

L I N H A

Drone

TGF- β 3



NOT TESTED
ON ANIMALS



NON TOXIC



NON GMO



FOR ALL
SKIN TYPES



SUSTAINABLE
DEVELOPMENT



Drone TGF- β 3

Versão “RE-FRESH” de um conhecido fator

ATIVANDO A RENOVAÇÃO CELULAR – “RE-START” DA VITALIDADE DA PELE

GARANTINDO RE-EPITELIZAÇÃO - REPARO TECIDUAL – Prevenindo e amenizando cicatrizes

Glia Innovation SKIN DEEPTeCH – Tecnologia DRONES BIO-GUIADOS

Dermatologicamente testado e hipoalergênico

Benefícios

É um ingrediente ativo peptídico biomimético sintético derivado do fator de crescimento transformador beta-3 (TGF- β 3) (do inglês, Transforming growth factor- β 3, TGF- β 3) entregue pela plataforma da Glia Innovation, Bioitech-educated platelets [1] inserido num sistema de delivery de alta performance, capaz de atuar como ativador da renovação celular e re-epitelização, com benefícios multifuncionais pro-idade, vitalidade e manutenção saudável da pele. DRONE®-TGF- β 3 proporciona ação bidirecional “outside/in”, desde a matriz extracelular até as células da epiderme e derme, atuando em seus receptores específicos do tipo “serine/threonine kinase” e com amplificação de seus sinais pela participação simultânea com receptores do tipo integrina. Resultados dessas interações: manutenção natural e saudável das células da pele (homeostase), e capacidade de enfrentar o avançar do relógio biológico e condições adversas como procedimentos estéticos. Essas interações DRONE®-TGF- β 3-receptores ativam desde a renovação celular ao evento de re-epitelização relacionado ao processo de reparo tecidual. Um fator, múltiplos benefícios.

Recomendação de uso para formuladores:

DRONE® TGF- β 3 deve ser usado a uma temperatura abaixo de 40°C.

Dose recomendada:

1% - 3%

Faixa de pH: 4,0 – 8,4



Informações Regulatórias

INCI	CAS
PHOSPHATE BUFFERED SALINE	-
POLOXAMER 407	9003-11-6
GLYCERIN	56-81-5
OLIGOPEPTIDE-7	-
PHENOXYETHANOL	122-99-6
CAPRYLYL GLYCOL	1117-86-8

Informações Físico-químicas

Aspecto	LÍQUIDO
Cor	INCOLOR
Odor	CARACTERÍSTICO
pH (CONC.)	4,0 – 8,4
Solubilidade	ÁGUA

Atributos/Claims marcantes: eficácia transformadora e cumulativa de longa duração, pro-idade ou anti-sinais ou anti-rugas e vitalidade.

INCI DRONE® TGF-β3: sh-Oligopeptide-7

Aplicações: Produtos faciais pro-idade, anti-sinais, renovador celular, incluindo produtos para uso pós peeling e pós laser, e para tratamento de cicatrizes e marcas da acne. Possui ação capilar. Formulações: sérums, gel creme, cremes, pomadas e loções.

SUGESTÕES PARA FORMULADORES - DRONE®-TGF-β3 COMBINAÇÕES E SINERGIAS ESTRATÉGICAS: GliaMATRIX, DRONE®-EGF, DRONE®-KGF-1 e DRONE®-VEGF, resultados potencializados.



SKIN DEEPTech da Glia Innovation – Tecnologia DRONE® TGF-β3 BIO-GUIADO

A tecnologia da Glia Innovation SKIN DEEPTech está pautada no background multidisciplinar de sua equipe, transitando na ciência de sistemas avançados de delivery, na biologia e função plaquetária e sua correlação com a medicina regenerativa e o processo de envelhecimento. Tais expertises possibilitaram explorar o potencial biotecnológico das plaquetas, células anucleadas, altamente especializadas, responsivas e secretoras, centrais em processos cruciais para nosso organismo, como cicatrização de feridas e regeneração/reparo tecidual. De maneira específica, a SKIN DEEPTech da Glia Innovation correlaciona os “marcos” identificados como causas do envelhecimento com a decodificação da “fábrica natural de fatores de crescimento” do nosso organismo, as plaquetas, para criar e desenvolver ingredientes ativos para a indústria dermocosmética. Como resultado dessa correlação, surge a plataforma sintética da Glia Innovation, a Biotech-educated platelets [1], que ao integrar tecnologias Omics, Multiplex e aprendizagem de máquina, permite a decodificação do conteúdo especializado das plaquetas. E a partir desta plataforma há a identificação não somente de alvos, mas de assinaturas plaquetárias, que são a base para o desenvolvimento do sistema de delivery DRONE® compostos por “smart” nano-esferas que transportam peptídeos derivados de fatores de crescimento ativadores da bioenergética celular, atuantes na renovação celular e recrutamento de células progenitoras epidermais com objetivos centrais: saúde e vitalidade da pele [7]. Com a inserção dessas assinaturas, por serem similares aos mensageiros plaquetários, o sistema DRONE® é reconhecido pelas células da pele como algo natural ao fisiológico (biomimético), e ganha um espectro de alcance mais eficiente, com potencial Bio-guiado até o alvo.

Aplicando a tecnologia SKIN DEEPTech utilizando a plataforma Biotech-educated platelets entregamos o DRONE®-TGF-β3, um fator de crescimento reconhecidamente pertencente ao conteúdo plaquetário e também sintetizado de maneira estratégica pelas células da



pele, tanto na epiderme por queratinócitos como na derme por fibroblastos. Pertencente à família dos TGF- β que em meio à diversidade de fatores de crescimento e citocinas conhecidos por influenciar a cicatrização de feridas e reparo tecidual, esta família se destaca por promover o mais amplo espectro de efeitos. Composta por três isoformas TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3, que apresentam alta similaridade e homologia entre si, mas com proeminentes diferenças em suas potências e algumas atividades biológicas na homeostase e frente algum dano tecidual. Em uma epiderme saudável, a expressão de TGF- β 1, mas principalmente TGF- β 3, é identificada na camada celular basal. Especificamente em relação à epiderme, reconhece-se que os níveis de expressão de TGF- β 1 aumentam através dos estratos para a manutenção natural da maquinaria celular de queratinócitos, bem como durante o curso do reparo tecidual agudo. Aparentemente, efeitos distintos e particulares foram descritos em relação a sinalização de TGF- β 3 em queratinócitos. Níveis variados de TGF- β 1 e TGF- β 3 foram relatados como envolvidos na troca de queratinas típicas da ativação de queratinócitos e sua reversão para um fenótipo basal na homeostase [1]. TGF- β 3 também é capaz de promover a migração de queratinócitos, controlar suas respostas proliferativas alterando seu fenótipo para mais ativado, com a indução de habilidades especiais, como maior motilidade, o que facilita os processos de restauração e uniformização da epiderme, através de um mecanismo envolvendo indução de integrinas e sinalização dependente do declínio da expressão de E-caderina, aumento de N-caderina e Smad [2-4], que em condições críticas leva a um “crosstalk” com sinalização simultânea amplificando respostas celulares características para os eventos de regeneração dérmica, angiogênese e re-epitelização, de maneira coordenada, focada e natural.

