

**Whitonyl® (Silab/França)**

*Clareador natural com mecanismos de ação inovadores*

A cor da pele é obtida através de uma sutil mistura de pigmentos, resultante principalmente de variações quantitativas e qualitativas da melanina. Quando esta é produzida, é logo em seguida secretada por células especializadas, chamadas melanócitos, os quais são encontrados na camada basal da epiderme.

A produção de melanina, ou melanogênese, fornece a pigmentação original da pele, e pode ser afetada levando a hiper ou hipopigmentação, correspondente a uma resposta progressiva e adaptativa do organismo a vários estímulos, incluindo a exposição solar prolongada. Este processo faz parte do mecanismo de proteção natural da pele contra os efeitos mutagênicos dos raios UV.

A tirosinase, enzima que controla a melanogênese, é inicialmente sintetizada na superfície do retículo endoplasmático rugoso e, então, transferida para o complexo de Golgi, associada ao lisossoma e secretada para dentro de uma vesícula. Um pré-melanossoma liberado do complexo de Golgi une-se com a vesícula para formar o melanossoma. Nessas células que funcionam como "envelopes" para albergar os grãos de melanina, a tirosinase converte a tirosina em melanina, que pode se diferenciar em eumelanina (preta) ou feomelanina (amarelada ou avermelhada).

Os melanócitos apresentam dendritos que se desenvolvem lateralmente e para cima, transferindo os melanossomas para os queratinócitos, onde são metabolizados durante o processo de queratinização. Nos indivíduos de pele branca, os melanossomas se desintegram progressivamente no interior dos queratinócitos, durante a migração à superfície. Nos indivíduos de pele negra, os grãos de melanina estão presentes em maior quantidade e localizados mais superficialmente.

Sob o efeito de raios UV, principalmente UVB, a atividade dos melanócitos tendem a aumentar: a síntese de melanina é estimulada, e a transferência dos melanossomas para os queratinócitos é acelerada. Os raios UVB não só têm relação direta e ação rápida sobre a melanogênese, como também a influencia indiretamente, através da regulamentação das vias de sinalização intra e intercelular.

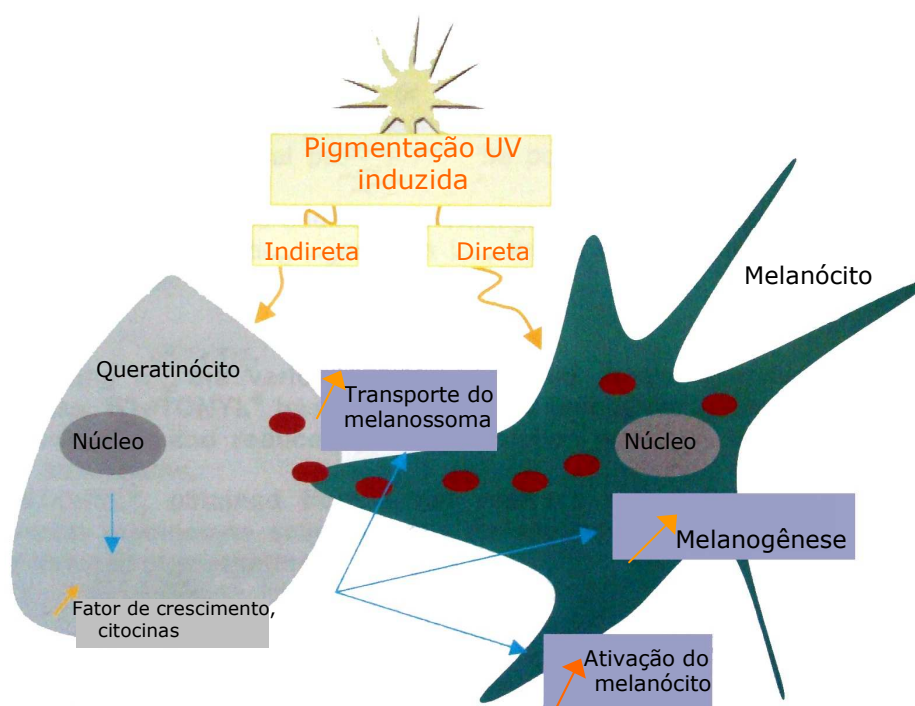


Figura 1: Diagrama do mecanismo envolvido na pigmentação da pele

A exposição solar crônica leva ao fotoenvelhecimento, caracterizado pelo aparecimento de rugas profundas, perda de elasticidade e também distúrbios na pigmentação da pele, que resultam em sardas ou manchas senis, presentes predominantemente nas áreas do corpo regularmente expostas ao sol (mãos, rosto e braços). Este fenômeno é acentuado com a idade e pode afetar todos os tipos de pele.

