do estudo

- estudo *in vivo* (controlado por placebo, randomizado, duplo-cego) na face volar do antebraço de seis voluntárias
- Aplicação de placebo 2x/dia ou **Ectoin® natural** (verum) 1% por 5 dias
- no dia 5: a pele foi estressada com fumaça de cigarro como poluente por 15 minutos, usando um sistema de câmara de poluição padronizado
- parâmetro medido: concentração de malondialdeído (MDA) na pele não estressada não tratada (controle negativo), na pele não tratada/estressada (controle positivo), na pele estressada tratada com placebo e na pele estressada/tratada com **Ectoin® natural**.

O MDA resulta da peroxidação lipídica de ácidos graxos poli-insaturados na pele e é uma das espécies reativas de eletrófilos que causam estresse tóxico nas células da pele. Portanto, ele pode ser usado como um marcador de danos à pele induzidos pela poluição do ar.

Aplicação de fumaça de cigarro na parte volar do antebraço após 5 dias de tratamento com **Ectoin® natural** 1%

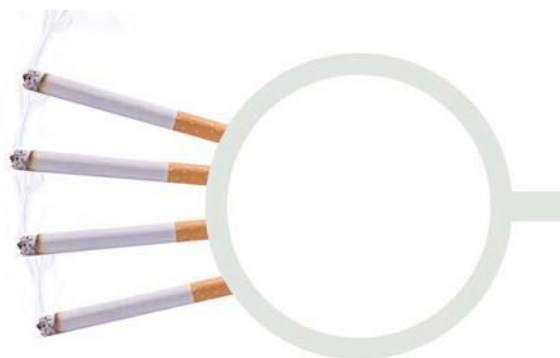


Figura 19: Desenho do estudo antipoluição *in vivo*.

A fumaça do cigarro contém todas as classes comuns de poluentes do ar. Ela é composta por mais de 4.300 produtos químicos diferentes, inclusive altos níveis de radicais livres e até 500 ppm de óxido nítrico (NO), que lentamente sofre oxidação e se transforma em dióxido de nitrogênio (NO₂). Por tragada, é possível medir mais de 1.014 radicais centrados em carbono e oxigênio de baixo peso molecular. Portanto, a fumaça do cigarro é um excelente poluente para testes antipoluição *in vivo*.

RESULTADOS: Redução de danos à pele induzidos pela poluição

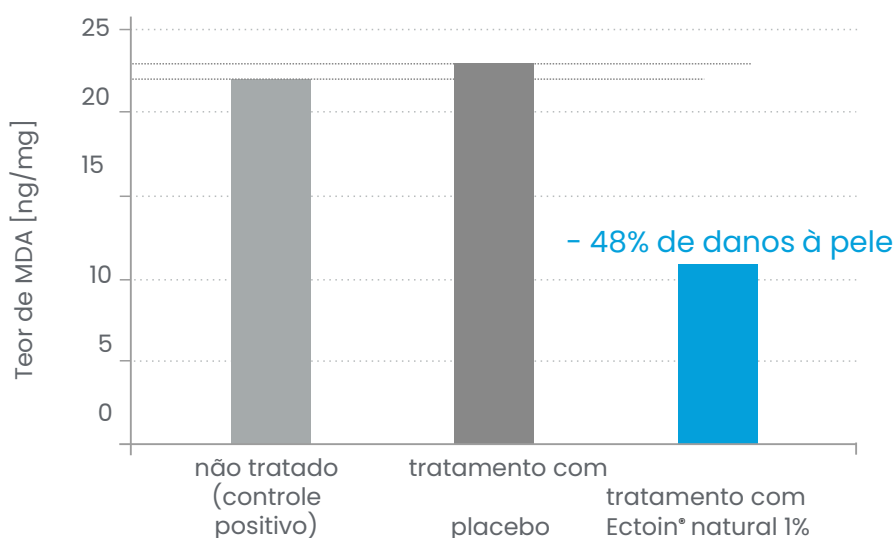


Figura 20: Redução de danos à pele induzidos pela poluição.

Após apenas 5 dias de aplicação de **Ectoin® natural** 1%, o teor de MDA induzido por poluição na pele diminuiu em 48% em comparação com as áreas tratadas com placebo. Na mesma configuração do estudo, um antioxidante forte foi capaz de reduzir o teor de MDA induzido pela poluição na pele em apenas 27% (dados não mostrados).

Resultados

O **Ectoin® natural** mostra eficácia antipoluição global.

Após apenas 5 dias de aplicação, a peroxidação lipídica induzida por poluição na pele diminuiu notavelmente em 48%.

O **Ectoin® natural** é capaz de proteger a pele contra todo o espectro de componentes de poluição do ar, inclusive metais pesados e PAHs, bem como todos os tamanhos de partículas (inclusive PM0.1 e menores).

O **Ectoin® natural** fornece proteção completa e instantânea contra danos e envelhecimento da pele induzidos pela poluição, inclusive pigmentação da pele.

A pele estressada e irritada por poluição obtém alívio, e a barreira cutânea é reparada.

PROTEÇÃO CONTRA LUZ AZUL

A “luz visível” faz parte do espectro da luz solar e é visível ao olho humano. Ela constitui cerca de 39% da radiação solar (comprimento de onda: 390 a 700 nm) e inclui a luz visível de alta energia (HEV), mais conhecida como luz azul (400 a 525 nm). Nos últimos anos, foram realizados vários estudos sobre os efeitos da luz azul na pele, mostrando que a luz azul induz respostas de estresse oxidativo e danos ao DNA na epiderme e na derme.²

O H2AX faz parte da família de histonas H2A. As histonas são proteínas importantes nas células humanas que atuam como carretéis nos quais o DNA se enrola para formar unidades estruturais, conhecidas como nucleossomas.¹¹ Se o H2AX se torna fosforilado em decorrência de quebras da fita dupla do DNA, ele é chamado de γ H2AX. Portanto, a forma fosforilada (γ H2AX) é usada como indicador de danos ao DNA.



O **Ectoin® natural** é capaz de proteger as células e prevenir danos ao DNA na pele induzidos pela luz visível/azul. Por causa da eficácia da proteção do **Ectoin® natural**, as células da epiderme melhoram as funções celulares, como o fornecimento mais rápido de proteínas de proteção e reações de autodefesa.¹²

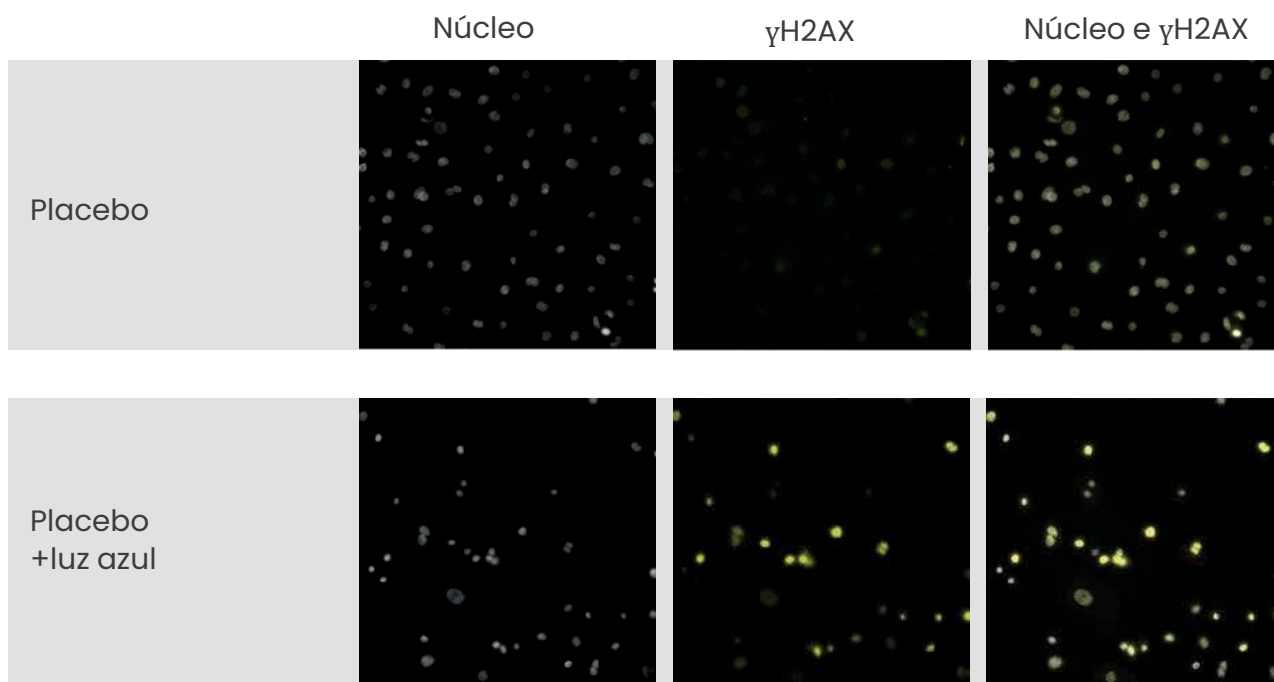
Em um estudo *in vitro*, o NHEK foi exposto à luz azul (220 J/cm²) diariamente, por três dias, para mostrar a eficácia protetora do **Ectoin® natural**.