O desenvolvimento do DRONE[®]-TGF- β 3 pela equipe da Glia Innovation foi estratégico, por sua atuação efetiva multicamadas, na derme em fibroblastos e células endoteliais. TGF- β 1 e TGF- β 3 são conhecidos por exercerem atividades quimiotáticas e pró-mitóticas essenciais para a constituição do tecido de granulação funcional durante as fases i) inflamatória e ii) proliferativa do reparo tecidual e/ou remodelação tecidual [2-4].



Curiosamente e especificamente, em fibroblastos, essas respostas evoluem à medida que a concentração de TGF- β 1 e TGF- β 3 variam. Níveis mais altos são considerados melhores para promover a migração, em contraste com níveis mais baixos, que são melhores para induzir e controlar a proliferação [2-4]. Com uma vantagem peculiar para a expressão de TGF- β 3, que mantém o controle celular adequado se tornando um ingrediente ativo multifuncional e seguro para produtos dermocosméticos. Dessa forma, podemos destacar como estratégica para formuladores sobre a tecnologia SKIN DEEPTTECH da Glia Innovation, o uso de DRONE[®]-TGF- β 3 a 1% para ativar a manutenção do ciclo de renovação natural da pele, ou mesmo como pro-idade. Quando há desafios mais críticos a utilização da tecnologia SKIN DEEPTTECH da Glia Innovation com DRONE[®]-TGF- β 3 recomenda-se o uso de concentrações mais elevadas, como 2% a 3%, para se equiparar aos níveis de TGF- β 3 alcançados pela desgranulação plaquetária, no segundo pico de liberação de seu conteúdo, para atuar na remodelação tecidual, levando os fibroblastos a se diferenciarem em miofibroblastos, que levam ao fino ajuste da síntese de colágeno e a organização de suas fibras [3-7], com resultados marcantes na redução de formação de marcas decorrente do acúmulo de tecido epitelial (Tabela 1). DRONE[®]-TGF- β 3 é um verdadeiro ativo aliado no controle do relógio biológico das células da pele.



**DRONE®-TGF-β3 - PELE SAUDÁVEL
(HOMEOSTASE) - ESCALA CELULAR**

**DRONE®-TGF-β3 - REPARAÇÃO DA PELE
- ESCALA TECIDUAL**

Manutenção da renovação celular da epiderme (TGF-β3 é produzido por queratinócitos) [2]

Somado a capacidade de indução de síntese de colágeno por fibroblastos mantendo e transformando a matriz extracelular, **DRONE®-TGF-β3** também participa na orientação/ organização das fibras de colágeno, levando a uniformização do processo de reparo tecidual

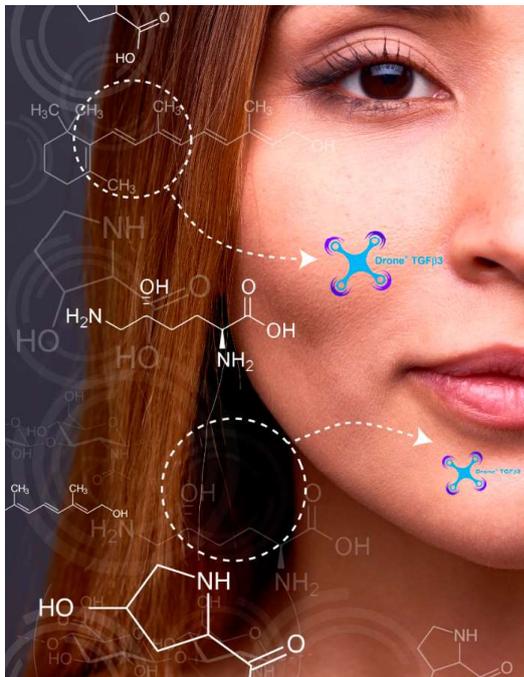
Manutenção da Matriz extracelular (TGF-β3 também é produzido por fibroblastos, e atua no ajuste fino da produção de colágeno) [3,4])

Controla a resposta inflamatória em processos mais invasivos como peeling cutâneo, atuando em sinergia com **DRONE®-VEGF** melhorando a resposta à angiogênese na derme, induzindo o fino ajuste na deposição principalmente de colágeno, mas também de fibronectina, nos estágios iniciais do reparo tecidual/cicatrização [6]

Sinalização entre camadas queratinócitos/ epiderme e fibroblasto/derme - controle da proliferação, diferenciação, migração e adesão celular (Efeitos Pro-idade e vitalidade) [5]

Melhora acentuada da arquitetura da neoderme e proporciona o reparo tecidual uniforme assemelhando-se à derme normal sem a formação de cicatrizes (atuação coordenada com a participação de outros fatores de crescimento como KGF-1, EGF e VEGF) [2]

Tabela 1: MÚLTIPLOS BENEFÍCIOS DO DRONE®-TGF-β3 – RESULTADOS OBTIDOS EM ESCALA CELULAR QUE REFLETEM EM ESCALA TECIDUAL, NA PELE.



Tecnologia Glia Innovation SKIN DEEPTech
COORDENADAS PARA A MISSÃO BIO-GUIADA DO DRONE® TGF-β3

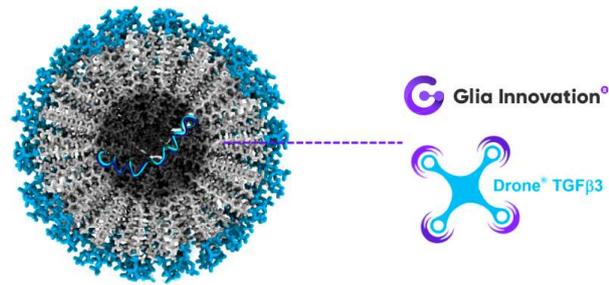


Figura 1: DRONE® TGF-β3 sistema de nano-esferas (nanopolimérico bifásico) bio-guiadas, contendo TGF-β3 (INCI sh- Oligopeptide-7), para uma ação multifuncional multicamadas.