Estudos realizados em hiper ou hipomelanoses conduziram a uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos na pigmentação da pele, revelando a importância da via de sinalização negativa e positiva na melanogênese. Com a força deste conhecimento adicional, é possível oferecer novos mecanismos para agentes despigmentantes, além da convencional inibição da atividade da enzima tirosinase.

Ao agir sobre as várias etapas envolvidas no processo de pigmentação da pele, **Whitonyl**® possui ação completa e inovadora para limitar a pigmentação e reduzir manchas de todos os tipos de pele. **Whitonyl**® é obtido de algas vermelhas chamadas *Palmaria palmata*, que controlam a atividade dos melanócitos, limitam o transporte dos melanossomas e reduzem a hiperpigmentação induzida pelos raios UV.

### Diferentes mecanismos de ação de Whitonyl®

#### - **Whitonyl**® limita a melanogênese

Sabe-se que a tirosinase é a enzima limitante na melanogênese, uma vez que catalisa as duas primeiras reações da síntese de melanina: hidroxilação da tirosina em dihidroxi fenilalanina e oxidação da dopa em dopaquinona. Com o passar dos anos, a atividade da enzima tirosinase embora clássica, continua a ser um objetivo essencial para todos os agentes despigmentantes.

Testado na concentração de 2,0% em cultura de melanócitos B16F1, **Whitonyl**® reduziu em 27,0% a atividade da tirosinase, e em 52,0% a síntese de melanina de uma maneira geral.

- **Whitonyl**® limita o transporte dos melanossomas

Transportadores ligados à microtúbulos permitem a migração dos melanossomas da região nuclear para as bordas dos melanócitos. Quando os melanossomas chegam ao limite da célula, eles se destacam dos microtúbulos e vinculam-se a filamentos actina. A interação entre o melanossoma e os filamentos actina é protegida por um complexo ancorador que contém Rab27a, melanofilina e miosina Va.

Nas extremidades dendríticas, Rab27a localizado na membrana do melanossoma recruta a melanofilina, capaz de interagir primeiramente com Rab27a e em seguida com miosina Va presentes nos filamentos, induzindo assim a ligação do melanossoma à actina. Na fibra actina, substâncias mediadoras permitem o deslocamento do melanossoma e a sua acumulação nas extremidades dendríticas, onde então é transferido para os queratinócitos.

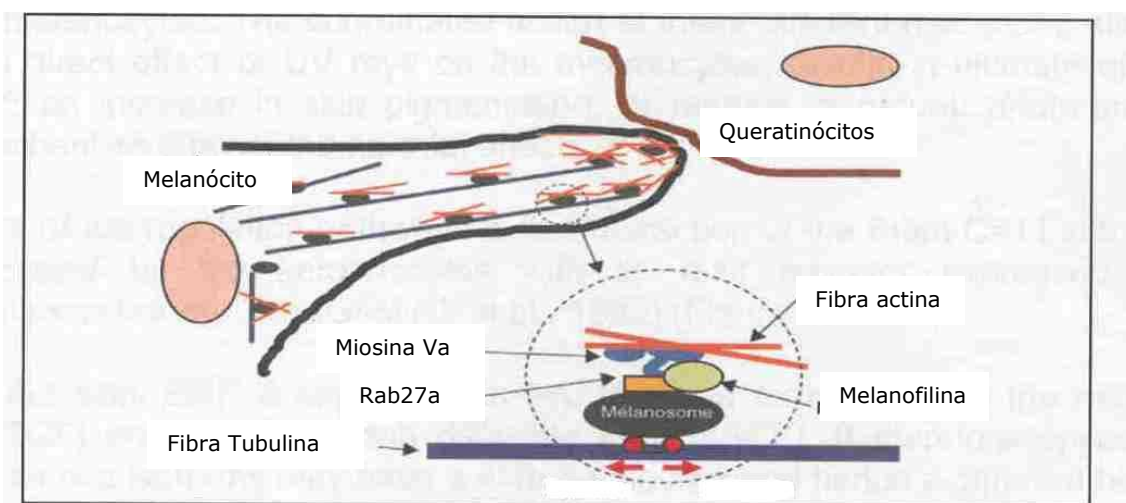


Figura 2: Transporte dos melanossomas. Diagrama do complexo ancorador: Rab27a, melanofilina e miosina Va, envolvido na transferência do melanossoma para as fibras actina.