Protocolo do estudo

- queratinócitos epidérmicos humanos normais (NHEK, 23 anos de idade, mulher caucasiana)
- **Ectoin® natural** 0,5% em meio de crescimento (Promocell) x placebo; incubação por 24 horas antes e durante a exposição à luz azul
- exposição à luz azul: 220 J/cm² (470 nm), 1h 50min diariamente, por 3 dias
- parâmetros medidos: imunomarcagem de γ H2AX

EFICÁCIA DE PROTEÇÃO (*IN VITRO*)

A – Placebo



B – Ectoin® natural

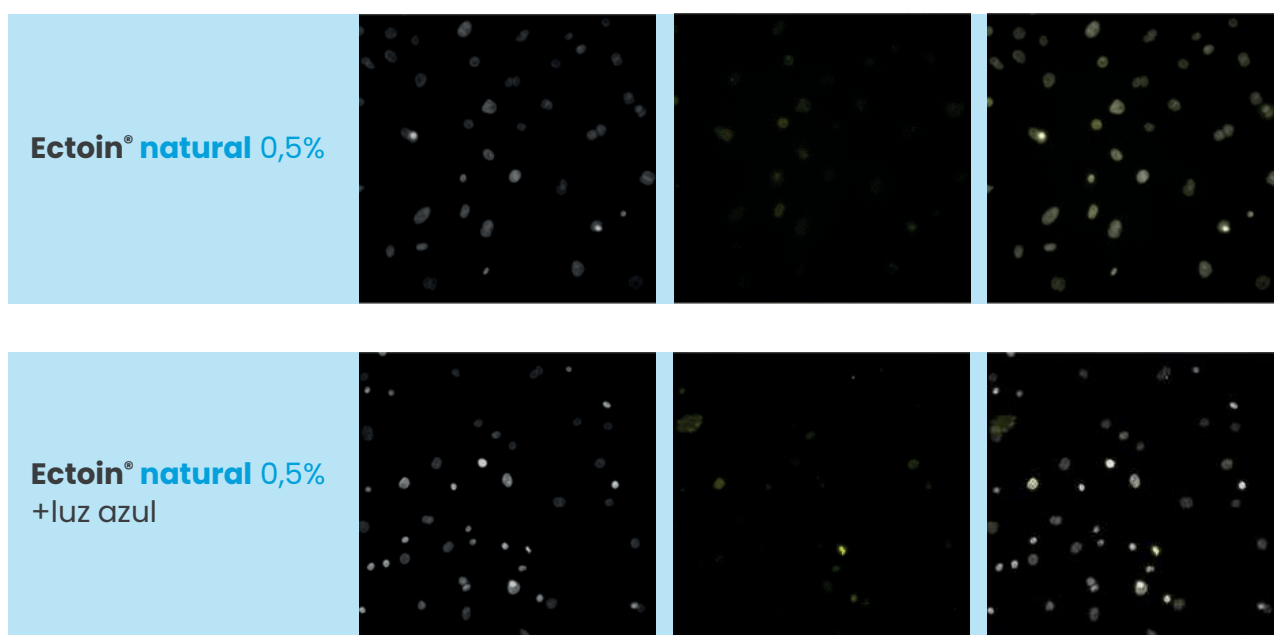


Figura 21: Imagens de fluorescência de células NHEK (γ H2AX corado de amarelo, núcleos corados de cinza)

(A) placebo antes e depois da irradiação com luz azul (220 J/cm^2 1h 50min diariamente, por 3 dias);

(B) Ectoin® natural 0,5% antes e depois da irradiação com luz azul (220 J/cm^2 1h 50min diariamente, por 3 dias)

EFICÁCIA DE PROTEÇÃO (*IN VITRO*)

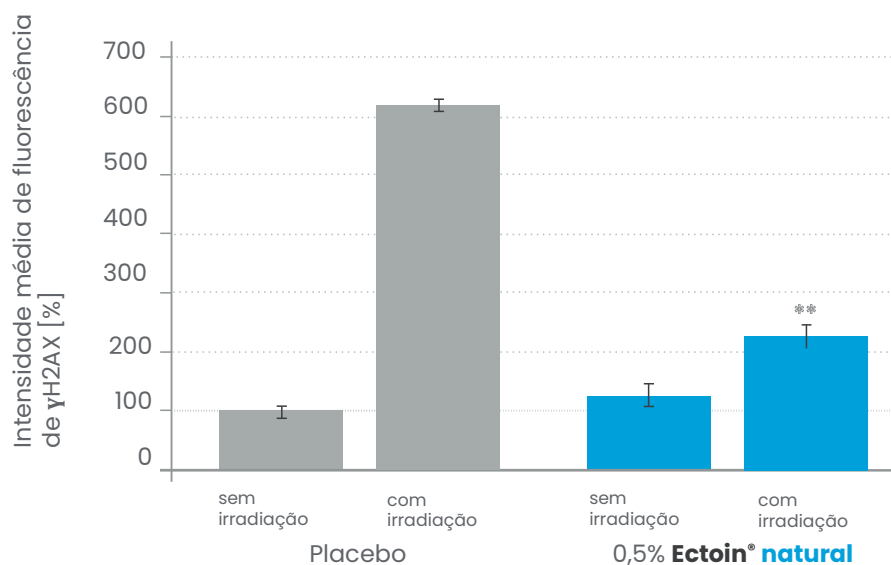


Figura 22: Intensidade média de fluorescência de γH2AX [%] em NHEK antes e depois da irradiação com luz azul (220 J/cm² 1h 50min diariamente, por 3 dias) de placebo (cinza) e Ectoin® natural 0,5% (azul).

Resultados

Após a exposição diária (1h 50min) à luz azul por três dias, observou-se um aumento de seis vezes no teor de γH2AX no controle com placebo. Essa quantidade significativamente maior de γH2AX indica dano ao DNA pela luz azul nos queratinócitos.

O **Ectoin® natural** 0,5% reduziu significativamente a fosforilação de H2AX e, assim, previne danos induzidos pela luz azul ao DNA.

PROTEÇÃO CONTRA LUZ VISÍVEL/AZUL (*EX VIVO*)

Vários estudos mostraram que o **Ectoin® natural** é capaz de prevenir danos oxidativos na pele induzidos pela luz visível/azul. Por sua abrangente eficácia de proteção contra todo o espectro solar em nível celular, o **Ectoin® natural** completa as formulações de proteção solar.

Protocolo do estudo

- explantes de pele humana viva (mulher caucasiana de 18 anos de idade)
- tratamento tópico (2 µL/explante) com placebo e **Ectoin® natural** 1% por 4 dias e controle não tratado
- exposição à luz visível (65 J/cm²) no dia 4; amostragem de explantes de pele no dia 5
- parâmetros avaliados: imunocoloração de Nrf2 e MC1R

RESULTADOS: O Ectoin® natural reduz o estresse oxidativo induzido pela luz azul

O Nrf2 é um fator de transcrição importante na resposta celular ao estresse oxidativo. Ele protege a pele contra o estresse induzido pela luz. O teor de Nrf2 na célula aumenta automaticamente quando a pele é exposta a fatores de estresse, como a luz visível/azul.

