

Informe Científico



Valena[®]

SFÍNGONI[®] **EVONIK / ALEMANHA**

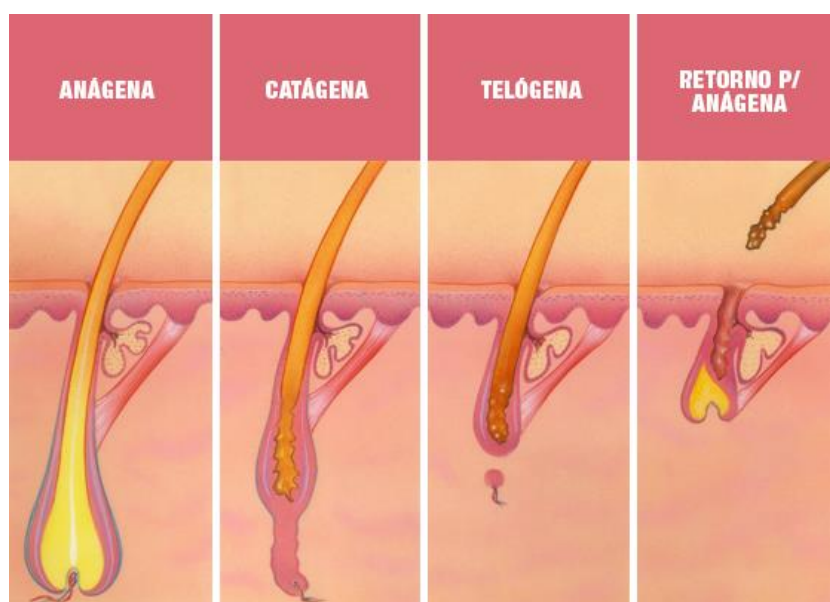
Sfíngoni® (Evonik / Alemanha)

Ação finasterida-like tópica

INCI Name: *Sphinganine*

A prevenção da queda capilar e a melhora da qualidade do cabelo é uma combinação entre a saúde do couro cabeludo e um ciclo capilar balanceado. Um couro cabeludo saudável possui uma função de barreira adequada, contendo lipídeos de barreira, em particular as ceramidas; apresenta uma micro flora equilibrada, na qual os microrganismos benéficos protegem o couro cabeludo da proliferação de microrganismos prejudiciais, como a *Malassesia fufur* responsável pela caspa; e produz sebo de forma normalizada.

Nas fases do ciclo capilar, uma sequência de eventos ocorre durante a maturação das células nos folículos pilosos. O desenvolvimento e a multiplicação das células do folículo não são contínuos, seguem um padrão cíclico com alternância de fases de crescimento e repouso. O folículo sofre alterações que caracterizam três fases bem distintas: a anágena ou de crescimento, a catágena ou de regressão e a telógena ou de repouso.



Fases do ciclo capilar.

A fase anágena caracteriza-se por intensa atividade mitótica na matriz do folículo piloso, sendo responsável pela produção e crescimento do cabelo e dura de 2 a 6 anos. A fase catágena, também denominada fase de regressão ou involução, é um período de transição entre a fase de crescimento e a de repouso, onde o cabelo para de crescer e tem duração de uma a três semanas. Na fase telógena ou de repouso, o pelo se separa da papila dérmica, sendo facilmente destacado. Esta fase dura em média três meses. Ao final da fase telógena, o pelo se desprende completamente do folículo, passando a ser um pelo exógeno, enquanto um novo anágeno já está presente na mesma localização.

A Alopecia Androgenética (AAG) é provavelmente a forma mais comum de perda de cabelo em pacientes do sexo masculino e idade mais avançada. É o resultado da miniaturização progressiva do folículo piloso e alteração da dinâmica do ciclo. Folículos pré-programados no couro cabeludo passam progressivamente da fase de crescimento (anágena) para a fase de repouso (telógena). Em cada passagem pelo ciclo, a duração da fase anágena diminui e a fase telógena aumenta. Uma vez que a duração da fase anágena é o principal determinante do comprimento do cabelo, o comprimento máximo do novo pelo em fase anágena é menor que o de seu predecessor.

A AAG é um padrão fisiológico determinado geneticamente e induzido pelos andrógenos nos indivíduos predispostos, ou seja, é a perda progressiva dos fios de etiologia genética caracterizada pela maior sensibilidade dos receptores celulares presentes nas células do bulbo capilar, a dihidrotestosterona (DHT), formada através da ação da enzima 5 α -redutase que cataliza a conversão da testosterona em DHT. A ação hormonal interfere na proliferação celular assim como na vascularização dos tecidos, levando à miniaturização do fio e alteração do ciclo de crescimento. Apesar da maior prevalência em homens, afetando 50% dos homens com mais de 50 anos, pode afetar de 20% a 40% da população feminina.

Além das condições genéticas e hormonais, outros fatores podem estar associados à queda capilar, como a baixa vascularização do couro cabeludo, contaminação microbiana, estresse físico e mental, alimentação inadequada, tração mecânica excessiva, etc. Pensando nisso, a Galena traz para o mercado o **Sfíngoni**[®], ativo que além de atuar na inibição da enzima 5 α -redutase, auxilia na manutenção da saúde do couro cabeludo e no equilíbrio do ciclo capilar.



Definição do ativo

Os esfingolipídeos fazem parte das ceramidas, que são uma das principais classes de lipídeos encontrados no estrato córneo e no cabelo humano, desempenhando um papel importante na manutenção da função de barreira e na saúde do couro cabeludo.