**Whitonyl**® evita o acúmulo de melanossomas nas extremidades dendríticas, assim como limita seu transporte e sua transferência para os queratinócitos. Testado a 2,0% em melanócitos humanos, **Whytonyl**® reduz significativamente a síntese de Rab27a e melanofilina, em 31% e 35%, respectivamente.

- **Whitonyl**® controla a pigmentação fotoinduzida

A melanogênese também é controlada através da radiação solar UV, especialmente UVB. Um dos mecanismos envolvidos é a regulação da interação do fator de célula tronco secretado pelo queratinócito, com seu receptor c-kit expresso na superfície dos melanócitos.

Em resposta à radiação UVB, a expressão dos queratinócitos é aumentada, o que resulta na ativação dos melanócitos, com conseqüente aumento do número de seus dendritos.

Testado em queratinócitos UVB irradiados, **Whytonyl**® reduziu em 81,0% a síntese do fator de células tronco, mediador das vias de sinalização da pigmentação fotoinduzida.

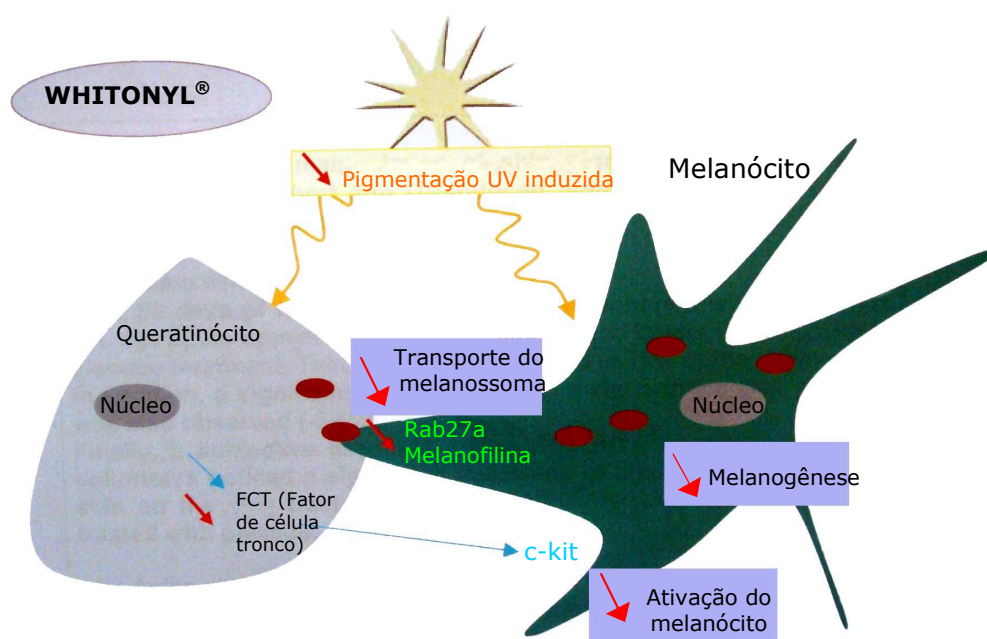
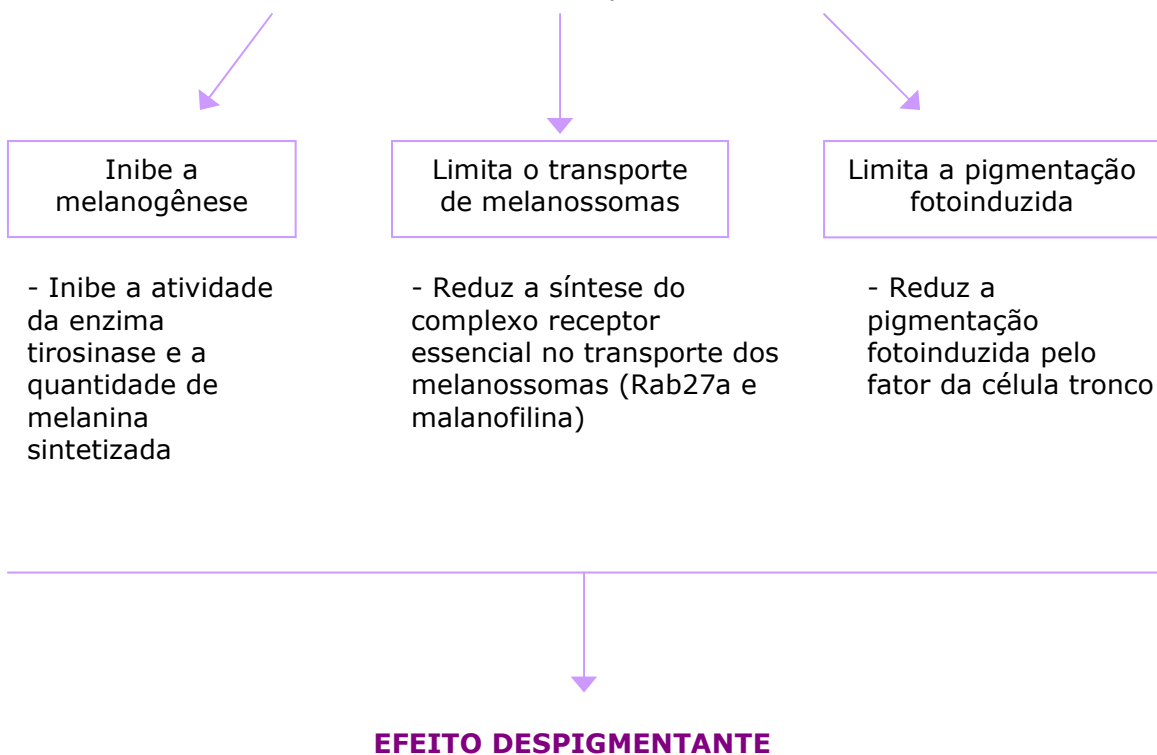


