



# EXSYNUTRIMENT®

Silanol Via Oral

*Antiaging e Lifting Oral*

Patente Mundial Exsymol

## Índice

	Silanol: Definição .....	04
1	Exsynutriment®: Definição .....	05
2	A Importância do Silício no Organismo .....	06
3	Evolução do Teor de Silício no Organismo durante o Envelhecimento .....	09
3.1	O Envelhecimento da Pele e da Matriz Extracelular .....	10
3.2	O Envelhecimento dos Cabelos .....	12
3.3	Conclusão .....	13
4	Distribuição do Silício no Organismo .....	14
4.1	Distribuição Ubiquitária .....	14
4.2	Peles e Fâneros .....	15
4.3	Distribuição do Silício Ósseo .....	16
5	O Efeito da Carência de Silício Orgânico .....	17
6	O Silício na Alimentação .....	19
7	Estudos Realizados sobre Exsynutriment® .....	25
7.1	Estudos Clínicos .....	25
7.1.1	Estudo Clínico sobre a Ação do Ácido Ortossilícico por Via Oral e Tópica no Tratamento do Envelhecimento Cutâneo e sobre a Fragilidade dos Cabelos e das Unhas .....	25
7.2	Estudos Realizados sobre Exsynutriment® .....	27
7.2.1	Estudo Comparativo <i>ex vivo</i> da Assimilação de Vários Tipos de Silício .....	27
7.2.2	Estudos Comparativos <i>in vivo</i> da Assimilação de Vários Tipos de Silício .....	28
7.3	Justificativa Científica .....	33
7.3.1	Ação do Silício Orgânico contra os Efeitos do Envelhecimento .....	33
7.3.2	Efeito do Silício Orgânico sobre a Alteração da Matriz Extracelular Induzida por Piranose (Estudo Interno Exsymol) .....	34
7.3.3	Efeito do Silício Orgânico na Alteração da Matriz Extracelular Durante o Envelhecimento Cutâneo (Estudo Interno Exsymol) .....	35
7.3.4	Silício Orgânico Biodisponível .....	36
7.3.5	Conclusão .....	36

8	Avaliação Toxicológica .....	37
8.1	Segurança do Silício na Alimentação .....	37
8.1.1	Absorção .....	37
8.1.2	Distribuição - Eliminação .....	37
8.1.3	Dados Bibliográficos sobre a Toxicidade do Silício no Homem .....	37
8.1.4	Aluminossilicatos e Doenças Neurológicas .....	38
8.2	Estudos de Toxicidade Realizados sobre o Produto Exsynutrimen <sup>®</sup> .....	38
8.2.1	Absorção .....	38
8.2.1.1	Toxicocinética após Administração Única por Via Oral .....	38
8.2.1.2	Toxicocinética após Administração Repetida em 28D .....	39
8.2.2	Distribuição - Eliminação .....	39
8.2.2.1	Toxicocinética após Administração Única por Via Oral .....	39
8.2.2.2	Toxicocinética após Administração Repetida 28D .....	39
8.2.3	Toxicologia Celular .....	40
8.2.4	Teste de Toxicologia <i>in vivo</i> sobre Exsynutrimen <sup>®</sup> .....	40
8.2.5	Conclusão .....	42
9	Especificações de Exsynutrimen <sup>®</sup> .....	43
	Referências Bibliográficas .....	44

# EXSYNUTRIMENT®

*Silanol Via Oral*

Ácido Ortosilícico Estabilizado em Colágeno Marinho Hidrolisado

PATENTE EXSYMOL PUBLICAÇÃO Nº2799758  
REGISTRO Nº9913062



- Efeito *Lifting* Oral
- Alta Hidratação Cutânea
- Fortalecedor de Unhas
- Cabelos mais Resistentes e Espessos
- Aumento da Síntese de Colágeno e Elastina
- Manutenção da Elasticidade das Paredes dos Vasos Sanguíneos e do Miocárdio
- Potencializa a Fixação de Cálcio no Tecido Ósseo
- Repõe Silício Orgânico que Diminui com o Envelhecimento

## Silanol: Definição

Silanol é um sinônimo utilizado para designar um Silício Orgânico. O silício mineral é pouco absorvido no estômago e, portanto, de pouco interesse para o uso em humanos e em animais. Desse modo, a opção para tratamento dermocosmético via oral e tópico é o **Silanol**, nomenclatura utilizada para designar substâncias derivadas do silício hidrossolúvel.

A absorção do silício é consideravelmente maior na forma de **Silanol**, como demonstrou um estudo do silício e osteogênese (ALLAIN et al., 1983). Além disso, estudos toxicológicos referiram-se ao derivado hidrossolúvel do silício como seguro, não sendo genotóxico para o uso em seres vivos (ISQUITH et al., 1988; ZONDLO, 2002).

## 1 Exsynutriment®: Definição

Ingrediente alimentar constituído de ácido silícico estabilizado (absorvido) sobre um hidrolisado de colágeno marinho sob a forma de complementos alimentares de Silício Orgânico biodisponível.