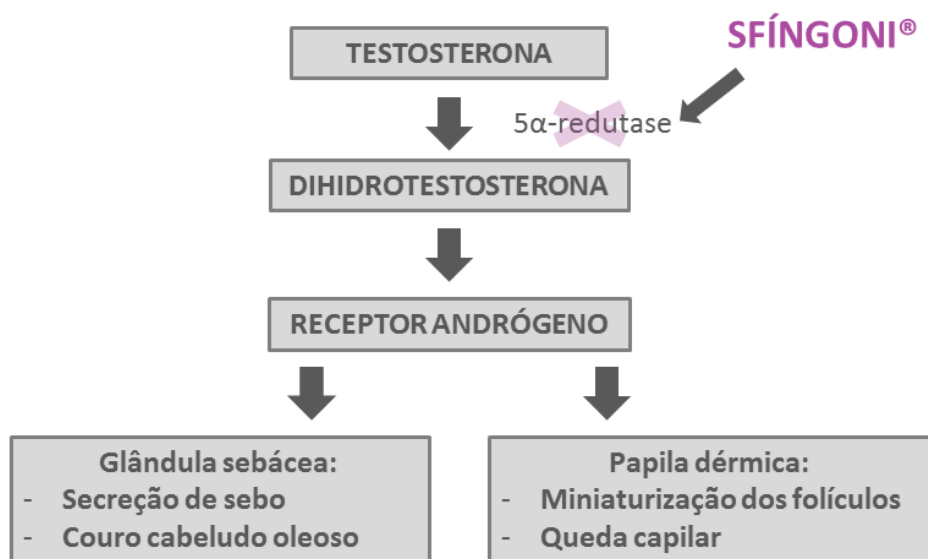
Sfíngoni[®] é um esfingolipídeo obtido através de um processo sustentável, biotecnológico e patenteado: a fermentação pelo fungo *Pichia ciferrii*. Auxilia na saúde geral do couro cabeludo, além de inibir a enzima 5 α -redutase, diminuindo significativamente os níveis de dihidrotestosterona (DHT), prevenindo a queda e favorecendo o crescimento capilar.



Mecanismo de ação

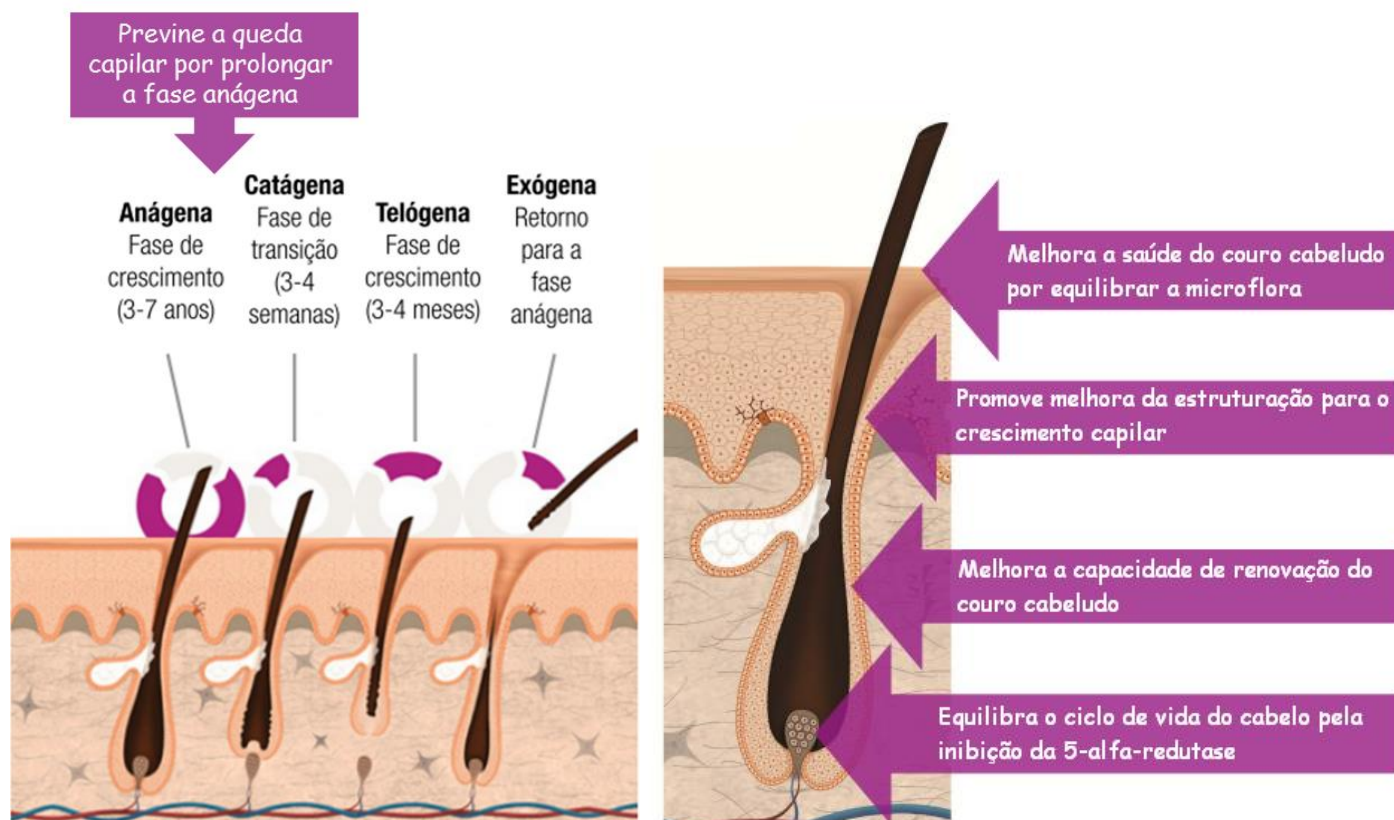
Sfíngoni[®] atua prevenindo a queda capilar através da inibição da enzima 5 α -redutase, enzima responsável pela conversão da testosterona em dihidrotestosterona (DHT), fator chave envolvido com a miniaturização do folículo, queda capilar e alopecia androgenética. A formação de DHT também estimula a produção de sebo nas glândulas sebáceas, promovendo mais oleosidade para o couro cabeludo. Esta ação sobre a enzima 5 α -redutase também é realizada pelo medicamento Finasterida e, por isso, **Sfíngoni**[®] é um ativo com ação finasterida-*like*, que além de apresentar os benefícios do uso tópico, não apresenta os efeitos colaterais característicos desse medicamento.