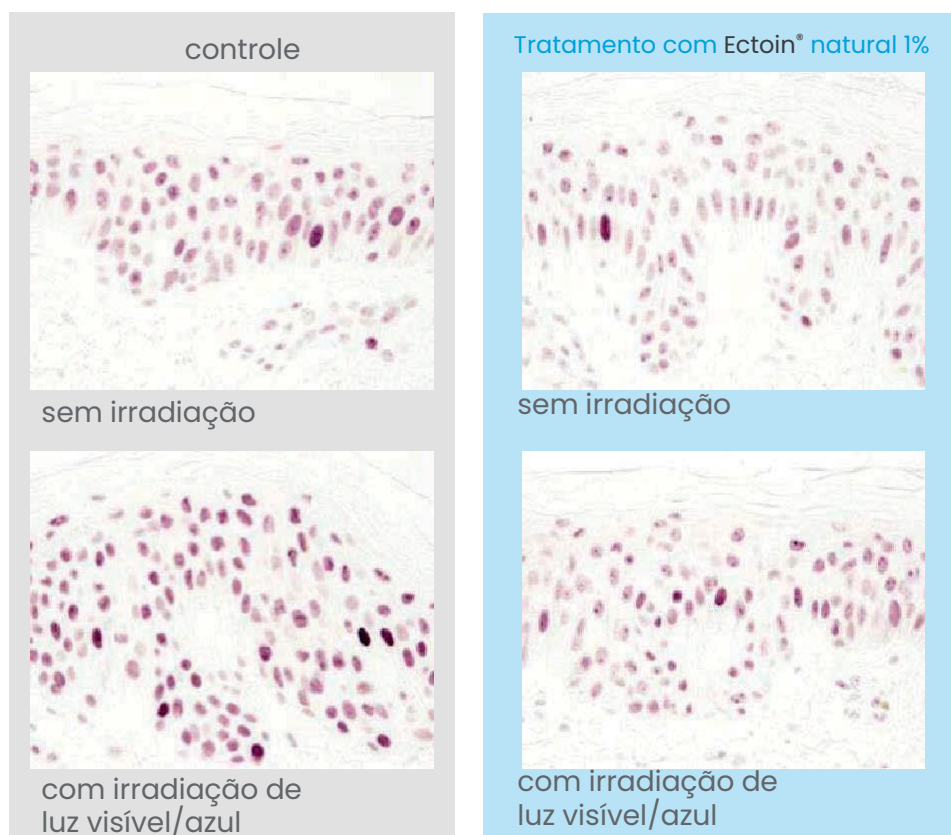


Figura 22: Imunocoloração Nrf2 dos explantes de pele. O teor de Nrf2 é corado em vermelho (pontos vermelhos). Quanto mais escura a cor, maior o teor de Nrf2 no núcleo.

Resultados

O pré-tratamento dos explantes de pele com **Ectoin® natural** 1% resultou na redução de danos à pele induzidos pela luz visível/azul.

Os explantes de pele tratados com **Ectoin® natural** e irradiados com luz visível/azul mostraram teor de Nrf2 significativamente menor em comparação com o tratamento com controle e placebo.

O Ectoin® natural foi capaz de reduzir a resposta do estresse oxidativo da célula à irradiação de luz visível/azul.

RESULTADOS: redução da pigmentação induzida pela luz azul pelo Ectoin® natural

O MC1R (receptor de melanocortina 1) é um marcador de pigmentação.

A irradiação dos explantes de pele com luz visível leva a uma superexpressão de MC1R, iniciando uma resposta de pigmentação na pele.

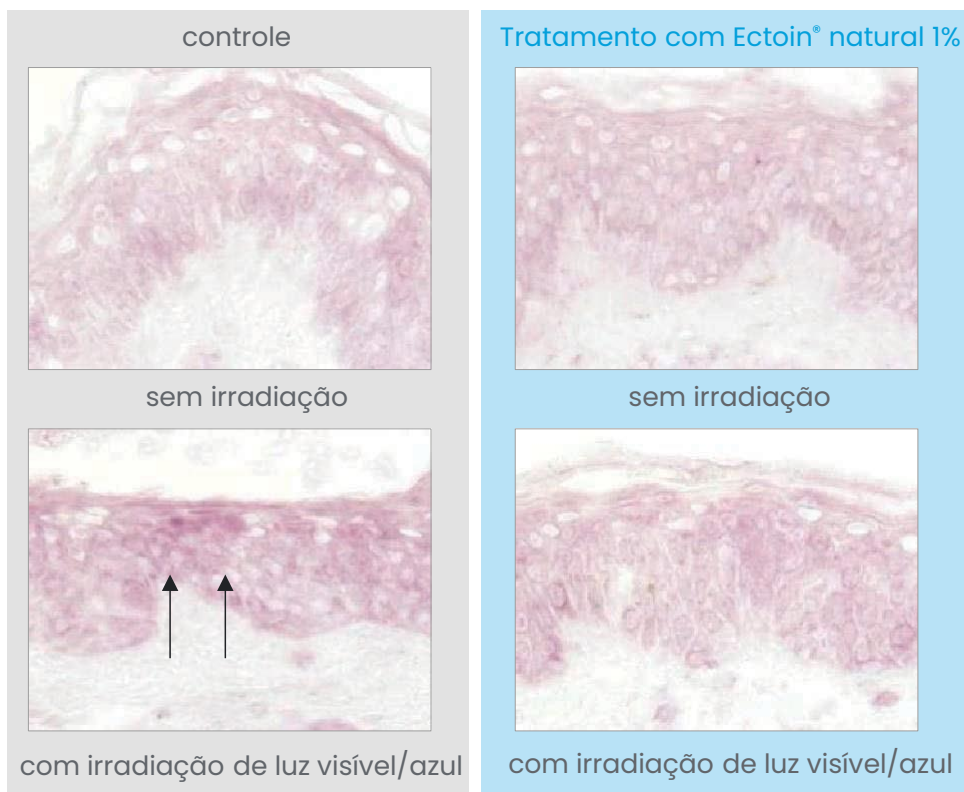


Figura 24: Imunocoloração de MC1R dos explantes de pele. O MC1R é corado de vermelho. Quanto mais escura a cor, maior o teor de MC1R.

Resultados

O pré-tratamento dos explantes de pele com **Ectoin® natural** 1% resultou na redução da melanogênese induzida pela luz visível/azul.

Os explantes de pele tratados com **Ectoin® natural** mostraram teor significativamente menor de MC1R em comparação com o tratamento com controle e placebo. O **Ectoin® natural** é capaz de reduzir a pigmentação da pele induzida pela luz visível/azul.

EFICÁCIA DE BRILHO E CLAREAMENTO (*IN VIVO*)

Por causa de fatores ambientais, tais como radiação solar, luz azul e poluição do ar, bem como estresse oxidativo, a pele pode sofrer hiperpigmentação, ou seja, sardas e manchas de pigmento indesejáveis surgem cada vez mais.

O objetivo do estudo *in vivo* foi mostrar a eficácia de brilho e clareamento da pele proporcionada pelo

Ectoin® natural.

Protocolo do estudo:

- Estudo *in vivo* com 22 mulheres asiáticas testadas (36 a 60 anos de idade) com fototipo III e IV
- participantes apresentando pelo menos uma mancha de pigmento com diâmetro ≥ 3 mm na face
- aplicação de creme contendo **Ectoin® natural 1%** no rosto duas vezes ao dia, por 84 dias.
- nos dias 0, 28, 56 e 84: medição com Spectrocolorimeter®
- no dia 84, avaliação subjetiva
- parâmetro medido: efeito despigmentante, redução das diferentes pigmentações, questionários subjetivos

Resultados: Efeito despigmentante e clareamento da pele

Tabela 3: Parâmetros para efeito de despigmentação.

Parâmetro	Alteração em % após 56 dias	Alteração em % após 84 dias
Clareza da pele	+ 2%	+ 3%
Pigmentação da pele	- 25%	- 28%

Resultados

A clareza da pele aumentou significativamente em até 3%; esse efeito foi observado em 100% dos participantes do teste.

A pigmentação da pele diminuiu significativamente em até 28%.

Resultados: Redução da pigmentação

Caracterizada por diminuição significativa da variação entre pele manchada e normal

Tabela 4: Parâmetros para a redução de diferentes pigmentações.

Parâmetro	Alteração em % após 56 dias	Alteração em % após 84 dias
Variação entre pele manchada e normal	- 11%	- 22%

Resultados

A variação entre pele pigmentada e pele normal diminuiu significativamente em até 22%.

O **Ectoin® natural** pode reduzir a diferença de pigmentação.

Resultados dos questionários subjetivos

Tabela 4: Eficácia do produto após 84 dias de uso.

Declaração	% de respostas positivas
O tamanho das manchas é menor	96%
A cor das manchas é atenuada (menos escura)	100%
O número de manchas diminuiu	91%
A pele está mais clara	100%
A pele está radiante	100%
A pele parece mais lisa	100%
O produto deixa um aspecto uniforme	91%
O produto deixa a pele mais macia	100%
O produto deixa a pele hidratada	100%

Resultados

O questionário subjetivo mostra satisfação da grande maioria dos participantes quanto às propriedades e à eficácia do **Ectoin® natural**.

Cem por cento dos participantes afirmaram que a pele clareou após 84 dias de aplicação do **Ectoin® natural**.