A tecnologia conceito DRONE® da Glia Innovation entrega um sistema avançado de delivery de ativos baseado em “smarts” nano-esferas formadas por um copolímero biocompatível, termoestável e autoajustável, que permite que os ativos atinjam células específicas da pele. Com sequências peptídicas fixadas em sua superfície, estas nano-estruturas adquirem ação Bio-guiada, atingindo assim alvos celulares estratégicos como queratinócitos, fibroblastos, melanócitos e adipócitos, e também organelas específicas, garantindo uma liberação assertiva do ativo no local onde se mais precisa (Figura 1). Com os avanços de pesquisas científicas na área do envelhecimento, pode-se dar as coordenadas certas ao sistema DRONE® a fim de reparar traços negativos detectados na conexão celular intercamadas cutâneas e assim controlar a velocidade do envelhecimento da pele. Aliada as recentes descobertas e aos “marcos” causa do processo de envelhecimento, a plataforma Biotech-educated platelets entrega o DRONE®-TGF-β3 um ingrediente ativo multifuncional e seguro para produtos dermocosméticos uma vez que mantém o controle celular adequado tanto na epiderme quanto na derme, o que inevitavelmente reflete na manutenção e transformação da matriz extracelular, ator central da sustentação da pele, como destacamos na Tabela 1.



Desta forma, o sistema de entrega de alta performance DRONE[®], visa especificamente alvos celulares, funcionando como um produto multifuncional, proporcionando alta eficácia de forma sustentada, segura e para máxima percepção do usuário.

ESCALA AMPLIFICADA DOS BENEFÍCIOS DA TECNOLOGIA SKIN DEEPTTECH DRONE[®]-TGF- β 3 CADEIA DE BENEFÍCIOS PARA O CONTROLE DO RELÓGIO BIOLÓGICO CUTÂNEO

A tecnologia SKIN DEEPTTECH DRONE[®]-TGF- β 3 induz conectividade em todas as esferas da construção de um produto inovador, agregando valor a cada player no processo dessa cadeia, desde a pele até o usuário do produto dermocosmético:



Para a Pele: Sistema Drone[®] proporciona aumento na penetração do peptídeo derivado de TGF- β 3; transportando e liberando-o quando e onde é mais necessário; alcançando alta performance e de maneira “furtiva” hipoalergênica (sem ativar resposta imune), com uso de concentrações mais racionais de acordo com aplicação e benefícios requisitados



Para Formuladores e Fórmula dermocosmética: ajuste da dose do Drone[®] TGF- β 3 na incorporação em formulações (evitando desperdícios), fator altamente desejável na linha de produção, além de propiciar a obtenção de formulações de alto desempenho com ótimos atributos sensoriais (testes farmacotécnicos e de estabilidade comprovados)



Atributos de divulgação ao sistema Drone[®] TGF- β 3; ampliação de novos atributos cientificamente comprovados e amigáveis ao consumidor (Testes de eficácia *in vitro* e claims de dermatologicamente testado e hipoalergênico). Obtenção de produtos de Alto Valor Agregado.



Experiência Sistema Drone[®] TGF- β 3 para o Consumidor final: produto com alta performance e qualidade que se traduz em saúde e vitalidade para a pele, com benefícios pro-idade perceptíveis ao usuário e com experiência sensorial aprimorada para todas as peles, idades e gêneros.



MECANISMO DE AÇÃO DRONE[®]-TGF- β 3 – REGULANDO A MÁQUINA DO TEMPO

A busca por soluções efetivas para produtos dermocosméticos inevitavelmente se encontram conectadas a manutenção e a transformação dos constituintes da matriz extracelular (uma matriz de sustentação), em especial o tão popular Colágeno. A queda da produção de colágeno é uma das provas que o relógio biológico não para, e também é um dos inimigos da aparência do rosto refém do tempo, levando a perda de tônus e viço da pele. E de maneira quase que inevitável, essa queda se inicia rápido, a partir dos 25 anos, já se tem o início no declínio de sua síntese. Diante deste desafio, de controlar a máquina do tempo das células da pele, a equipe da Glia Innovation, se propôs a desvendar o mecanismo de ação do DRONE[®]-TGF- β 3 a fim de garantir a manutenção e produção eficiente da Matriz extracelular. Desta forma, percebeu-se que ao disparar sua cascata de sinalização, um dos destinos dos sinais ou pistas instrutivas do DRONE[®]-TGF- β 3 é a matriz extracelular, induzindo a síntese e o ajuste fino das fibras de colágeno. DRONE[®]-TGF- β 3 atua em seus receptores do tipo “serine/threonine kinase” culminando com a interação simultânea com receptores estratégicos do tipo integrina, uma manobra para amplificar seus sinais através das células (intracelular), efeito multicamadas, chegando até a matriz extracelular (efeitos extracelulares) [5-7]. A via de sinalização DRONE[®]-TGF- β 3 culmina no recrutamento das vias ERK 1/2 MAPK e Smad, players de eventos relacionados a manutenção da maquinaria celular em condições naturais da pele – homeostase -, que tem seu recrutamento intensificado em condições de dano tecidual, preservando e transformando a síntese de colágeno, garantindo sustentação a pele em qualquer idade. Na Figura 2 observa-se o efeito multicamadas do DRONE[®]-TGF- β 3 e a restauração da matriz extracelular.