Figura 4: Diversos mecanismos de ação de **Whitonyl®**.

### WHITONYL®

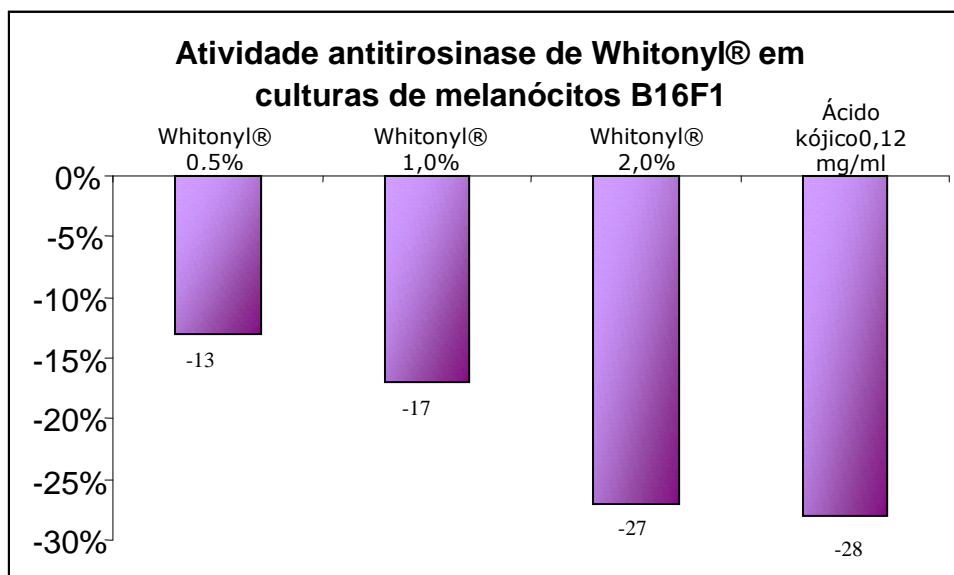
Oligossacarídeos ricos em xilose e galactose extraídos da alga vermelha *Palmaria palmata*