INFLUÊNCIA NO MICROBIOMA HUMANO



A pele humana abriga milhões de micro-organismos, como bactérias, vírus ou fungos que compõem a microbiota individual da pele. Esses organismos microscópicos têm um papel importante na manutenção da saúde da nossa pele, construindo uma camada protetora na pele contra patógenos invasores.¹³ Além disso, são essenciais para a educação do nosso sistema imunológico. Um microbioma saudável ajuda a pele a permanecer em bom estado por causa da estabilização do pH e da produção de nutrientes benéficos. Os produtos tópicos podem afetar o microbioma positivamente (ou seja, “pró-microbioma”), mantendo ou mesmo promovendo o crescimento natural de micro-organismos (prebiótico).

Um estudo *in vitro* foi realizado para avaliar a influência do **Ectoin® natural** em quatro cepas bacterianas que representam uma grande porcentagem do microbioma da pele humana.

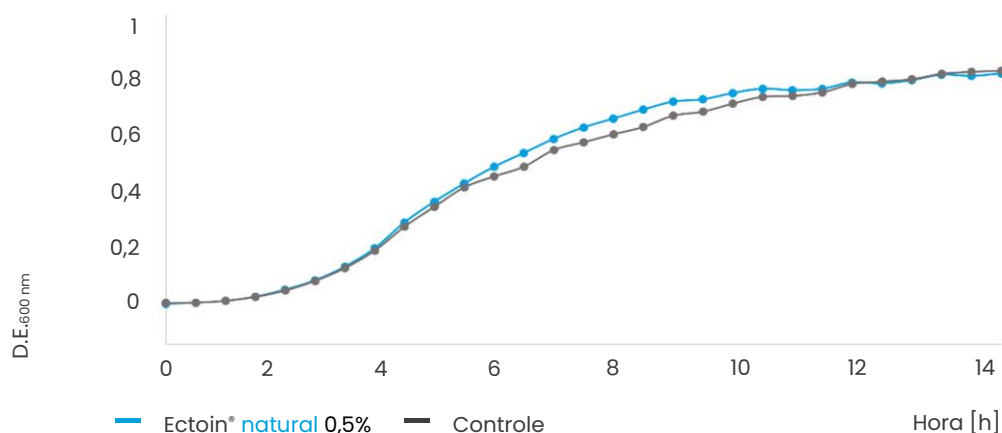
Protocolo do estudo

- mistura de 4 cepas bacterianas (*Staphylococcus aureus* ATCC® 6538™, *Staphylococcus epidermidis* ATCC14990™, *Cutibacterium acnes* ATCC® 6919™, *Corynebacterium striatum* ATCC® 6940™)
- incubação em meio de crescimento (EpiLife™) com **Ectoin® natural** 0,5% e 0,1%, controle (placebo) por 48 horas
- parâmetro medido: influência no microbioma com base na medição do crescimento das cepas bacterianas; avaliação da viabilidade bacteriana pela realização de um ensaio XTT

PRÓ-MICROBIOMA

Curva de crescimento da mistura bacteriana

A



B

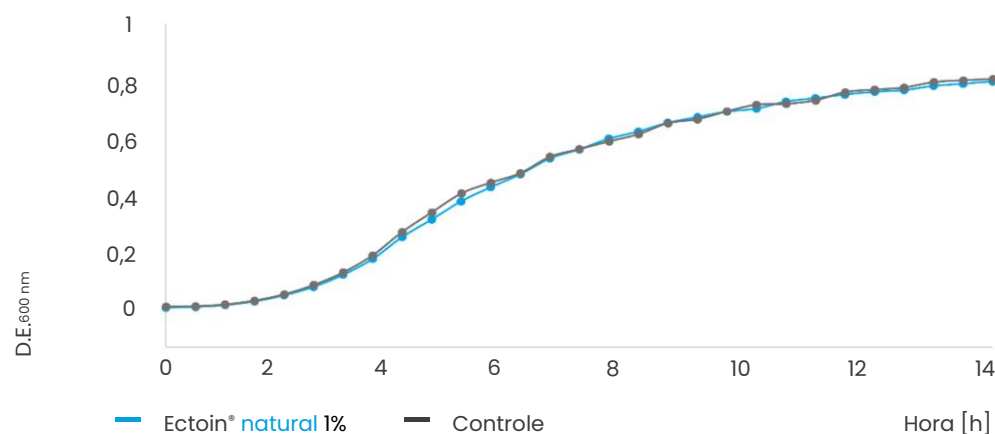


Figura 25: Curva de crescimento da mistura bacteriana de (*Staphylococcus aureus* ATCC® 6538™, *Staphylococcus epidermidis* ATCC® 14990™, *Cutibacterium acnes* ATCC® 6919™ e *Corynebacterium striatum* ATCC® 6940™, incubados com (A) Ectoin® natural 0,5% (azul) e placebo (cinza), (B) Ectoin® natural 1% (azul) e placebo (cinza); crescimento de t0 a t14h.

Resultados

O **Ectoin® natural** 0,5% e 1% não teve influência no crescimento bacteriano. Pôde-se observar uma viabilidade de 100% da mistura bacteriana (microbioma) após 48 horas de incubação. O **Ectoin® natural** é um princípio ativo pró-microbioma que não tem nenhum impacto negativo no microbioma natural humano.

PROTEÇÃO CONTRA LUZ VISÍVEL E UVA

A maioria dos protetores solares comercializados mostra eficácia contra UVB e UVA, mas não fornecem proteção significativa contra a luz visível. As propriedades fotoprotetoras do **Ectoin® natural** contra a combinação de luz visível e radiação UVA, bem como somente luz visível, foram testadas apenas em queratinócitos dérmicos humanos.⁹

Protocolo do estudo:

- pré-tratamento de queratinócitos com **Ectoin® natural** (0,025, 0,05 e 0,1 mM)
- os queratinócitos foram irradiados com luz combinada (UVA/visível) e luz visível (dose de 15 J/cm²)
- após a irradiação, as células foram submetidas a ensaio cometa para medição da eficácia da fotoproteção

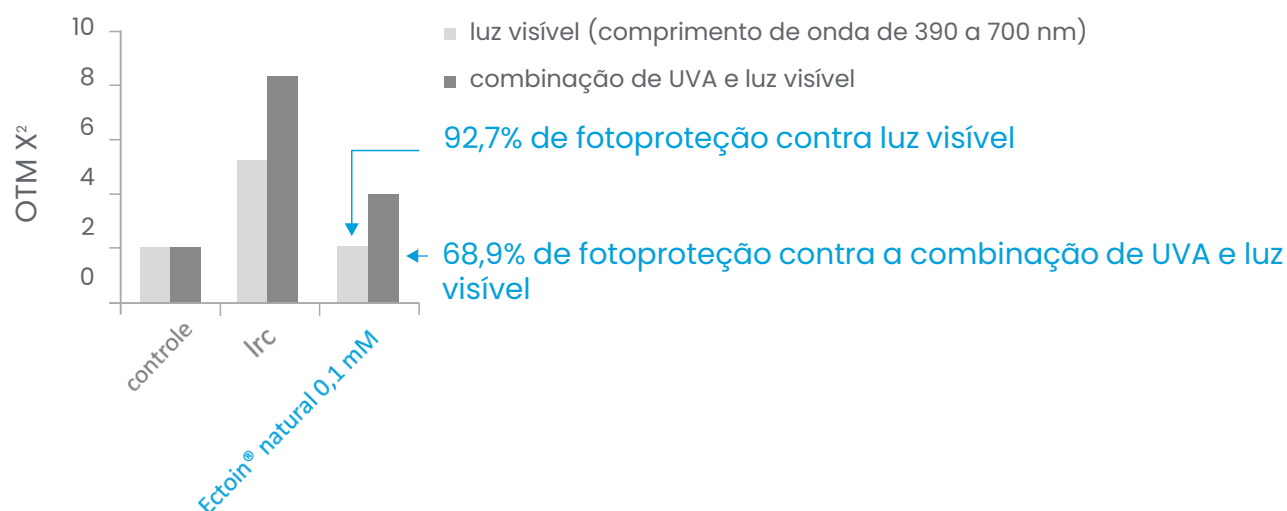


Figura 26: Fotoproteção (UVA e luz visível) do Ectoin® natural em queratinócitos humanos medida pelo ensaio cometa alcalino. Controle: células não irradiadas; Irc: células irradiadas não tratadas. Fonte: Botta *et al.*, 2008.

Resultados

Todas as concentrações de **Ectoin® natural** testadas mostraram um nível altamente significativo de fotoproteção contra a combinação de UVA/luz visível e a irradiação com luz visível no nível celular.