A ação de **Sfíngoni**[®] sobre a 5 α -redutase também contribui para o equilíbrio do ciclo de vida capilar, pois acaba por prolongar a fase anágena, onde acontece o crescimento do cabelo propriamente.



Mecanismo de ação de Sfíngoni[®] sobre a 5 α -redutase.

Especialmente no couro cabeludo, uma alta densidade de folículos pilosos e uma atividade relativamente alta das glândulas sebáceas criam um ambiente que precisa de cuidados específicos, sendo que a função de barreira da pele é um pré-requisito para um couro cabeludo saudável. **Sfíngoni**[®] age contribuindo para melhor função de barreira do couro cabeludo, equilibrando a micro flora através da sua atividade antimicrobiana, estimulando a diferenciação de queratinócitos e produção de ceramidas e melhorando a renovação celular, promovendo também a melhora da qualidade de aparência dos fios de cabelo.



Mecanismos de ação e benefícios de **Sfíngoni**[®].



Estudos IN VITRO

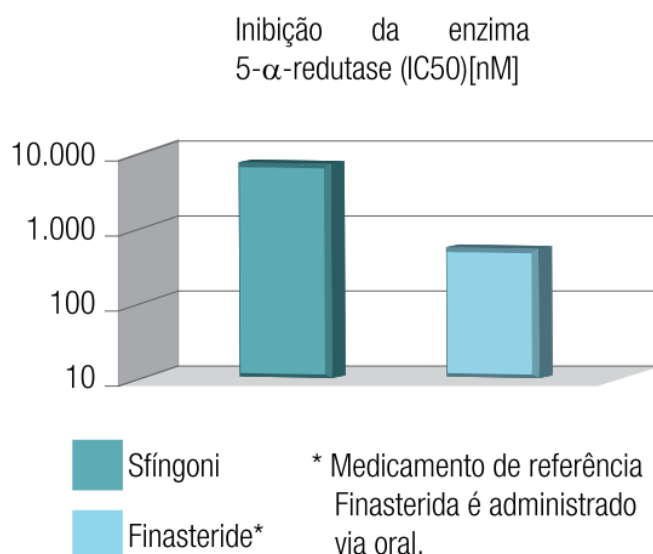
Inibição da atividade da enzima 5 α -redutase

O objetivo do estudo foi determinar o potencial de inibição de **Sfíngoni**[®] da 5 α -redutase tipo I, enzima chave que cataliza a conversão da testosterona a dihidrotestosterona (DHT), fator envolvido na alopecia androgenética e também responsável pelo afinamento dos cabelos, pela miniaturização dos folículos capilares e estimulação da produção de sebo na glândula sebácea.

Para a obtenção da 5- α -reductase, foram utilizadas culturas de células HEK I (células embrionárias de rim humano) que expressam esta enzima de forma recombinante. As células foram cultivadas em meio específico, e após seu crescimento, foram isoladas e suspensas em uma preparação líquida. Esta suspensão foi centrifugada e do precipitado obtido foi extraído todo o conteúdo proteico contendo a 5- α -reductase, que foi ressuspensionado novamente e utilizado para as análises.

O medicamento de referência Finasterida foi utilizado como controle positivo do estudo. **Sfíngoni**[®] e Finasterida foram dissolvidos em 1,2-pentanediol, e adicionados a uma preparação contendo a enzima 5- α -reductase, NADPH e androstenediona,

sendo incubados a 37°C por 30 minutos. Os resultados foram obtidos através da leitura das amostras utilizando cromatografia líquida e espectrometria de massa.



Ação na inibição da enzima 5 α -redutase de **Sfingoni**[®] em comparação com o medicamento de referência Finasterida.

Resultados: Os resultados do estudo mostram claramente que o **Sfingoni**[®] é um potente inibidor da 5-a-redutase tipo I, confirmando sua ação Finasterida-like, sendo um ingrediente cosmético adequado para inibir a conversão da testosterona em dihidrotestosterona. Consequentemente, **Sfingoni**[®] influenciará de forma positiva no ciclo de crescimento do cabelo, prevenindo a transição para a fase catágena e miniaturização do folículo e contribuindo na redução da produção de sebo e na melhoria da saúde do couro cabeludo.

Sfingoni[®] na manutenção da função de barreira da pele

A função de barreira da pele é um pré-requisito para a saúde do couro cabeludo. Um comprometimento ou alteração na função barreira da pele, pode gerar ressecamento, escamação e prurido. Sabe-se também que a integridade da função barreira está ligada com a manutenção da queda capilar, já que promove benefícios indiretos na diminuição da queda. Diversos benefícios das bases esfingoides para a função barreira da pele vem sendo descritos, provando possuir uma ação eficaz na estimulação da diferenciação epidermal.

Este estudo teve como objetivo determinar os efeitos globais do **Sfingoni**[®] na diferenciação dos queratinócitos, tanto no estímulo dos diversos genes envolvidos neste processo, quanto na regulação da composição dos lipídios intercelulares.

Culturas de queratinócitos foram cultivadas em meio de cultura específico, sendo essas células extraídas de diferentes voluntárias com idade entre 38 e 42 anos. A partir da fase de diferenciação dos queratinócitos, foram cultivados dois tipos de

amostras com tempo e condições diferenciadas, sendo uma com crescimento de 0 a 4 dias sem tratamento, e outra com apenas um dia de crescimento tratada com **Sfíngoni**[®]. Foi analisado o aumento na expressão gênica de fatores de diferenciação celular dos queratinócitos e na regulação da composição lipídica intercelular, seguido de uma comparação entre os resultados.