## Avaliação da eficácia de Whitonyl®

### 1. Atividade *in vitro* antitirosinase de Whitonyl®

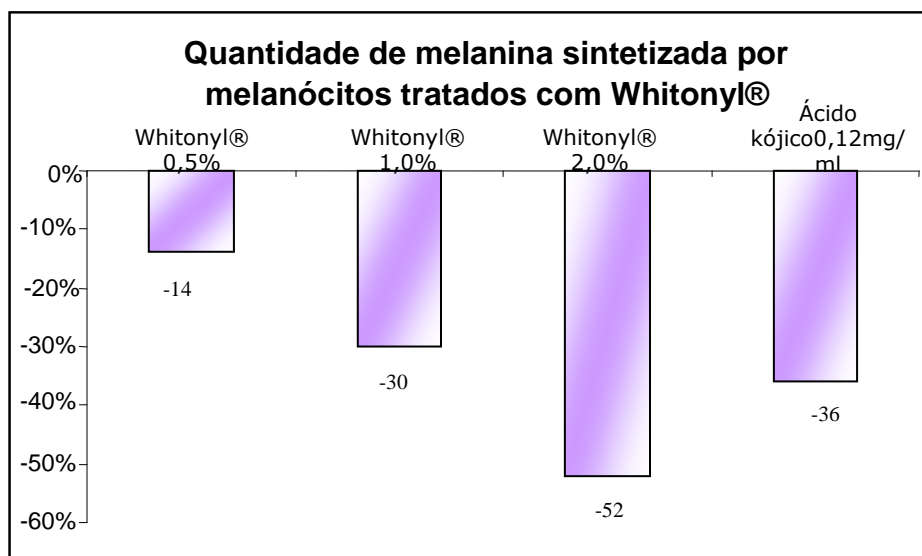
A atividade antitirosinase foi mensurada através de melanócitos B16F1 em cultura contendo 0,1% de L-DOPA. Os agentes despigmentantes testados foram: **Whitonyl®** a 0,5%, 1,0% e 2,0% e ácido kójico 0,12mg/ml.



Ao final do estudo observou-se uma redução de 13,0% para **Whitonyl®** a 0,5% e aplicado a 2,0% apresentou eficácia semelhante ao ácido kójico.

### 2. Quantificação da síntese de melanina em melanócitos B16F1

O estudo utilizou **Whitonyl®** nas concentrações de 0,5%, 1,0% e 2,0%, e ácido kójico 0,12mg/ml em culturas de melanócitos B16F1. A quantidade de melanina foi determinada de acordo com uma taxa padrão de melanina sintética.



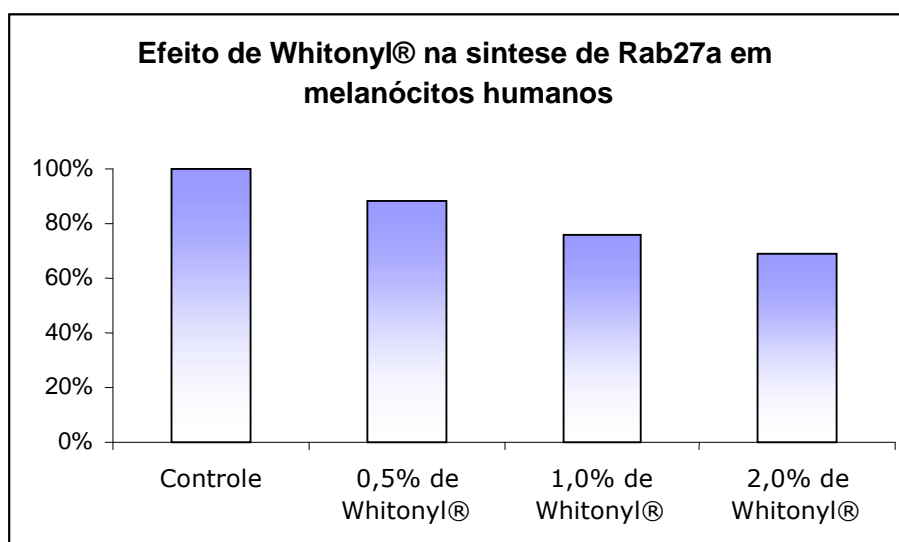
Testado a 2,0% **Whitonyl®** reduziu em 52,0% a síntese de melanina, enquanto ácido kójico conseguiu a redução de 36,0%.

### 3. Eficácia de **Whitonyl®** no transporte dos melanossomas

O objetivo do teste foi determinar a capacidade de **Whitonyl®** na limitação da síntese de Rab27a, fator indispensável no transporte dos melanossomas.

O estudo foi conduzido pelo método de *Western blot* e imunocitologia em culturas de melanócitos humanos.

Na presença de **Whitonyl®** a 0,5%, 1,0% e 2,0% a síntese de Rab27a foi de 88%, 76% e 69% respectivamente. A cultura controle serviu como referência (100%).



Comparado ao controle, **Whitonyl®** reduziu em até 35,0% a síntese de Rab21a.