O **Ectoin® natural** completa formulações de protetores solares e de cuidados diários para proteção de todo o espectro contra radiação UVA e danos por luz visível (inclusive luz azul). Nível de fotoproteção: 92,7% (luz visível) e 68,9% (UVA/visível).

As propriedades protetoras do **Ectoin® natural** em relação a todo o espectro solar foram demonstradas em vários estudos.

O **Ectoin® natural** protege o sistema de autodefesa epidérmica – as células de Langerhans – contra danos causados pela radiação UV *in vivo*). Ele também impede a formação de células de queimadura solar desenvolvidas por exposição da pele humana à radiação UVB.

O **Ectoin® natural** não age como filtro. Ele não absorve a radiação UV, mas protege a pele por circundar as células da pele e todos os outros componentes da pele com capas de proteção. Esse mecanismo de proteção é capaz até mesmo de proteger a pele contra os efeitos destrutivos da radiação UVA, UVB, IV e luz visível em nível celular.

PROTEÇÃO CONTRA UVB: PREVENÇÃO DE CÉLULAS DE QUEIMADURA SOLAR (MODELO DE PELE)

A existência de células de queimadura solar na epiderme é um indicador de danos à pele induzidos por UV. As células de queimadura solar são queratinócitos submetidos à apoptose (morte celular controlada), depois de terem recebido uma dose de UV que danifique seriamente seu DNA ou outros cromóforos, e o reparo não é mais possível.

Protocolo do estudo:

- modelo de pele organotípica (Skinethic®)
- 24 horas de pré-tratamento com **Ectoin® natural** 4% ou placebo
- Irradiação UVB da pele organotípica
- prova histológica de células de queimadura solar

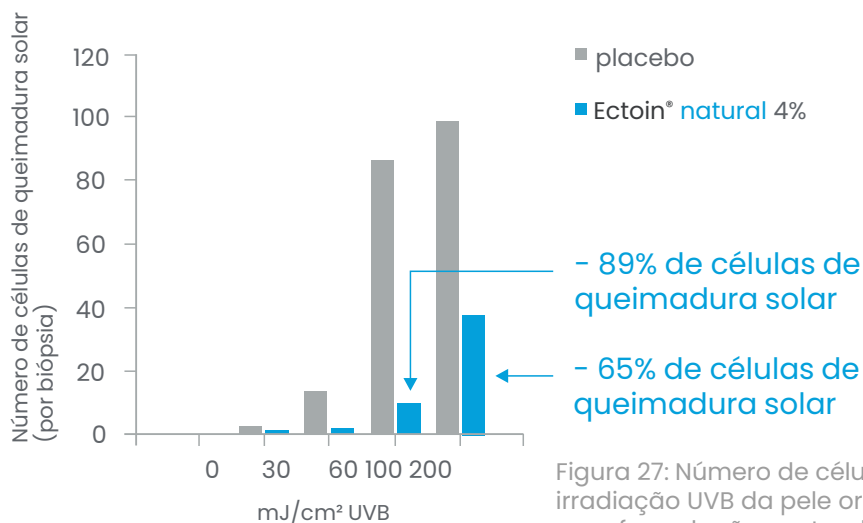


Figura 27: Número de células de queimadura solar por biópsia após irradiação UVB da pele organotípica. A pele foi pré-tratada com uma formulação contendo Ectoin® natural 4% ou placebo. Bünger et al., 2001.

Resultados

O **Ectoin® natural** protege a pele contra efeitos nocivos e danos induzidos pela radiação UVB. Ele previne significativamente a formação de células de queimadura solar por exposição prejudicial ao UVB.²

O pré-tratamento do modelo de pele com **Ectoin® natural** reduziu o número de células queimadas pelo sol em até 89% em comparação com o placebo.

A radiação UV constitui apenas 7% da energia solar que atinge a pele. Trinta e nove por cento (39%) estão no espectro de luz visível, mas a fração mais considerável de energia solar – 54% – consiste em radiação infravermelha.

A radiação IV (infravermelha) é dividida em IV-A, IV-B e IV-C. Destes, apenas a fração IV-A (30% da radiação IV que atinge o corpo humano) penetra profundamente na pele. Dessa quantidade, 65% atingem a derme, o que significa que a IV-A é capaz de afetar a derme.

O calor é uma forma de energia transmitida pela radiação IV, resultando em aumento da temperatura da pele. A pele humana é exposta diariamente à luz solar natural. Verificou-se que a temperatura da pele humana pode aumentar para mais de 40 °C sob irradiação IV em decorrência da conversão de IV em calor. Há evidências clínicas que indicam que a exposição crônica da pele humana ao calor está causando alterações.¹⁰

Os últimos achados científicos mostram os efeitos prejudiciais do IV sobre o toque da pele humana nos aspectos da prevenção e da terapia. Estratégias clássicas de proteção solar que não incluem proteção IV-A devem ser reconsideradas.

PROTEÇÃO CONTRA IV-A/PROTEÇÃO TÉRMICA – REFORÇO DA AUTODEFESA DA PELE

As células da pele humana produzem proteínas de choque térmico (HSP) quando expostas a estresse externo, como radiação solar ou outros fatores de estresse físico e químico. As proteínas de choque térmico reconhecem, estabilizam e metabolizam proteínas danificadas na pele. Elas desempenham um papel importante no sistema de autodefesa da pele.

Protocolo do estudo:

- queratinócitos humanos pré-tratados com **Ectoin® natural** 1%
- exposição a choque térmico por 60 min
- parâmetros medidos: proteínas de estresse (HSP 72/73) marcadas com anticorpos fluorescentes

Resposta de estresse dos queratinócitos ao choque térmico

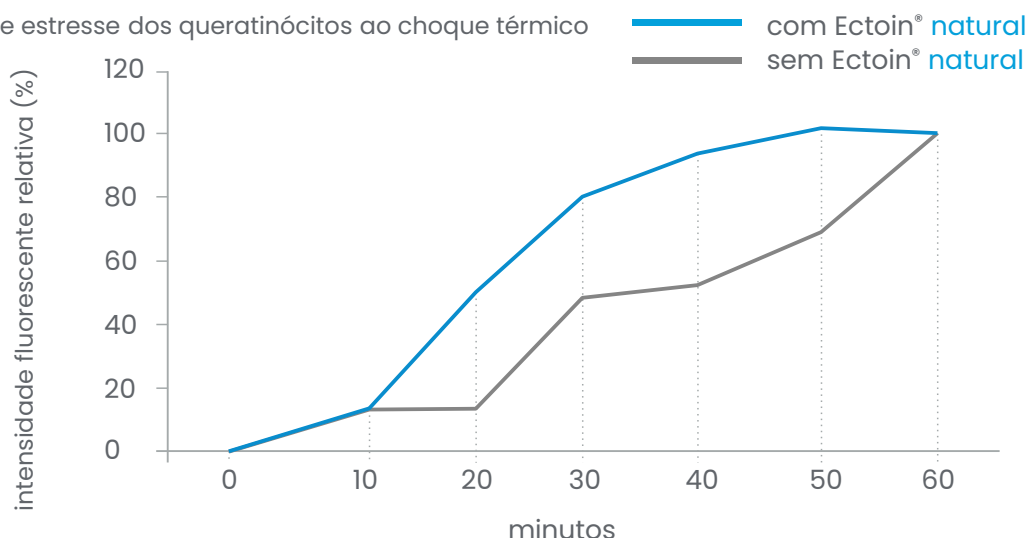
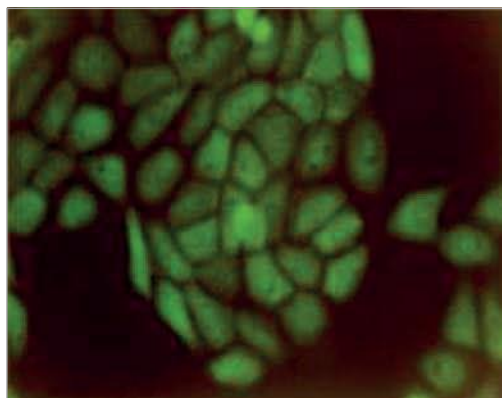
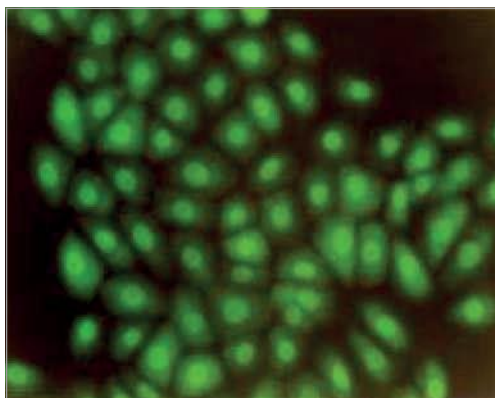


Figura 28: Análise microscópica da resposta ao estresse (expressão de HSP 72/73) em queratinócitos não tratados (cinza) e tratados com Ectoin® natural (azul). Fonte: Bünger e Beyer, 2001.