Gene (Símbolo)	Nome	Cultura não tratada após 4 dias de crescimento comparado ao 1º dia	Cultura tratada com Sfíngoni após 1 dia de crescimento
FLG	Filaggrin	+ 3,7	+ 2,5
LCE1B	Late cornified envelope 1 B	+ 11,4	+ 4,4
LCE1E	Late cornified envelope 1 E	+ 4,0	+ 2,4
LCE2B	Late cornified envelope 2 B	+ 12,2	+ 5,0
LCE3D	Late cornified envelope 3 D	+ 3,0	+ 2,2
TGM3	Tranglutaminase 3	+ 2,0	+ 2,4
LOR	Loricrin	+ 8,6	+ 4,8
ELOVL4	ELOVL fatty acid elongase 4	+ 3,2	+ 1,7
ELOVL7	ELOVL fatty acid elongase 7	+ 3,6	+ 1,9
SPTLC2	Serine palmitoyltransferase, long chain base subunit 2	+ 1,8	+ 1,8
CERS3	Ceramide synthase 3	+ 2,6	+ 1,9
SGPP2	Sphingosine-1-phosphate phosphatase 2	+ 1,9	+ 2,2
SMPD3	Sphingomyelin phosphodiesterase 3, neutral membrane	+ 2,0	+ 1,6

UGCG	UDP-glucose ceramide glucosyltransferase	+ 2,5	+ 1,7
GBA	Glucosidase, beta, acid	+ 3,1	+ 2,1
ABCA12	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 12	+ 2,8	+ 2,0
ABHD5	Abhydrolase domain containing 5	+ 3,2	+ 1,9
SULT2B1	Sulfotransferase family, cytosolic, 2B, member 1	+ 2,2	+ 1,8
ABCG1	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 1	+ 2,8	+ 2,0

Expressão gênica dos fatores envolvidos na diferenciação de queratinócitos e na regulação da composição lipídica comparando culturas não tratadas após 4 dias e culturas tratadas com **Sfíngoni**[®] após 1 dia.

Resultados: **Sfíngoni**[®] mostrou-se muito eficaz na expressão gênica dos fatores envolvidos no metabolismo de esfingolipídios e na diferenciação dos queratinócitos, apresentando resultados positivos com apenas um dia de incubação quando em comparação com a cultura não tratada com crescimento de quatro dias.

Avaliação da atividade antimicrobiana

A microflora natural do couro cabeludo compreende uma diversidade de espécies microbianas, principalmente as leveduras do gênero *Malassezia* correspondendo a 46% da microflora normal. Sabe-se que este gênero está ligado com algumas afecções do couro cabeludo, como dermatite seborreica e na caspa, sendo que nesta última a população de *Malassezia* sobe para 74%.

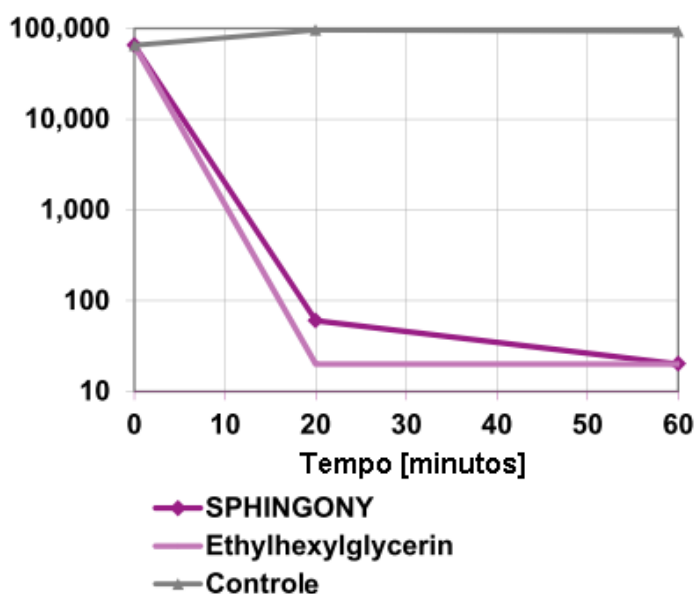
Este estudo teve como objetivo avaliar a ação de **Sfíngoni**[®] na contagem microbiana de *Malassezia furfur*, principal microrganismo envolvido na caspa. No ensaio, *Malassezia furfur* (cepa DSM 6170) foi cultivada em ágar MLNA por quatro dias a 30°C. Uma pequena fração desta pré-cultura foi retirada, e inoculada em ágar MLNA inclinado em tubo de ensaio, e novamente incubado por 4 dias sob 30°C.

Após 4 dias, as colônias obtidas foram suspendidas em 2 mL de solução ASL1, contendo cloreto de sódio e caisina peptona e completado o volume de 100 mL da

mesma solução, seguindo de diluição de 1:50 da mesma. Em teste de inóculo, foi padronizado o valor de 105 UFC/mL para esta suspensão.

Foram preparadas duas soluções estoque de Etanol (10g), óleo castor desidrogenado (0,69g) e água (38,32g), sendo feitas com dois ingredientes ativos diferentes (**Sfíngoni**[®] e o de referência Sensiva SC50) ambos na proporção de 1%. Uma alíquota de 500 µL da suspensão microbiana e outra alíquota de 500 µL de solução estoque com os respectivos ativos foram homogenizadas. Essas duas diferentes amostras foram lidas após 20 minutos e uma hora, sendo comparada a eficácia do **Sfíngoni**[®] com a substância padrão e uma placa controle com crescimento normal sem ativos.

Contagem microbiana de *Malassezia furfur* (UFC/g)



Contagem de *Malassezia furfur* com **Sfíngoni**[®] 1%.