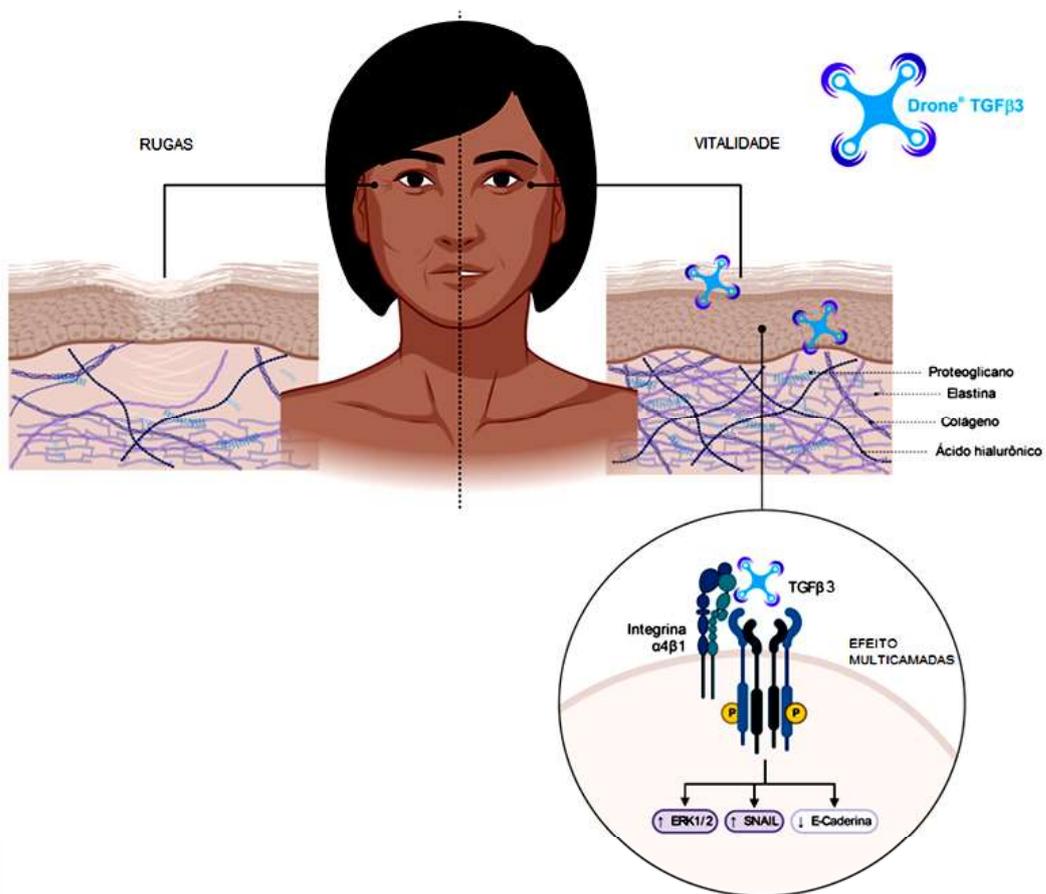


Figura 2: DRONE®-TGF-β3 – interação com seu receptor em queratinócitos na epiderme e fibroblastos na derme, ativando os processos naturais de manutenção da maquinaria celular, bem como ativando o reparo tecidual quando necessário. Em ambos os cenários DRONE®-TGF-β3 induz a produção de colágeno, fortalecendo a matriz extracelular [5]. Figura "Created with BioRender.com".



SISTEMA DRONE[®]-TGF- β 3 é Seguro e Biocompatível

Ensaio de viabilidade celular pela Análise da Redução do MTT, pelo método vermelho neutro e análise morfológica

A equipe da Glia Innovation assume o compromisso de estabelecer segurança, biocompatibilidade e eficácia como os pilares de seus lançamentos. O que se confirma com o lançamento do DRONE[®]-TGF- β 3, que foi submetido a testes *in vitro* de segurança em cultivo de células em sistema 2D, como os tradicionais testes de i) análise da redução do MTT, por detecção dos sais de formazan, teste amplamente utilizado nas áreas de biologia celular e mercado cosmético; ii) o outro ensaio é baseado na captação de vermelho neutro que fornece uma estimativa quantitativa do número de células viáveis em uma cultura celular. É um dos testes de citotoxicidade mais utilizados com muitas aplicações biomédicas e ambientais. Baseia-se na capacidade das células viáveis de incorporar e ligar o corante supravital vermelho neutro em lisossomos [8]. É importante mencionar que em paralelo o acompanhamento da morfologia das células por microscopia óptica é uma garantia visual a mais. Tais testes são indicados no Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos da ANVISA, e são executados em todas as validações de biocompatibilidade da Glia Innovation.

Para os dois ensaios de avaliação de segurança e citotoxicidade *in vitro* do DRONE[®]-TGF- β 3, as células HaCat e HFF-1 ($\approx 4 \times 10^4$ células/poço), derivadas de queratinócitos (epiderme) e fibroblastos (derme) humanos respectivamente, foram cultivadas em placas de 96 poços, e



após 24h, as diferentes linhagens celulares foram tratadas com DRONE®-TGF-β3 (1 a 3%), e incubadas a 37°C, 5% de CO₂ por 24 e 48h. Subsequentemente, a capacidade de redução do MTT e a incorporação do corante vermelho neutro por queratinócitos e fibroblastos de pele humana foram analisadas por método colorimétrico. Nos gráficos representativos do tratamento das células com 1% de DRONE®-TGF-β3 da Figura 3, pode-se observar a segurança do DRONE®-TGF-β3 frente a atividade metabólica e a viabilidade das células cutâneas. Em todas as linhagens celulares testadas com DRONE®-TGF-β3 as células apresentaram atividade metabólica ativa, sem comprometimento da viabilidade celular, confirmando biocompatibilidade.