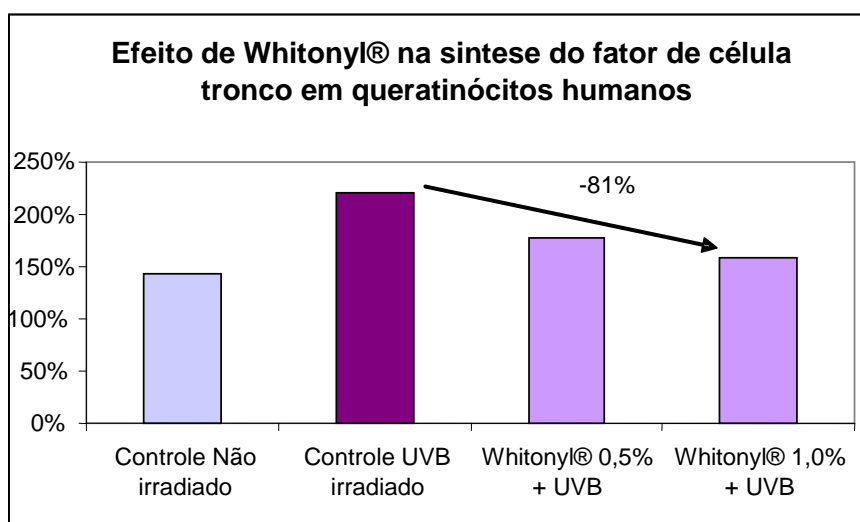
### 4. Efeito de **Whitonyl®** na pigmentação fotoinduzida

O objetivo do estudo realizado foi determinar a capacidade de **Whitonyl®** na redução da síntese do fator de célula tronco, um mediador envolvido na pigmentação UV-induzida, secretado pelos queratinócitos.

O estudo foi conduzido pelo ensaio ELISA em culturas de queratinócitos humanos irradiados e não irradiados.

Os resultados estão apresentados a seguir:

	Síntese de FCT (pg/ml)	Atividade (%)
Controle Não irradiado	143	
Controle UVB irradiado	220	
Whitonyl® 0,5%	145	
Whitonyl® 1,0%	143	
Whitonyl® 0,5% + UVB	177	-59
Whitonyl® 1,0% + UVB	158	-81



A síntese do fator de célula tronco diminuiu substancialmente quando queratinócitos humanos sofreram radiação UVB. Testado a 1,0%, **Whitonyl®** reduziu em 81,0% a síntese UV induzida do fator de célula tronco, limitando assim a pigmentação fotoenduzida.

##### 5. Avaliação do efeito despigmentante de **Whitonyl®** em peles caucasianas

O objetivo do estudo foi quantificar o efeito clareador de **Whitonyl®** formulado a 4,0% em emulsão *versus* placebo. O estudo foi conduzido em manchas senis na parte exterior da mão de 25 voluntárias saudáveis na faixa etária de 49 a 72 anos. A eficácia do tratamento foi avaliada sob dois aspectos:

- Medida da coloração das manchas senis

A cor da pele antes e após aplicação, foi avaliada duas vezes ao dia através do Chromameter®, que converte a coloração no intervalo da percepção humana dentro de um código composto pelos seguintes parâmetros:

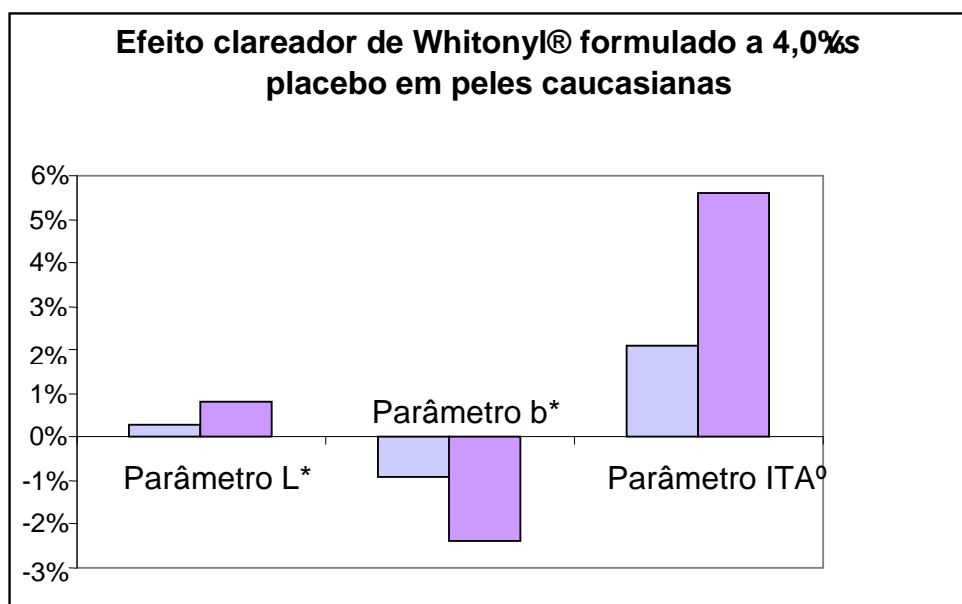
L\*: Características do clareamento: Quanto maior o valor de L\*, mais clara apresenta-se a pele.