Resultados: A contagem de colônias foi reduzida eficientemente com a aplicação do **Sfíngoni**[®] como amostra, tendo resultados semelhantes com a amostra controle de Sensiva SC 50.

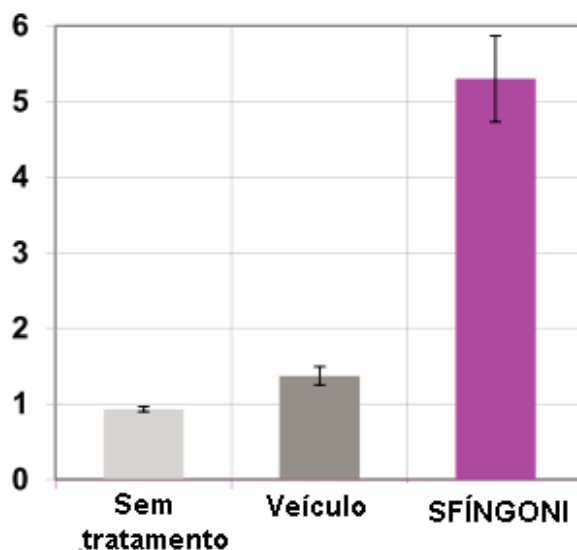
Estímulo da expressão de genes de β -defensin 2 humana

Um estudo foi conduzido para analisar a capacidade de modulação da imunidade inata pela alteração da expressão de β -defensin 2 humana (HBD2). HBD2 é a defensina mais importante expressada pela pele, sendo esta uma classe de peptídeos antimicrobianos que fazem parte do sistema de defesa inespecífico da pele contra infecções micorbianas. Este estudo teve como objetivo analisar a capacidade de estímulo dos genes precursores da HBD2 com o uso de **Sfíngoni**[®].

Foram produzidas culturas de células de queratinócitos epidermais humanos (HNK) em meio de cultura específico enriquecido com extrato de pituitária bovina e

fator de crescimento epidermal recombinante. As culturas de células foram incubadas a 37°C com 5% de CO₂. Após atingirem certo nível de maturação, uma amostra com **Sfíngoni**[®] na concentração de 0,2 ppm foi adicionada e os valores obtidos foram comparados com uma cultura sem tratamento após 72 horas de incubação. Os resultados foram obtidos através da metodologia de "isolamento de RNA" e "real time PCR".

Expressão de genes de β -defensin 2 humana (HBD2)



Alteração da expressão de β -defensin 2 humana (HBD2).

Resultados: **Sfíngoni**[®] promoveu significativa estimulação na expressão de genes precursores HBD2, sendo esta 5 vezes maior em comparação com a amostra não tratada. O resultado indica que **Sfíngoni**[®] é capaz de estimular a imunidade inata da pele via indução da expressão do gene HBD2, contribuindo a defesa da pele e, conseqüentemente, para a saúde geral do couro cabeludo.



Estudos IN VIVO

Avaliação da qualidade capilar e saúde do couro cabeludo com Sfíngoni[®]

Os ensaios a seguir foram realizados na Universidade de Witten-Herdecke, Alemanha, sendo estudos randomizados, veículo-controlados de aplicação duplo-cego em painéis de voluntários. Os voluntários foram randomicamente separados, alojados em diferentes grupos de testes e selecionados conforme o critério de inclusão, sendo

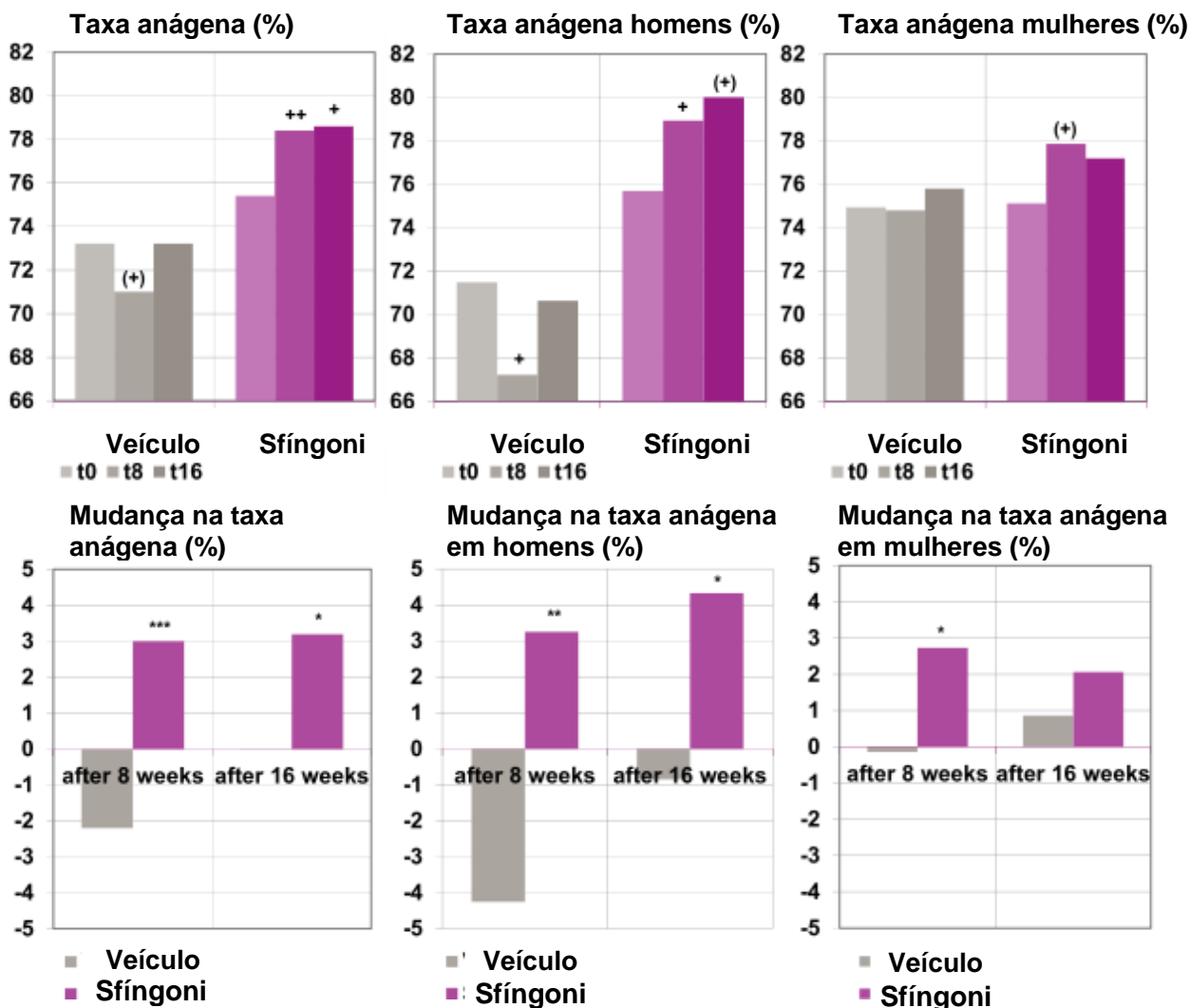
indivíduos saudáveis com perda de cabelo difusa, não relacionada ao enfraquecimento capilar.