Resposta ao estresse dos queratinócitos (formação de proteínas de choque térmico) 30 minutos após o choque térmico



sem pré-tratamento com Ectoin® natural



com Ectoin® natural 1%

Figura 29: Imagens microscópicas de HSP 72/73 fluorescente nos queratinócitos com e sem pré-tratamento com Ectoin® natural.

Resultados

O pré-tratamento de queratinócitos com **Ectoin® natural** resultou no suprimento mais rápido de proteínas de choque térmico. As células da pele tratadas com **Ectoin® natural** reagiram 2 a 3 vezes mais rapidamente ao estresse térmico do que as células não tratadas.²

O **Ectoin® natural** aumenta o fornecimento de proteínas de choque térmico (HSP) nas células da pele. Estudos in vitro adicionais em células humanas vivas demonstraram os benefícios de proteção do **Ectoin® natural** contra radiação UV excessiva.^{14, 15}

Além disso, o **Ectoin® natural** mostra benefícios de proteção térmica ao proteger enzimas, como lactato desidrogenase (LDH) e fosfofrutoquinase (PFK), da degeneração durante a exposição ao calor, mostrando benefícios de proteção térmica.

INIBIÇÃO DE DANOS À PELE INDUZIDOS POR UVA

A radiação UVA é o principal componente do espectro solar UV que atinge a pele. Entre outras coisas, a radiação UVA inicia os mecanismos reguladores do gene em queratinócitos humanos que são responsáveis pelos danos causados por essa radiação. Foi demonstrado que a formação de oxigênio singlete na membrana de queratinócitos irradiados por UVA libera ceramidas, que são segundas mensageiras, e iniciam uma ativação induzida por UVA do fator de transcrição AP-2 e expressão de genes pró-inflamatórios, como ICAM-1. Além da expressão de ICAM-1 induzida por UVA, metaloproteinases de matriz são ativadas, o que causa rugas pela degradação das proteínas da matriz extracelular (por exemplo, elastina e colágeno).^{18, 19, 20}

Protocolo do estudo:

- queratinócitos dérmicos humanos, 24 horas pré-incubação de queratinócitos com **Ectoin® natural** 1 mM
- irradiação com 30 J/cm² UVA por 1 hora
- determinação da liberação do segundo mensageiro (ceramidas), ativação de AP-2 e expressão de ICAM-1

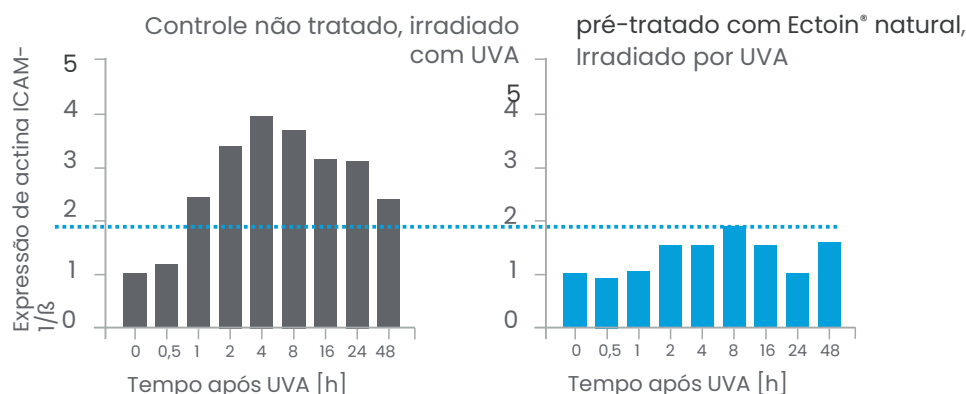


Figura 30: Expressão de mRNA de ICAM-1 induzida por UVA em comparação com a inibição dessas expressões pelo pré-tratamento com Ectoin® natural.

Inibição da liberação do segundo mensageiro induzida por UVA com Ectoin® natural

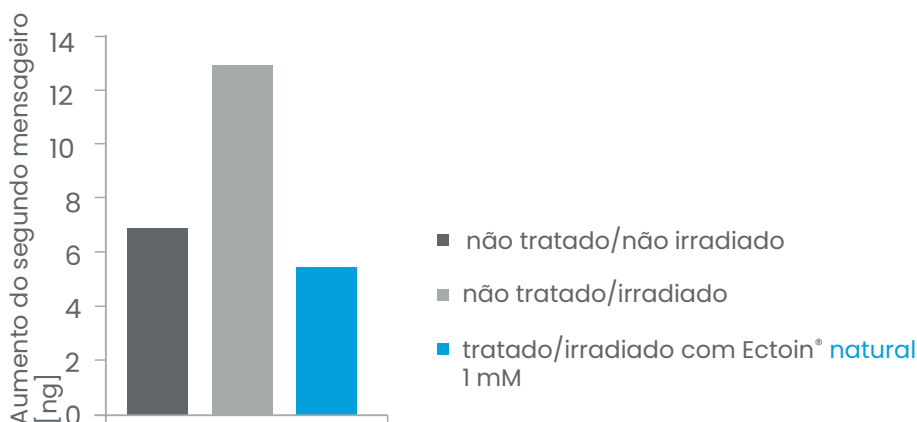


Figura 31: Liberação do segundo mensageiro induzida por UVA (ceramidas) em células não tratadas e pré-tratadas com Ectoin® natural.

Resultados

O **Ectoin® natural** inibe completamente a liberação do segundo mensageiro induzida por UVA, a consequente ativação de AP-2 e a expressão de ICAM-1 em queratinócitos humanos.^{18,19} Os parâmetros medidos mostram que o **Ectoin® natural** impede a cascata prejudicial dentro das células estressadas por UVA.¹⁸ O **Ectoin® natural** protege as células da pele contra o fotoenvelhecimento induzido por UVA no nível celular.

O estresse por UVA modela o caminho para o fotoenvelhecimento prematuro

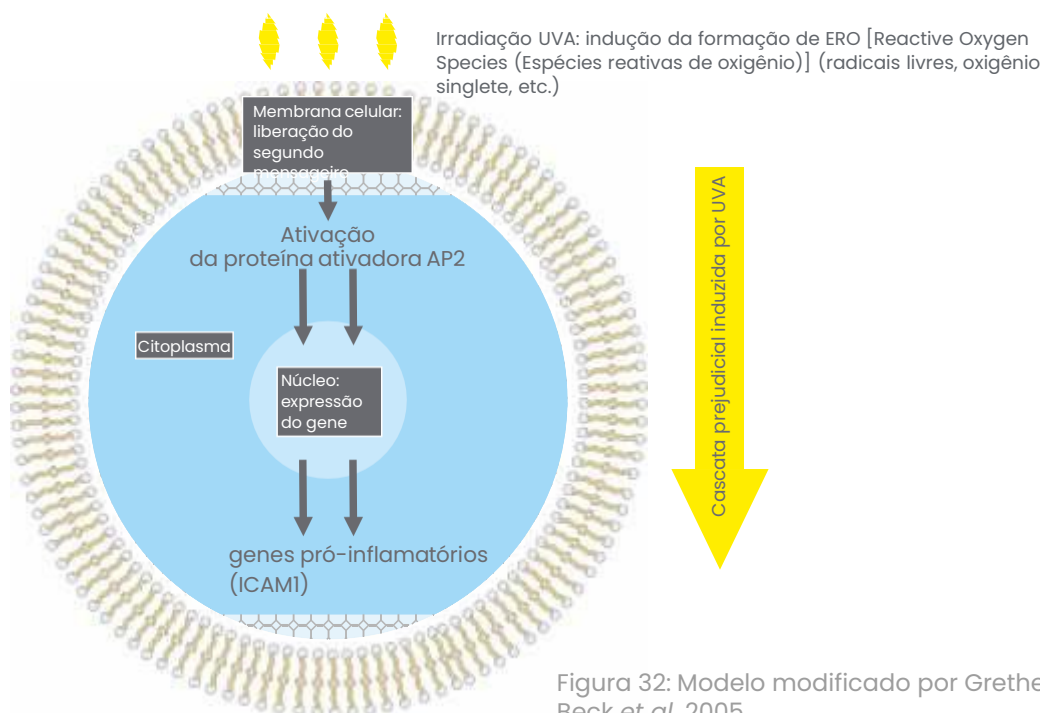


Figura 32: Modelo modificado por Grether-Beck *et al.* 2005.