b\*: Características de pigmentação amarela na pele: é esperado a diminuição deste parâmetro durante o estudo.

ITA<sup>o</sup>: Ângulo tipológico individual que define o grau de pigmentação da pele, através de um cálculo que inclui o parâmetro b\* e L\*. Quanto maior o ITA<sup>o</sup>, mais eficaz o clareamento da pele.

	Variação/Placebo (%)	
	D28	D56
Parâmetro L*	+0,3	+0,8
Parâmetro b*	-0,9	-2,4
Parâmetro ITA <sup>o</sup>	+2,1	+5,6

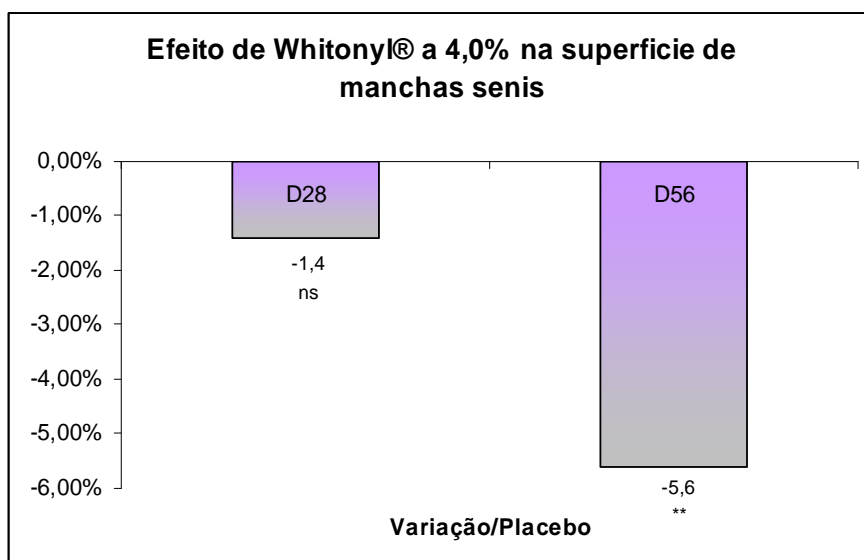
**Tabela 2:** Avaliação da cor das manchas senis



- Medida de extensão das manchas senis

Fotografias de cada mancha foram tiradas no primeiro dia (D0), após 28 dias (D28), e após 56 dias (D56) com câmera digital de alta resolução Nikon D70S. O software Biocom foi utilizado para calcular a dimensão (em mm<sup>2</sup>) da superfície das manchas, comparando-se as tratadas com não tratadas.





\*\* : Resultado significativo ( $P < 0,10$ )

Ns: Resultado não significativo

Visualização de uma mancha senil tratada com 4,0% de **Whitonyl®**



Intensidade da mancha: ++  
Antes do tratamento



Intensidade da mancha: +  
Após 56 dias de tratamento

Após 56 dias, com duas aplicações diárias nas mãos, comparando-se com placebo, **Whitonyl®** formulado a 4,0% em emulsão:

- Aumentou significativamente o parâmetro  $L^*$ , demonstrado pelo clareamento da pele em 0,8% ( $p=0,0398$ );
- Reduziu significativamente o parâmetro  $b^*$ , evidenciado pela redução da pigmentação amarela na pele em 2,4% ( $p=0,0222$ );
- Aumentou significativamente o parâmetro  $ITA^0$ , caracterizado pelo grau de despigmentação da pele em 5,6%.

Nas condições do presente estudo, as manchas senis apresentaram-se mais claras. Este efeito foi observado em 76% dos voluntários. Além disso, comparando-se a zona tratada com a não tratada, a superfície das manchas diminuiu significativamente em 5,6%, após 56 dias de tratamento. Este efeito foi observado em 58% dos voluntários.