Uma formulação de tônico capilar foi fornecida aos voluntários, sendo esta formulação aplicada diariamente no cabelo seco pela manhã e ao final da tarde, seguido de uma leve massagem do couro cabeludo. As formulações foram acrescidas com as concentrações de 01,%, 0,2% e 0,5% de **Sfíngoni**[®], posteriormente os resultados foram comparados entre si e com o veículo sem adição de nenhum ativo.

A determinação dos parâmetros do estado do ciclo capilar foram obtidos pela análise TrichoScan[®], um método utilizado para determinar a perda de cabelo e o efeito do tratamento. Para esta leitura, foi realizada raspagem do cabelo, de modo que atingissem o tamanho de 1 mm para a visualização do aumento no número dos fios em um campo de 18 mm em uma área circular. Três dias após a raspagem, este cabelo foi tingido com tintura capilar profissional, como parte do procedimento da análise com TrichoScan[®] para se distinguir a porção de cabelos que encontra-se em fase anágena (em crescimento) e a que encontra-se na fase telógena (sem crescimento).

1. Avaliação da taxa anágena em em voluntários homens e mulheres

Um total de 32 voluntários foram testados, sendo divididos em dois grupos de 16 indivíduos (8 mulheres e 8 homens), um utilizando um veículo placebo (grupo com idade entre 31 e 58 anos), e outro utilizando formulações com **Sfíngoni**[®] (grupo com idade entre 30 e 60 anos).



Taxa anágena determinada pelo equipamento TrichoScan®, incluindo todos os voluntários e os valores separados dos efeitos em homens e mulheres.

Resultados: A taxa média anágena no início do estudo era similar entre o grupo Veículo (73,2%) e o grupo **Sfíngoni**® (75,4%). Após 8 semanas, a taxa de cabelo anágeno foi significativamente aumentada em 3%, de 75,4% para 78,4% no grupo Sfíngoni, enquanto houve diminuição da fase anágena em 2,2% no grupo Veículo. Após 16 semanas de uso do tônico capilar, os cabelos em fase anágena subiram para 78,6% com o uso do Sfíngoni, diferente do veículo que voltou aos valores iniciais do estudo. Essa mudança no grupo **Sfíngoni**®, mostrou um significativo efeito quando comparada a mudança no grupo Veículo.

Fotos da aparência do couro cabeludo dos voluntários foram documentadas, sendo tiradas um dia após a lavagem dos cabelos, sem a aplicação de nenhum produto capilar, e após 16 semanas de aplicação de **Sfíngoni**®.

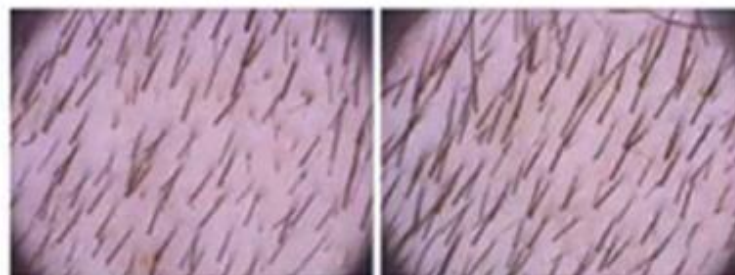
Antes da aplicação
(3 dias após raspar)



Após 16 semanas



Voluntário 1: **+4%** cabelos anágenos



Voluntário 2: **+12%** cabelos anágenos

Exemplos de fotografias de dois voluntários homens do grupo **Sfíngoni**[®] gravadas pelo método TrichoScan[®] antes da aplicação e após 16 semanas.

Nas imagens acima, foi determinado um aumento na taxa de cabelos na fase anágena de 4% para o Voluntário 1 e 12% para o Voluntário 2, na concentração de 0,2% do ativo.

Antes da aplicação



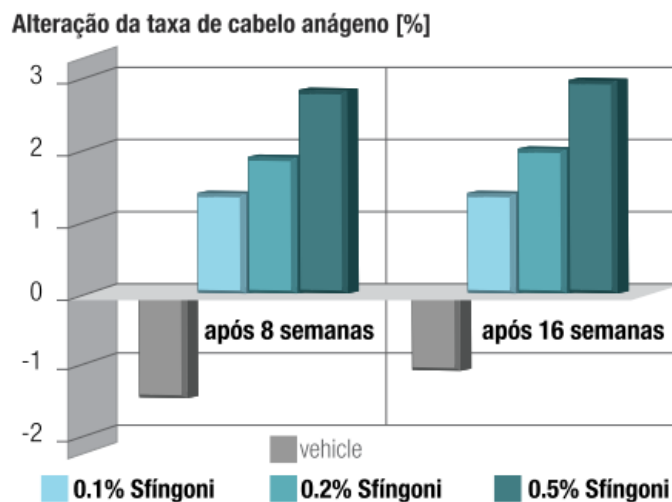
Após 16 semanas



Documentação fotográfica do efeito da aplicação de **Sfíngoni**[®] 0,2% em dois voluntários homens.