BLOQUEIO DE DANOS AO DNA INDUZIDOS POR UVA

Sabe-se que a radiação UVA repetitiva causa mutações dependentes do tempo e da dose e danos ao DNA mitocondrial nas células da pele, o que, consequentemente, leva ao fotoenvelhecimento prematuro.

Protocolo do estudo:

- fibroblastos dérmicos humanos foram pré-tratados com **Ectoin® natural** 1 mM durante 24 horas
- fibroblastos foram expostos 3x/dia à radiação UVA (8 J/cm²) em quatro dias consecutivos ao longo de três semanas
- as mutações do DNA mitocondrial foram medidas por reação em cadeia da polimerase

O pré-tratamento com **Ectoin® natural** foi suficiente para inibir completamente a mutação de DNA mitocondrial induzida por radiação UVA de longa duração.^{2,18} As células não mostraram nenhuma degeneração nem danos.

MELHORA DO ESTADO DO COURO CABELUDO (IN VIVO)

Protocolo do estudo:

- 30 participantes em teste (18 a 65 anos de idade) com caspa, coceira, vermelhidão ou ressecamento no couro cabeludo
- aplicação de tônico no couro cabeludo com **Ectoin® natural** 1,3%, 2x/dia, por 4 semanas
- parâmetros avaliados: ressecamento da pele, vermelhidão da pele, descamação da pele (caspa) e irritação da pele

Melhora dos parâmetros do couro cabeludo após 4 semanas de aplicação 2x ao dia com solução de **Ectoin® natural** 1,3%:

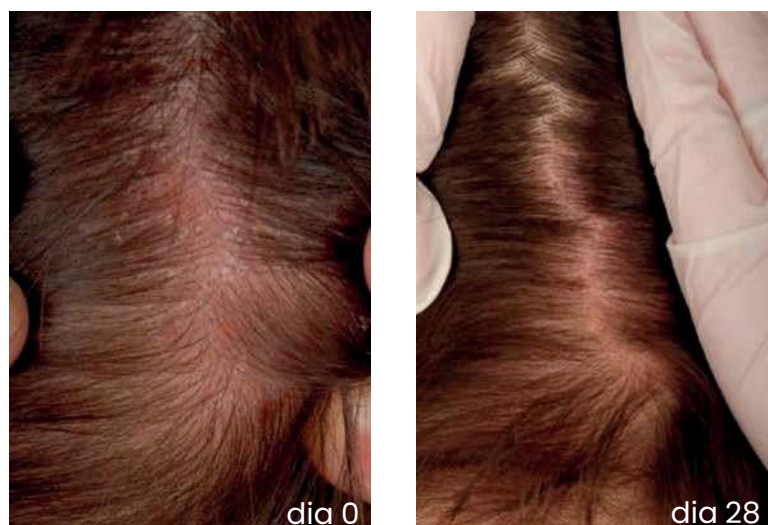


Figura 33: Imagens fotográficas *in vivo* obtidas de um voluntário representativo mostram a melhora no estado do couro cabeludo obtida após 4 semanas de tratamento com **Ectoin® natural** 1,3%.

Tabela 6: Alterações percentuais das médias do dia 0 até a superfície de 4 semanas.

Parâmetro	alteração média em %	alteração máxima em %
Ressecamento do couro cabeludo	- 27,0%	- 55,5%
Vermelhidão do couro cabeludo	- 38,1%	- 100%
Caspa	- 33,3%	- 59,4%
Irritação do couro cabeludo	- 33,6%	- 65,8%

Resultados

O **Ectoin® natural** leva a uma melhora significativa dos parâmetros do couro cabeludo, como ressecamento, vermelhidão, irritação e caspa após 4 semanas de aplicação. Cem por cento dos participantes do teste apresentaram melhoras significativas em todos os parâmetros.

ANTIENVELHECIMENTO PARA FOLÍCULOS PILOSOS

Os folículos pilosos, de forma semelhante a outros tecidos humanos, exibem alterações no nível molecular relacionadas à idade, como uma alteração na expressão gênica de proteínas estruturais. Vários estudos mostraram uma conexão entre os parâmetros de envelhecimento celular no folículo piloso e o estresse oxidativo. O dano oxidativo induzido por H_2O_2 no folículo e eixo capilar humano foi identificado como um elemento-chave no surgimento de cabelos brancos, o que não afeta exclusivamente os melanócitos do folículo.¹⁸

Os efeitos do **Ectoin® natural** no processo de envelhecimento folicular foram investigados em um estudo com queratinócitos da bainha radicular externa (ORS) do folículo e em modelos de folículos pilosos reconstruídos. O estudo mostrou que o **Ectoin® natural** neutraliza as características típicas de envelhecimento em células foliculares. As células foram submetidas a estresse oxidativo (H_2O_2).¹⁹

Protocolo de teste:

- queratinócitos da bainha radicular externa (ORS) folicular e modelos de folículos pilosos reconstruídos foram estressados com doses subletais de peróxido de hidrogênio com e sem pré-tratamento com **Ectoin® natural**
- parâmetros medidos e determinados: expressão de proteínas estruturais e genes relevantes de mitocôndrias, quantidade de espécies de oxigênio reativo (EROs) produzidas e grau de danos ao DNA (determinado pelo ensaio COMETA)

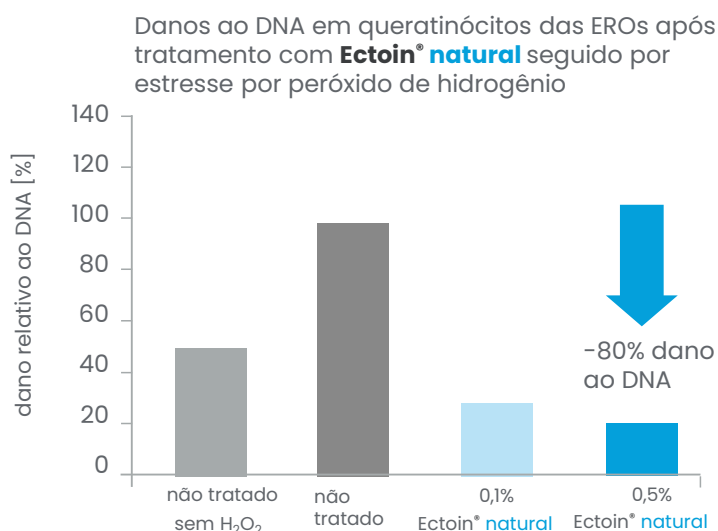


Figura 34: Proteção do DNA em queratinócitos das EROs após 24 horas de tratamento com **Ectoin® natural**, seguido por desafio das culturas com H_2O_2 (100 μ M, 20 min). Valores calculados relacionados a %tail DNA. Fonte: Giesen et al., 2013.

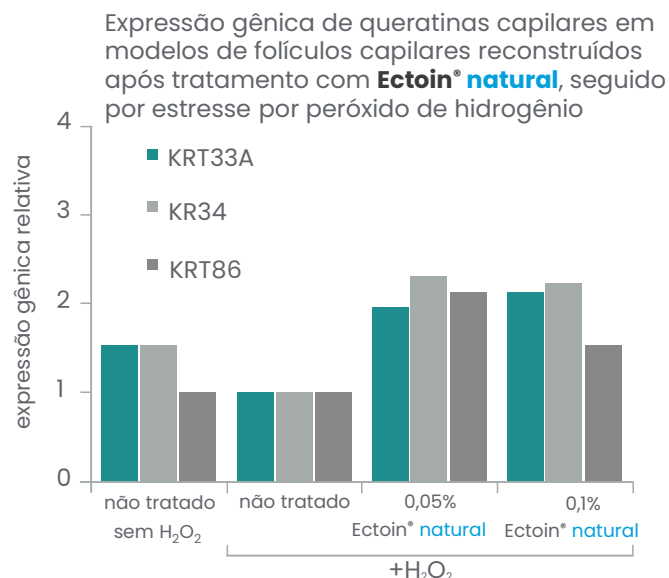


Figura 35: Expressão gênica da queratina após 6 horas de tratamento com **Ectoin® natural**, seguido por desafio das culturas com H_2O_2 (100 μ M, 20 min). Valores calculados relacionados ao controle de H_2O_2 . Fonte: Giesen et al., 2013.

Resultados

O **Ectoin® natural** demonstra restauração significativa dos parâmetros celulares essenciais sob estresse oxidativo e, também, redução significativa dos danos ao DNA em até 80%.¹⁹

O **Ectoin® natural** protege as funções celulares, o DNA mitocondrial e a síntese de queratina do estresse oxidativo nos folículos pilosos.