DRONE® TGF-β3 Mantém o Metabolismo Celular das Células da Pele Ativo e Regulado

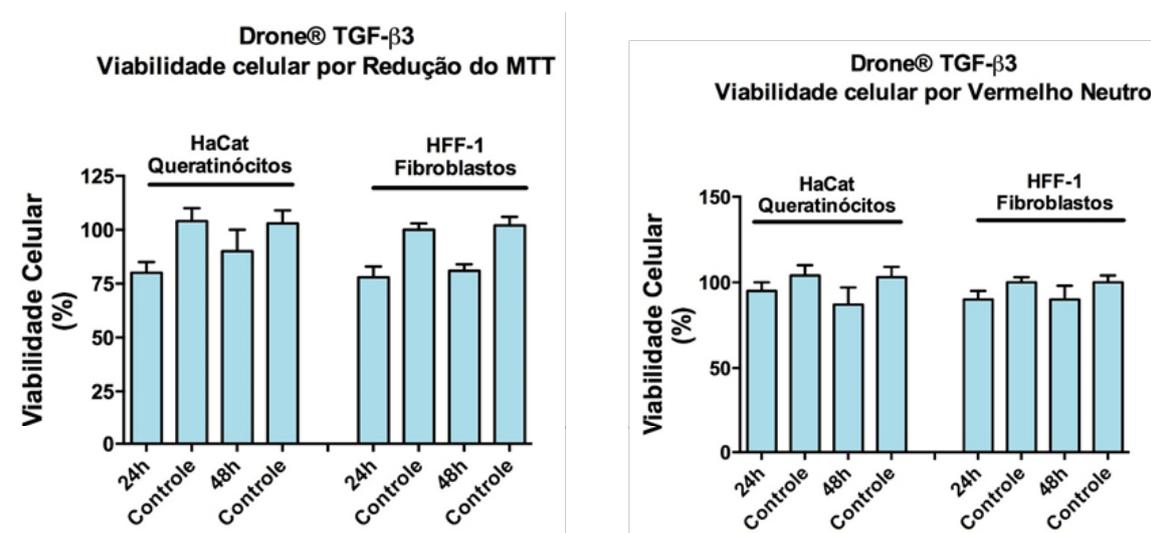


Figura 3: DRONE®-TGF-β3 - Análise da Viabilidade Celular em queratinócitos (HaCat) e fibroblastos (HFF-1) de pele humana por redução do MTT e incorporação do corante vermelho neutro em lisossomos. O tratamento com DRONE®-TGF-β3 (1%) foi realizado separadamente e isoladamente de acordo com as condições de cada tipo celular. As análises foram monitoradas por 24h e 48h, onde o DRONE®-TGF-β3 se mostrou seguro e biocompatível. Para análise de redução do MTT considera-se toxicidade valores abaixo de 70% de viabilidade celular. Experimentos realizados em triplicata. O teste estatístico utilizado t-test (*≤0.001, DRONE®-TGF-β3 24h e 48h versus controle) GraphPad PRISM5.0 (La Jolla, CA).



DRONE® TGF-β3 Induz a produção de Colágeno de maneira eficiente ANÁLISE EM MODELO DE CO-CULTURA ESFEROIDES DE QUERATINÓCITOS (3D) EM FEEDER DE FIBROBLASTOS

DRONE®-TGF-β3 é um mensageiro estratégico neste microambiente intercamadas, e se mostrou efetivo na intensificação da comunicação entre queratinócitos/epiderme e fibroblastos/derme da pele. Para constatar a eficácia e alta performance do DRONE®-TGF-β3, a equipe da Glia Innovation investigou as vias de sinalização envolvidas nos processos ativados na presença do DRONE®-TGF-β3 em modelos tridimensionais (3D) de organização celular [9-13], e os resultados indicam a efetividade do DRONE®-TGF-β3 sobre a indução da produção de colágeno. Nota-se uma produção intensa de colágeno na presença de DRONE®-TGF-β3 (e mix/coat de ácido hialurônico e laminina, onde as células identificam como um precursor da MEC), que induz a ativação de fibroblastos via receptor específico fortalecendo a matriz extracelular (MEC) (Figura 4). Através da dosagem da quantificação de colágeno em sistema de co-cultura celular por método colorimétrico DRONE®-TGF-β3 foi capaz de induzir a produção de colágeno tipo I +2.0 µg a mais que o controle positivo (coat com laminina e ácido hialurônico), que já induziu aumento na produção de colágeno. O que mostra uma efetiva produção de colágeno (±8,3 µg) induzida por DRONE®-TGF-β3



DRONE® TGF-β3 – AJUSTE FINO NA PRODUÇÃO DE COLÁGENO CONEXÃO CELULAR E MATRIZ EXTRACELULAR

Esferoides queratinócitos/epiderme e Feeder Fibroblastos /derme, com DRONE®-TGF-β3

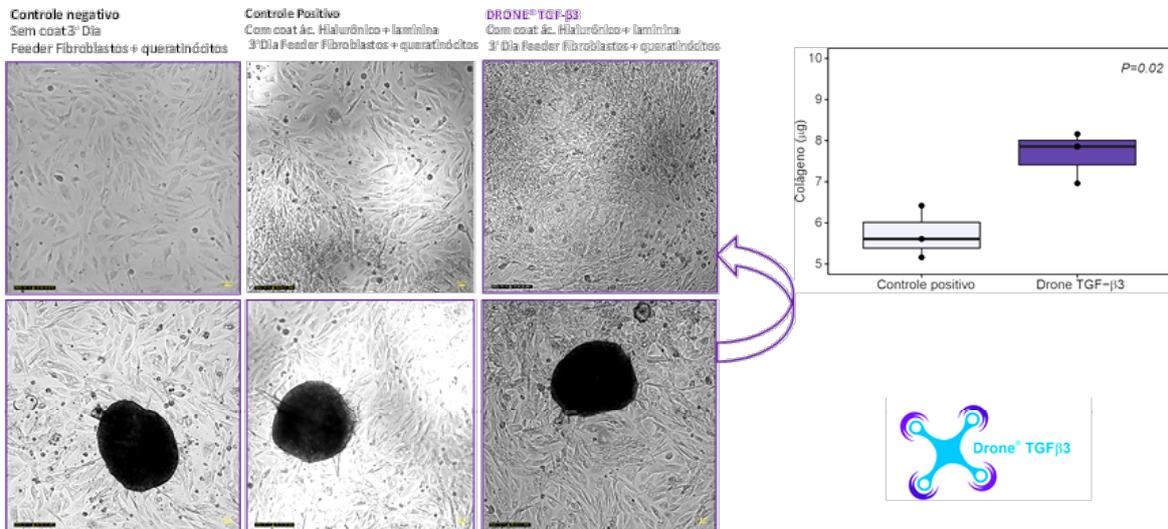


Figura 4: DRONE®-TGF-β3 - Análise da proliferação e renovação celular de fibroblastos (HFF-1) da derme e queratinócitos da epiderme (HaCat) em sistema 3D/esferoide co-cultura, sob o tratamento de 1% de DRONE®-TGF-β3, controle com meio suplementado sem tratamento, com coat de laminina e ácido hialurônico. Formação de esferoides de queratinócitos da pele em sistema de “feeder” (alimentação) com fibroblastos da pele (cama de sustentação e alimentação), cultivo co-cultura 2D e 3D monitorado por 4 dias [9].