2. Avaliação da taxa anágena em voluntários homens

Neste ensaio, um total de 80 voluntários homens foram testados, sendo que deste 79 voluntários concluíram os testes. Os voluntários foram separados em 4 grupos de 20 pessoas, onde em cada grupo foram aplicados 4 tônicos diferentes, sendo um sem **Sfíngoni**[®], e os outros com Sfíngoni nas concentrações de 0,1%, 0,2% e 0,5% respectivamente.



Taxa de cabelos anégenos em % em diferentes concentrações de **Sfíngoni**[®].

Resultados: Quando comparado com o início do estudo, a mudança na taxa de cabelos na fase anágena aumentou em 2,8% em 16 semanas no grupo com 0,5% de Sfíngoni, 1,2% para o grupo com 0,2% de Sfíngoni e 1,1% para o grupo com 0,1% de Sfíngoni, em comparação com a queda drástica nos valores do grupo tratado com o veículo.



Documentação fotográfica do efeito da aplicação do **Sfíngoni**[®] 0,2% em dois voluntários homens.

Estudo da ação de Sfíngoni® no aumento de cílios

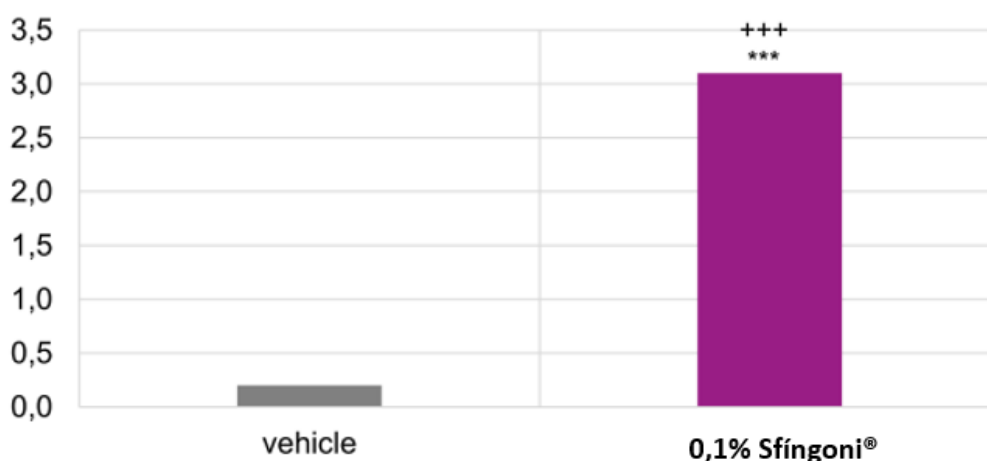
Estudo realizado com 19 voluntárias com idade entre 18 e 70 anos para comprovar a eficácia do **Sfíngoni®** no aumento do comprimento e volume dos cílios. Durante 30 dias foi aplicado um creme contendo 0,1% de **Sfíngoni®** duas vezes ao dia na raiz dos cílios seguida da avaliação da média de crescimento de toda a extensão. A avaliação da média de crescimento de toda a extensão dos cílios foi dividida em 5 áreas:



Imagem com as áreas divididas para estudo

Após 30 dias de uso de um creme contendo 0,1% de **Sfíngoni®** foram realizadas medidas do comprimento dos cílios e imagens para comparação.

Aumento do comprimento dos cílios



*/+ p<0.05, **/++ p<0.01, ***/+++ p<0.001

Gráfico de aumento do comprimento de cílios após 30 dias

ANTES DA APLICAÇÃO DO Sféngoni®



APÓS 30 DIAS DE USO DE Sféngoni®



Imagem comparativa dos cílios após 30 dias de uso de Sféngoni®

Resultados: O uso de Sféngoni® promoveu um aumento expressivo do tamanho e volume dos cílios em apenas 30 dias.



Benefícios

- Previne a queda capilar;
- Equilibra e prolonga a fase anágena do ciclo de vida capilar;
- Ação inibitória sobre a enzima 5 α -redutase;
- Possui os benefícios comparados com a Finasterida, mas sem os efeitos colaterais característicos da mesma (ação finasterida-like);
- Melhora a saúde geral do couro cabeludo;
- Proporciona melhor estruturação para o crescimento capilar;
- Contribui para melhorar a qualidade e aparência dos fios;
- Possui ação antimicrobiana eficiente na redução do fungo *Malassezia furfur*, contribuindo para o controle da caspa;
- Auxilia na redução da oleosidade do couro cabeludo;
- Aumento no volume e comprimento dos cílios.

Indicações e Aplicações

Sfíngoni[®] é indicado para o cuidado da queda capilar e da saúde do couro cabeludo, sendo um forte aliado para o cuidado da alopecia androgenética feminina e masculina, para melhorar a qualidade a aparência dos fios, redução da oleosidade e para o controle da caspa. Pode ser aplicado em formulações para o cuidado do cabelo e couro cabeludo, como tônicos anti-queda e fluido multifuncional para o couro cabeludo.

Concentração de uso

A concentração de uso é de 0,1% a 0,5%.

Recomendações Farmacotécnicas

Sfíngoni[®] é solúvel em etanol puro e solução hidroalcoólica a 80% (não é solúvel em álcool 70% ou inferior) é preparado à temperatura ambiente, porém as concentrações mais elevadas necessitam de tempo prolongado de agitação e/ou leve aquecimento (50-60°C).