Além disso, reduz as EROs em queratinócitos da ORS [Outer Root Sheath (Bainha radicular externa)] estressados com H_2O_2 . O **Ectoin® natural** é capaz de antagonizar os processos de envelhecimento folicular.¹⁹

1. Heinrich U., Garbe B., Tronnier H. (2007) In vivo assessment of Ectoin: A randomized, vehicle-controlled clinical trial. *SkinPharmacolPhysiol* 20(4):211-8.
2. Bünger J., Degwert J., Driller H. (2001) The protective function of compatible solute Ectoin on the skin, skin cells and its biomolecules with respect to UV-radiation, immunosuppression and membrane damage. *IFSCC-Magazine* 4(2):1-6.
3. Marini A., Reinelt K., Krutmann J., Bilstein A. (2014) Ectoin-containing cream in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: a randomised, comparator-controlled, intra-individual double-blind, multi-center trial. *SkinPharmacolPhysiol* 27(2):57-65.
4. Kang, S., Duell, E. A., Fisher, G. J., Datta, S. C., Wang, Z. Q., Reddy, A. P.,... & Voorhees, J. J. (1995). Application of retinol to human skin in vivo induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding proteins characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. *Journal of Investigative Dermatology*, 105(4), 549-556.
5. Kim, B. H., Lee, Y. S., & Kang, K. S. (2003). The mechanism of retinol-induced irritation and its application to anti-irritant development. *Toxicology letters*, 146(1), 65-73.
6. Graf R., Anzali S., Buenger J., Pfluecker F., Driller H. (2008) The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant. *ClinDermatol* 26(4):326-333.
7. Krutmann J., Liu W., Li L., Pan X., Crawford M., Sore G., Seite S. (2014) Pollution and skin: From epidemiological and mechanistic studies to clinical implications. *Journal of dermatological science* 76(3):163-8.
8. Unfried K., Krämer U., Sydlik U., Autengruber A., Bilstein A., Stolz S., Marini A., Schikowski T., Keymel S., Krutmann J. (2016) Reduction of neutrophilic lung inflammation by inhalation of the compatible solute ectoine: a randomized trial with elderly individuals. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 11(1):2573-2583.
9. Botta C., Di Giorgio C., Sabatier A.-S., De Méo M. (2008) Genotoxicity of visible light (400-800 nm) and photoprotection assessment of ectoin, l-ergothioneine and mannitol and four sunscreens. *Journal of Photochemistry and Photobiology* 91(1):24-34.
10. Cho S., Shin M.H., Kim Y.K., Seo J.-E., Lee Y., Park C.-H., Chung J.H. (2009) Effects of Infrared Radiation and Heat on Human Skin Aging in vivo. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* 14: 15-19.
11. Youngson RM. Collins dictionary of human biology. Collins Publishers; 2006.
12. Godley BF, Shamsi FA, Liang FQ, Jarrett SG, Davies S, Boulton M. Blue light induces mitochondrial DNA damage and free radical production in epithelial cells. *Journal of biological chemistry*. 2005 Jun 3;280(22):21061-6.
13. Baldwin HE, Bhatia NC, Friedman A, Prunty T, Martin R, Seite S. The role of cutaneous microbiota harmony in maintaining a functional skin barrier. *SKIN The Journal of cutaneous medicine*. 2017 Oct 27;1(3,1):s139.
14. Shin et al. (2007) Reactive oxygen species produced by NADPH oxidase, xanthine oxidase, and mitochondrial electron transport system mediate heat shock-induced MMP-1 and MMP-9 expression. *Free Radical Biology & Medicine*, 44:635-645.
15. Katschinski et al. (2000) Pivotal role of reactive oxygen species as intracellular mediators of hypothermia-induced apoptosis. *JBiolChem*, 275:21094-21098.
16. Bünger J., Driller H. (2004) Ectoin: an effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging. *SkinPharmacolPhysiol* 17 (5):232-237.
17. Grether-Beck S., Bonizzi G., Schmitt-Brenden H., Felsner I., Timmer A., Sies H., Johnson J., Piette J., Krutmann J. (2000) Non-enzymatic triggering of the ceramide signaling cascade by solar UVA radiation. *EMBOJournal* 19(21):5793-5800.
18. Grether-Beck S., Olazola-Horn S., Schmitt H., Grewe M., Jahnke A., Johnson J.P., et al. (1996) Activation of transcription factor AP-2 mediates UVA radiation- and singlet oxygen-induced expression of the human intercellular adhesion molecule 1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(25):14586-91.
19. Wood J. M., Decker H., Hartmann H., Chavan B., Rokos H., Spencer J. D., Hasse S., Thornton M. J., Shalhaf M., Paus R., Schallreuter K. U. (2009) Senile hair graying: H₂O₂-mediated oxidative stress affects human hair color by blunting methionine sulfoxide repair. *The FASEB Journal* 23(7):2065-75.
20. Giesen M., Fuhrmann G., Briese M., Rasche S., Görlach T., Petersohn D., Förster T. (2013) Effects of Ectoin on follicular aging processes. Henkel AG&CoKGaA, Duesseldorf, Germany.
21. Grether-Beck S., Timmer A., Felsner I., Brenden H., Brammertz D., Krutmann J. Ultraviolet A-induced signaling involves a ceramide-mediated autocrine loop leading to ceramide de novo synthesis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005 Sep 1;125(3):545-53.

Descrição do produto

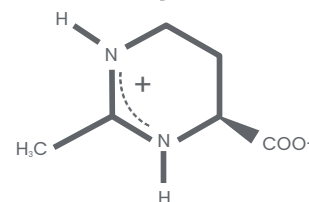
Aplicações

- » cuidados com a pele (face, corpo)
- » proteção solar
- » cuidados com os cabelos
- » cuidados com o bebê
- » higiene bucal
- » cosméticos coloridos

adequado para pele extremamente sensível e alérgica

Diretrizes de formulação

- » nível de uso 0,3% a 2%
- » nenhuma incompatibilidade com outras substâncias cosméticas ativas
- » pode ser adicionado diretamente à fase aquosa (quente ou fria), antes da emulsificação
- » estabilidade: pH 1-9; todas as temperaturas (sem restrições)
- » excelente solubilidade em água (dissolução transparente)



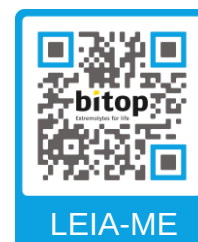
Dados técnicos

INCI	Ectoína
Número CAS	96 702-03-3
REACH	01-0000017811-72-0001
Descrição	derivado de aminoácidos cíclicos pequenos, molécula pura 100% natural
Nome químico	Ácido (4S)-2-metil-1,4,5,6-tetra-hidropirimidina-4-carboxílico
Fórmula molecular	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₂
Peso molecular	142,16 g/mol
Aparência	pó cristalino branco, inodoro
Estabilidade	pH 1 a 9, todas as temperaturas, luz e oxigênio estáveis
Solubilidade	excelente solubilidade em água (550 g/L), glicerina
Prazo de validade	>5 anos
Condições de armazenamento	local seco, temperatura ambiente, bem fechado
Nível de uso	0,3% a 2%
Tamanhos de embalagem	1 kg, 5 kg, 25 kg
Processo de produção	processo de fermentação biotecnológica exclusivo e patenteado da bitop

bitop
Extremolytes for life

bitop AG
Carlo-Schmid-Allee 5
44263 Dortmund,
Alemanha

E-mail: cosmetics@bitop.de
Telephone: +49 231 98 77 44 0
Fax: +49 231 98 77 44 10
www.bitop.de



Os princípios descritos neste documento são oferecidos para uso em produtos de higiene pessoal. A bitop AG envia todos os esforços possíveis para garantir que as informações publicadas estejam atualizadas e precisas, mas não aceita nenhuma responsabilidade legal por erros ou omissões e reserva-se o direito de fazer alterações sem aviso prévio. Especificações, medições e dados do produto são apenas para fins informativos generalizados. A forma como cada princípio ativo contribuiria para um determinado produto seria específica da formulação. Todos os materiais publicados aqui são de direitos autorais da bitop AG, com exceção de qualquer material que tenha sido identificado como de direitos autorais de terceiros. Os direitos de propriedade intelectual sobre alguns desses materiais podem ser detidos por autores individuais. Além disso, vale ressaltar que esta documentação está disponível para vários países em todo o mundo e, portanto, pode conter declarações não aplicáveis ao seu país.

MADE IN
GERMANY
PROTECTED QUALITY