SINALIZAÇÃO DE DRONE® TGF-β3 NA MANUTENÇÃO NATURAL DA PELE E NO REPARO TECIDUAL – PERSPECTIVA DA EPIDERME

DRONE® TGF-β3 VERSÃO “RE-FRESH” DE UM CLÁSSICO FATOR DE CRESCIMENTO

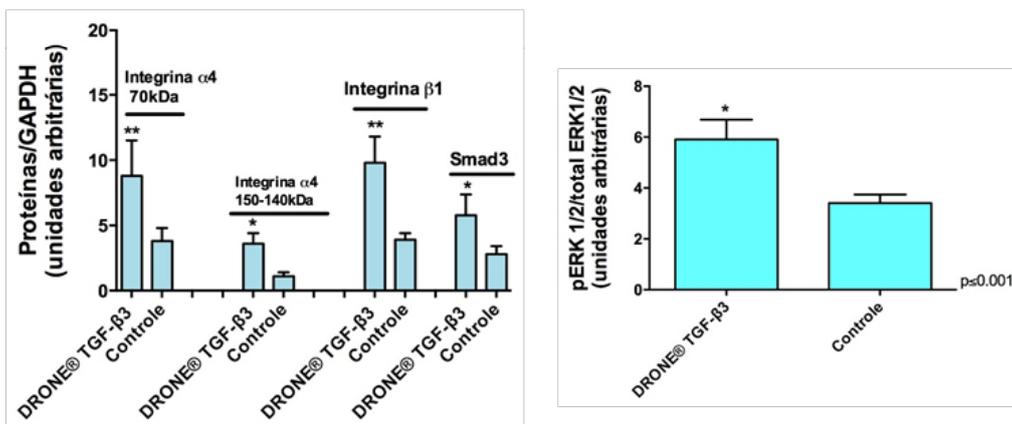
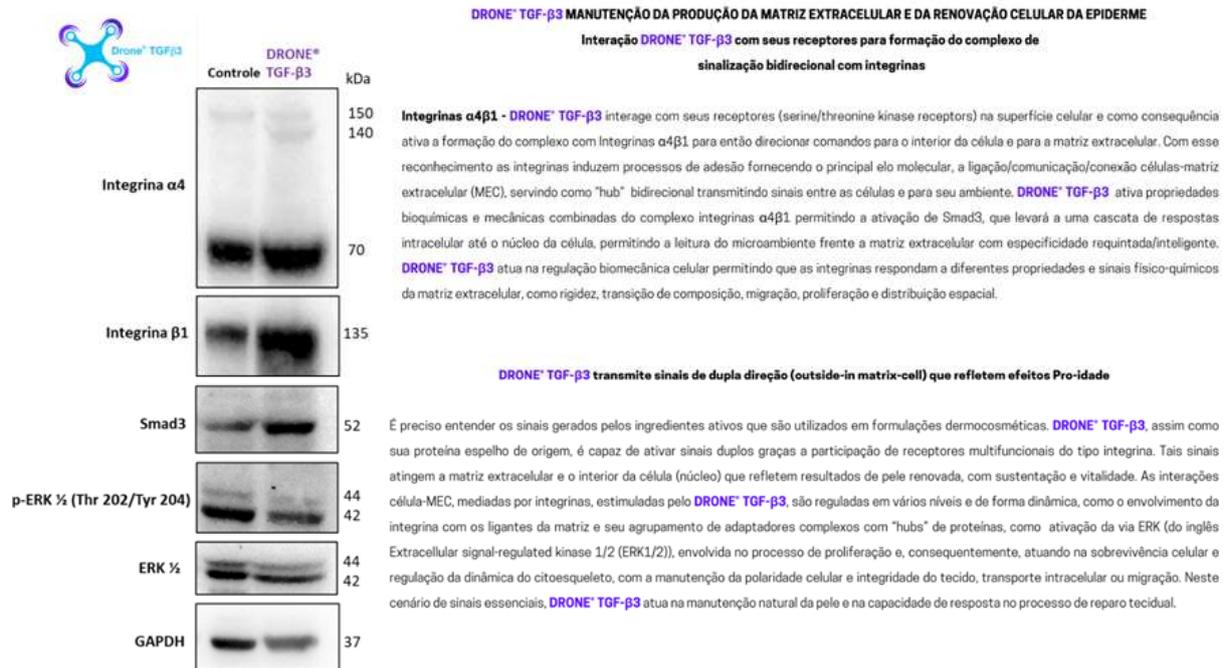


Figura 5: DRONE®-TGF-β3 é efetivo na ativação da cascata de sinalização específica da interação com seu receptor do tipo “serine/threonine kinase”, em uma perspectiva dos queratinócitos da epiderme, essenciais para ativação dos processos de proliferação, migração e renovação celular/re-epitelização. As células HaCat foram expostas ao DRONE®-TGF-β3 (1%) por 48h. Em seguida as células foram lisadas, e os marcadores integrinas (α4β1), Smad3, ERK 1/2 (anticorpos monoclonais) foram avaliados por western blot. GAPDH, foi utilizado como normalizador e controle endógeno. Estatística ANOVA GraphPad. Imagens representativas de três experimentos independentes.



ATIVA O PROCESSO DE RE-EPITELIZAÇÃO DA PELE NO PROCESSO DE REPARO TECIDUAL - PERSPECTIVA DA EPIDERME - PELE COM TÔNUS E VITALIDADE

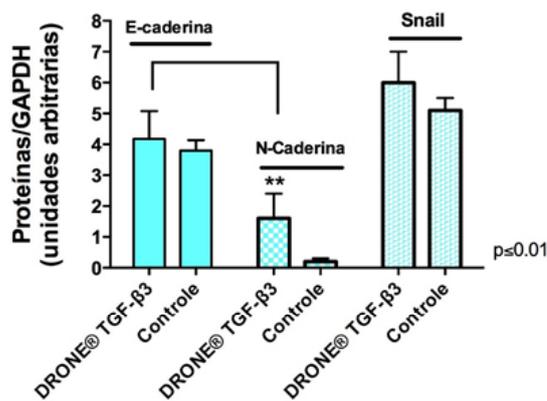
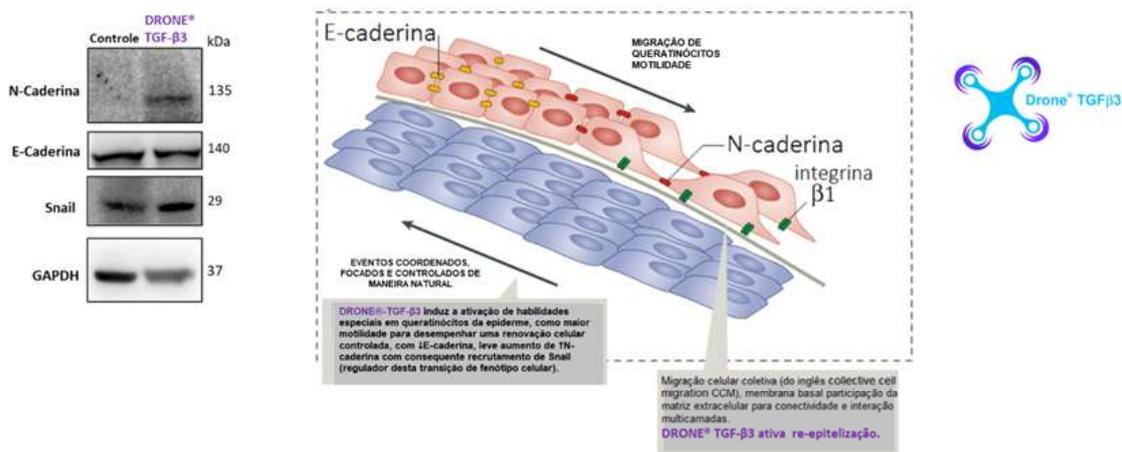