Propriedades

- Aspecto: Pó
- Coloração: Branco a esbranquiçado
- Odor: Característico

Certificados e Premiações



Sugestões de Formulações

PREVENÇÃO E CUIDADO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA FEMININA E MASCULINA

Sfíngoni® 0,5%
Solução Hidroalcoólica 80% qsp 100 mL
Aplicar no couro cabeludo à noite.

Hair Active BR EL 10%
Solução Hidroalcoólica 40% qsp 100 mL
Aplicar no couro cabeludo pela manhã.

ASSOCIAR COM

Actrisave 250 mg
Administrar 1 dose ao dia.

REDUÇÃO DA QUEDA CAPILAR, CONTROLE DA OLEOSIDADE E SAÚDE DO COURO CABELUDO

Sfíngoni® 0,2%
Solução Hidroalcoólica 80% qsp 100 mL
Aplicar no couro cabeludo à noite.

BIG REAL LASH

Sfíngoni® 0,1%
Creme Hipoalergênico com Xalifin-15 qsp 11 ml
Aplicar diretamente na raiz dos cílios e sobrancelhas todos os dias pela manhã e à noite.

As formulações foram desenvolvidas e testadas, no laboratório de Aplicação da Galena, com os ativos e componentes acima descritos. Desta forma, a Galena se exime de qualquer responsabilidade quanto a alterações que eventualmente possam ocorrer em função da troca de componentes ou da falta de testes complementares às adaptações.



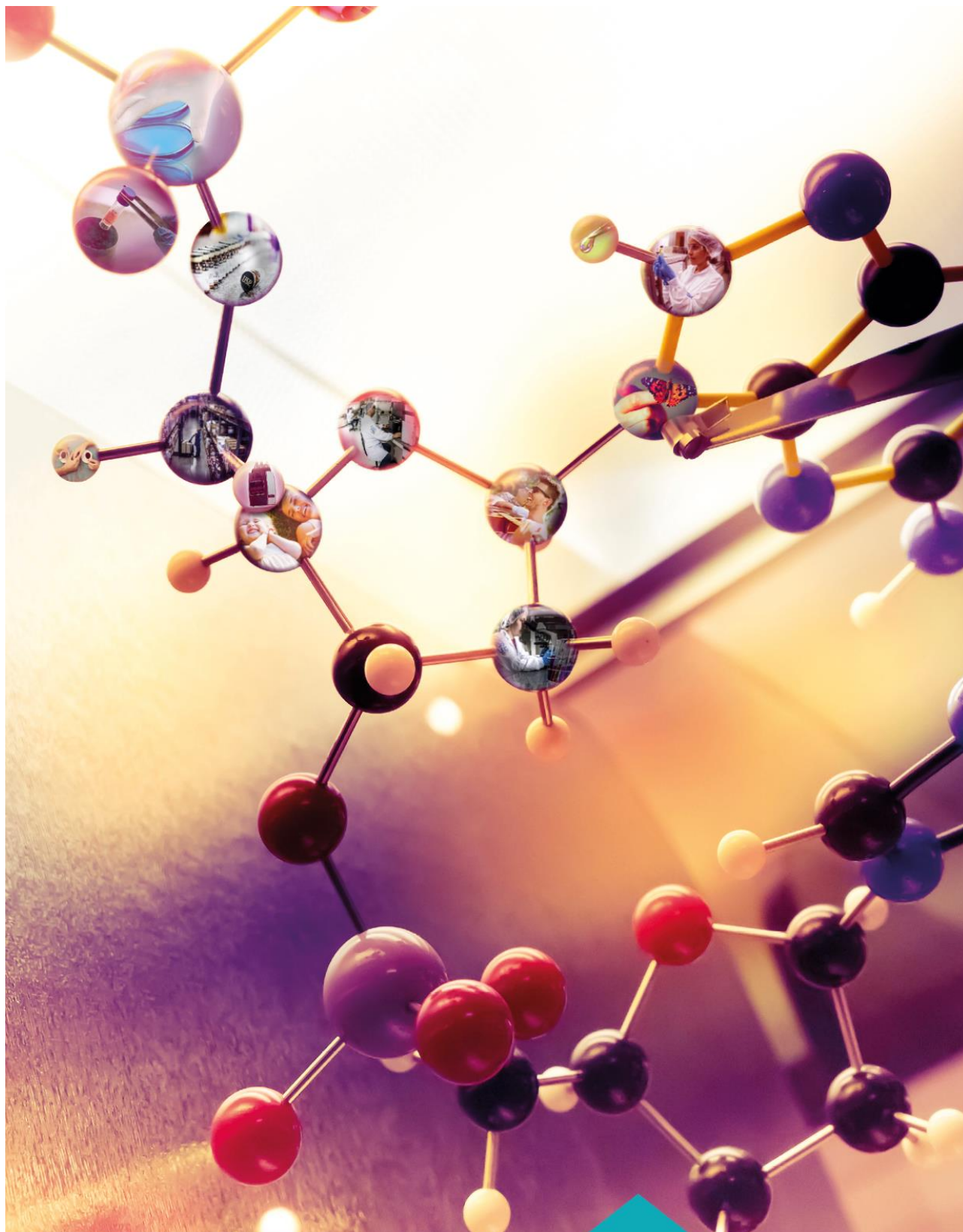
Referências Bibliográficas

- Literatura do fabricante - Evonik (Alemanha).

Propaganda exclusiva para profissionais da Saúde

Atualização 20.01.2020 / BC & GD & FM & DR

Informe Científico



Remetente:

Galena Química Farmacêutica Ltda.

Rua Pedro Stancato, 860 - Campo dos Amarais
13082-050 | Campinas | SP.



galena.com.br

 /galenafarmaceutica

 @galenafarmaceutica

 Galena Química e Farmacêutica