### Indicações e aplicações

**Whitonyl<sup>®</sup>** é indicado para redução de hiperpigmentações de diversas causas, pois age por meio de três mecanismos de ação: inibe a melanogênese, limita o transporte dos melanossomas e limita a pigmentação fotoenduzida. Pode ser aplicado em formulações clareadoras para cuidado diurno e noturno, para todos os tipos de pele.

#### **Concentração de uso e recomendações farmacotécnicas**

**Whitonyl<sup>®</sup>** é indicado na concentração de 1,0% a 4,0% e possui pH de estabilidade entre 2,0 e 10,0. Observou-se redução de pH na bases não-iônicas e aniônicas a que foi incorporado, porém quando necessário, a elevação do pH se deu facilmente com Desamina<sup>®</sup>.

**Whitonyl<sup>®</sup>** pode ser incorporado ao final da preparação em todas as bases Galena. Com gel de Natrosol mostrou-se incompatível, sendo assim, é indicado a utilização de Carbopol ou Plurigel<sup>®</sup> para manipulação de géis ou géis-creme.

#### **Sugestões de formulação**

##### **Gel-creme clareador e rejuvenescedor**

Whitonyl <sup>®</sup>	4,0%
Nikkol VC-IP <sup>®</sup>	5,0%
Happybelle-PE <sup>®</sup>	1,0%
Gel-creme Nikkomulse 41 <sup>®</sup> com Plurigel <sup>®</sup>	qsp 100,0%

*pH de estabilidade: 5,0 – 6,0*

**Comentários: Whitonyl<sup>®</sup>** reduz as manchas através de três mecanismos de ação: inibe a melanogênese, limita o transporte dos melanossomas e limita a pigmentação fotoenduzida. Nikkol VC-IP<sup>®</sup> estimula a produção de colágeno e a proliferação de fibroblastos, enquanto Happybelle-PE<sup>®</sup> contém fitoendorfinas que melhoram a aparência da pele, tornando-a mais firme, viçosa e radiante. Gel creme Nikkomulse 41<sup>®</sup> com Plurigel<sup>®</sup> oferecem ótimo sensorial, sem deixar a pele oleosa.

##### **Loção clareadora para uso diário**

Whitonyl <sup>®</sup>	4,0%
Vitinoxine <sup>®</sup>	2,0%
Loção Xalifin 15 <sup>®</sup>	qsp 100,0%

*pH de estabilidade: 5,0 – 6,5*

**Comentários:** formulação que promove significativo efeito clareador de manchas, pois **Whitonyl<sup>®</sup>** contém oligossacarídeos ricos em xilose e galactose extraídos da alga *Palmaria palmata* que inibe a melanogênese, limita o transporte dos melanossomas e limita a pigmentação fotoenduzida. Vitinoxine<sup>®</sup> promove renovação celular, otimizando o efeito de **Whitonyl<sup>®</sup>** pois permite melhor penetração do ativo.

##### **Fluido clareador para peles maduras**

Whitonyl <sup>®</sup>	4,0%
SkinMimics <sup>®</sup>	3,0%
Sérum de Plurigel <sup>®</sup> com Net FS <sup>®</sup>	qsp 100,0%

*pH de estabilidade: 5,0 – 6,5*

**Comentários:** fluido com ação clareadora conferida por **Whitonyl<sup>®</sup>**, agente despigmentante natural, obtido do extrato da alga *Palmaria palmata*. SkinMimics<sup>®</sup> promove revitalização da pele madura pelo estímulo da aquaporina-3. O sérum de Plurigel<sup>®</sup> com Net FS<sup>®</sup> possui excelente espalhabilidade, além de suavizar e hidratar a pele sem provocar acne.

*As formulações apresentadas são apenas sugestões e requerem testes preliminares. A Galena se exime de qualquer responsabilidade quanto a problemas que, eventualmente, possam ocorrer pela não realização de testes complementares com produtos finais.*

**Referência bibliográfica**

Literatura do fabricante – Silab/França

Nicoletti. A. Maria., et al. Hiper Cromias: *Aspectos Gerais e Uso de Despigmmentantes Cutâneos*. Cosmetics & Toiletries. V14. Jun. 2002

***Propaganda exclusiva para profissionais da Saúde***

**Atualização 01/05.08/NR/CE**