Figura 6: DRONE®-TGF-β3 induz a expressão de N-caderina (proteína expressa em células mesenquimais) e leve redução de E-caderina (marcador fenotípico de células epiteliais) – indução de habilidade especiais como motilidade, essencial para o processo de re-epitelização. Análise em queratinócitos da epiderme (HaCat) (modelo celular de co-cultura). As células HaCat foram expostas ao DRONE®-TGF-β3 (2%, ajuste de concentração para eventos adversos) por 48h. Em seguida as células foram lisadas, e o marcadores E-caderina, N-caderina e Snail (anticorpos monoclonais) foram avaliados por western blot. GAPDH, foi utilizado como normalizador e controle endógeno. Estatística ANOVA GraphPad. Imagens representativas de três experimentos independentes.



Linha DRONE® peptídeos biomiméticos é BioSafe

CMR-free (Carcinogenic-free, Mutagenic-free, Reprotoxic-free)

Síntese de peptídeo finalizada com contra íon de acetato

Purificação: Pureza $\geq 98\%$ em Sistema HPLC

Confirmação de identidade: Sistema HPLC e Análise por Espectrometria de Massas

Além do controle de qualidade da síntese da linha **DRONE® peptídeos biomiméticos**, nossos testes **BioSafe** atestam a segurança em ensaios celulares *in vitro*. Utilizamos marcadores estratégicos para garantir um efeito celular controlado, coordenado e coeso em tempo e espaço (célula alvo). Para tal, utilizamos os marcadores clássicos de índice de proliferação e saúde celular (ciclo celular), as proteínas Ki-67 e p53, respectivamente. A controlada positividade para ki67 e a expressão normal/basal de p53 garantem a segurança no tratamento das células de pele, e células endoteliais vasculares (utilizadas em modelos de angiogênese) como: HaCat (queratinócitos humanos da epiderme), HFF-1 (fibroblastos humanos da derme) e HUVEC (Human Umbilical Vacular Endothelial Cells).

Sobre os marcadores:

p53 é uma proteína reguladora do ciclo celular conhecida como “guardiã do genoma. p53 impede que mutações se perpetuem e sua expressão basal está associada a normalidade. Desta forma, em condições normais e controladas, p53 deve ser detectada por western blot através de uma marcação atenuada/basal (como observamos na figura 5) [14].

Ki67 é uma proteína marcadora de proliferação celular amplamente utilizada em análises de patologia. É um marcador que quando altamente detectado, significa que a proliferação das células está descontrolada. A sua baixa detecção significa que as células estão com o processo de proliferação celular controlado, normalizado e coordenado [15].



Gel Creme Well Aging **Drone TGF-β3**

PRODUTOS	INCI NAME	%
FASE A		
ÁGUA	AQUA	QSP
EDTA	DISODIUM EDTA	0,1
GLICERINA	GLYCERIN	4,0
GOMA XANTANA	XANTHAN GUM	0,4
FARMAL CS 3400	ZEA MAYS STARCH	0,5
FASE B		
TRIGLICERÍDEOS	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	2,0
BHT	BHT	1,0
SQUALANO	SQUALANE	4,0
ÁCIDO ESTEÁRICO	STEATIC ACID	5,0
ÁCIDO PALMÍTICO	PALMITIC ACID	2,0
MEG	GLYCERYL STEARATE	2,5
CRODAFOS	CETEARYL ALCOHOL	2,5
	DICETYL PHOSPHATE	
	CETETH-10 PHOSPHATE	
FASE C		
ARISTOFLEX	AMMONIUM ACRYLOYLDIMETHYLTAURATE/VP COPOLYMER	0,25
FASE D		
HIDROXIDO DE POTÁSSIO	POTASSIUM HYDROXIDE	0,15



FASE E		
DRONE TGFB3	PHOSPHATE BUFFERED SALINE POLOXAMER 407 GLYCERIN OLIGOPEPTIDE-7 PHENOXYETHANOL CAPRYLYL GLYCOL	1,0
DRONE VEGF	PENTYLENE GLYCOL 1,2 HEXANEDIOL SODIUM PHOSPHATE LECITHIN SH-POLYPEPTIDE-9	1,0
DRONE IGF	AQUA PENTYLENE GLYCOL 1,2 HEXANEDIOL SODIUM PHOSPHATE LECITHIN SH-OLIGOPEPTIDE-2	0,5
LACTO B	LACTOBACILLUS FERMENT FILTRATE BUTYLENE GLYCOL GLYCERIN	1,0



OLIGOMINERALS	SACCHAROMYCES/ZINC FERMENT	1,0
	SACCHAROMYCES/COPPER FERMENT	
	SACCHAROMYCES/MAGNESIUM FERMENT	
	SACCHAROMYCES/IRON FERMENT	
	SACCHAROMYCES/SILICON FERMENT	
	LEUCONOSTOC/RADISH ROOT FERMENT FILTRATE	
	ETILHEXILGLICERINA	
ALGISIUM C	PHENOXYETHANOL	1,0
	METHYLSILANOL MANNURONATE	
	SODIUM METHYLPARABEN	
	PROPYLPARABEN	
NANO VITAMINA A	SORBIC ACID	3,0
	RETINYL PALMITATE	
	C12-C20 ACID PEG-8 ESTER	
	POLYSORBATE 80	
	BENZYL ALCOHOL	
	DEHYDROACETIC	
FASE E		
OPTIPHEN	BENZOIC ACID	0,8
	PHENOXYETHANOL	
	CAPRYLYL GLYCOL	



Procedimento

Em um recipiente com agitação mecânica e aquecimento, adicione a fase A e aguarde a completa dispersão dos ativos. Ligue o aquecimento em uma temperatura máxima de 80°C e então adicione os materiais presentes na fase B e aguarde a completa fusão e emulsão dos ativos. Ainda a quente, adicione o polímero da fase C e aguarde a dispersão do insumo. Em seguida, adicione a base presente na fase D e resfrie o produto a uma temperatura de 30°C adicione os ativos presentes na fase E item a item e aguarde a completa dispersão de cada material. Por fim, adicione ao produto o conservante da fase F e caso sinta necessidade, utilize uma fragrância lipo ou hidrossolúvel.

Sérum Facial Well Aging **Drone TGF-β3**

PRODUTOS	INCI NAME	%
FASE A		
ÁGUA	AQUA	QSP
EDTA	DISODIUM EDTA	0,1
NATROSOL	HYDROXYETHYLCELLULOSE	0,3
TRANSCUTOL	ETHOXYDIGLYCOL	3,0
FASE B		
SEPIMAX ZEN	POLYACRYLATE CROSSPOLYMER-6	0,8



FASE C		
DRONE TGFB3	PHOSPHATE BUFFERED SALINE POLOXAMER 407 GLYCERIN OLIGOPEPTIDE-7 PHENOXYETHANOL CAPRYLYL GLYCOL	1,5
VALVANCE TOUCH 210	SILICA	1,5
DRONE EGF	PENTYLENE GLYCOL 1,2-HEXANEDIOL SODIUM PHOSPHATE LECITHIN SH-OLIGOPEPTIDE-1	1,0
DRONE KGF-1	PHOSPHATE BUFFERED SALINE POLOXAMER 407 GLYCERIN SH-OLIGOPEPTIDE-5 CAPRYLYL GLYCOL PHENOXYETHANOL	0,5



DRONE VEGF	PENTYLENE GLYCOL	1,0
	1,2 HEXANEDIOL	
	SODIUM PHOSPHATE	
	LECITHIN	
NANO HYALURONIC ACID	SH-POLYPEPTIDE-9	3,0
	SODIUM HYALURONATE	
	DEHYDROACETIC ACID	
	BENZOIC ACID	
	BENZYL ALCOHOL	
FASE D		
FRAGRÂNCIA HIDROSSOLÚVEL	PARFUM	0,3
FASE F		
OPTIPHEN	PHENOXYETHANOL	0,8
	CAPRYLYL GLYCOL	

Procedimento

Em um sistema de homogeneização de hélice, solubilize o todo o EDTA da fase A na água e disperse o natrosol. Em seguida ligue o aquecimento do sistema em 80°C e aguarde a completa solubilização do polímero. Coloque o sistema para resfriar e adicione lentamente a fase B sob agitação até que se atinja um sêrum na viscosidade desejada. Ao atingir temperaturas inferiores a 30°C, os ativos presentes na fase C podem ser adicionados item a item aguardando a completa dispersão de cada insumo individual. Finalize o produto com a incorporação da fragrância presente na fase D e o conservante da fase E.



Referências

1. Andrade, S.A.; Faria, A.V.S.; Fuhler, G.M.; Peppelenbosch, M.P.; Ferreira-Halder, C.V. Biotech-educated Platelets: beyond tissue regeneration 2.0. in press. 2020.
2. Morikawa, M.; Derynck, R.; Miyazono, K. TGF- and the TGF- Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016, 8, a021873.
3. Murata, H.; Zhou, L.; Ochoa, S.; Hasan, A.; Badiavas, E.; Falanga, V. TGF-3 Stimulates and Regulates Collagen Synthesis Through TGF-1-Dependent and Independent Mechanisms. *J. Investig. Dermatol.* 1997, 108, 258–262.
4. Liarte S, Bernabé-García Á, Nicolás FJ. Role of TGF-β in Skin Chronic Wounds: A Keratinocyte Perspective. *Cells.* 2020 Jan 28;9(2):306. doi: 10.3390/cells9020306.
5. Cordeiro, M.F.; Bhattacharya, S.S.; Schultz, G.S.; Khaw, P.T. TGF-1, -2, and -3 *in vitro*: biphasic effects on Tenon's fibroblast contraction, proliferation, and migration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000, 41, 756–763.
6. Meier K, Nanney LB. Emerging new drugs for scar reduction. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006; 11: 39–47.
7. Andrade, S.S.; Faria, A.S.; Queluz, D.P.; Ferreira-Halder, C. Platelets as a 'natural factory' for growth factor production that sustains normal (and pathological) cell biology, *Biological Chemistry.* 2019, 401, 471–476.
8. Repetto, G., del Peso, A. & Zurita, J. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. *Nat Protoc* 3, 1125–1131 (2008). <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.75>.
9. Bielajew, B.J., Hu, J.C. & Athanasiou, K.A. Collagen: quantification, biomechanics and role of minor subtypes in cartilage. *Nat Rev Mater* 5, 730–747 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41578-020-0213-1>.
10. Sasai, Y. Cytosystems dynamics in self-organization of tissue architecture. *Nature*, 2013, 493:318–326.
11. Laschke, M.W.; Menger, M.D. Life is 3D: Boosting Spheroid Function for Tissue Engineering. *Trends in Biotechnology*, 2016, 35; 2, p.133-144.
12. Sasai, Y. Cytosystems dynamics in self-organization of tissue architecture. *Nature*, 2013, 493:318–326.
13. Bourland, J., Fradette, J. & Auger, F.A. Tissue-engineered 3D melanoma model with blood and lymphatic capillaries for drug development. *Sci Rep* 8, 13191 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31502-6>
14. Lavin, M., Gueven, N. The complexity of p53 stabilization and activation. *Cell Death Differ* 13, 941–950 (2006). <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401925>
15. Uxa, S., Castillo-Binder, P., Kohler, R. et al. Ki-67 gene expression. *Cell Death Differ* 28, 3357–3370 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00823-x>



-  +55 62 9 9202-1036
-  contato@gliai.com.br
-  @gliainnovation
-  /gliainnovation
-  /company/gliainnovation

Av. Maria Elias Lisboa Santos, Qd 05, Lt 10 e 11, Pq. Industrial, Aparecida de
Goiânia, CEP 74.993-530.