**Exsynutriment®** (igualmente chamado ortossilícico, Silício Orgânico) possui estrutura original patenteada, com estudos que comprovam seu efeito. É composto de duas substâncias muito conhecidas: o **ácido ortossilícico** e um **hidrolisado de colágeno marinho**. Estes componentes são normalmente utilizados na alimentação. A inovação é aplicada apenas sobre o modo de associação que permite limitar a polimerização do ácido ortossilícico e torná-lo mais biodisponível.

Em função das propriedades químicas do Silício Orgânico que descreveremos a seguir, a principal dificuldade na concepção de **Exsynutriment®** estava centrada na criação de um ingrediente em pó contendo o ácido ortossilícico sob forma mono ou oligossilícica. Isso tendo a consciência de que qualquer aumento da concentração do ácido ortossilícico poderia provocar a sua policondensação.

Para resolver esta dificuldade técnica, a empresa Exsymol tomou como base uma das principais propriedades das partículas silicosas de fracas dimensões: “Inibição da policondensação, quando estas partículas são cercadas de uma rede de ligações de hidrogênio que as liga às moléculas de polissacarídeos ou de proteínas” (CREACH et al., 1990).

“Foi desenvolvido um método de fabricação original, pelo qual registrou-se uma patente internacional. Este método permitiu que fossem criadas ligações de hidrogênio entre um hidrolisado de colágeno e o ácido ortossilícico em solução. Estas ligações são estáveis e não há polimerização quando da secagem do produto. Por meio desta metodologia é possível assegurar uma biodisponibilidade do Silício Orgânico no organismo.”

*Exsymol S.A.M, Mônaco.*

A busca constante pela beleza gera algumas dúvidas principalmente na escolha de um suplemento alimentar ou nutracêutico. A concepção do **Exsynutriment®** após a sua estabilização, teve como idéia principal oferecer ao organismo humano um ativo que já estivesse presente na estrutura fisiológica humana. Dessa forma foi escolhido um produto **endógeno**, o oligoelemento Silício Orgânico que está presente em vários processos importantes do nosso organismo e, como dito anteriormente, pelo fato dele ser um ativo já presente na estrutura humana, pode-se utilizá-lo sem restrições de tempo e sem efeitos colaterais.

## 2 A Importância do Silício no Organismo

A deficiência de silício no organismo humano pode causar numerosas doenças degenerativas, incluindo o mal de Alzheimer e os processos de envelhecimento dos tecidos. A concentração normal do silício no plasma sanguíneo está entre 5 a 20 micromols (BISSÉ et al., 2005).

O Silício Orgânico desempenha um papel essencial na saúde humana. Esse importante oligoelemento regula o metabolismo de vários tecidos, particularmente dos ossos, das cartilagens e no tecido conjuntivo. Uma de suas principais funções é a síntese de colágeno tipo I e o aumento da expressão da atividade da enzima prolina hidroxilase (REFITT et al., 2003).

Diversas publicações mostram que a diminuição das concentrações de Silício Orgânico está vinculada com o envelhecimento dos tecidos. Carlisle (1982), em um estudo *in vitro*, apontou que houve uma diminuição notável da elasticidade da pele e das paredes arteriais. Outros estudos indicaram que o silício presente na aorta e nas paredes arteriais diminui de maneira significativa com a idade, favorecendo o desenvolvimento da arteriosclerose (MOSER, 2008).

Na pele, o silício desempenha uma importante função na estrutura dérmica por meio das ligações com glicosaminoglicanos e poliuronídicas determinando a sua formação estrutural (Tanaka & Miyazaki, 2000). Além disso, este oligoelemento fundamental desempenha um papel essencial na neutralização de radicais livres, prevenindo as reações de glicação e atuando como mimetizador das ações de fatores de crescimento celular. Outra ação importante do Silício Orgânico na pele está vinculada ao seu poder de manter a água ligada ao ácido hialurônico e às proteoglicanas. Com o envelhecimento, a quantidade de água na derme tende a aumentar e a presença de Silício Orgânico em quantidades ideais permite a ligação dessa água às estruturas dérmicas.

Sobre condrócitos isolados, nota-se um efeito estimulante do Silício Orgânico na síntese do colágeno, sem proliferação celular acrescida, indicando que o lugar da ação do ativo na síntese do colágeno e das hexosaminas é intracelular. Assim, Carlisle (1986) pode demonstrar *in vitro* e *in vivo* que a prolilhidroxilase, resultante da síntese colagênica, atinge a sua atividade máxima apenas na presença de uma concentração suficiente de Silício Orgânico.

Ao lado dos macromelementos (sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo e magnésio), uma segunda categoria foi definida por Arnaud (2001) no capítulo oligoelementos da obra “*Riquezas Nutritivas Aconselhadas para a População Francesa*”, e entre estes elementos (zinco, ferro, manganês...) estava também o papel fundamental do Silício Orgânico para o organismo. Este elemento é considerado, de acordo com o autor, como potencialmente indispensável porque existem provas do seu caráter imprescindível no animal.

A principal contribuição dos trabalhos científicos sobre o silício nestes últimos trinta anos foi a demonstração da implicação deste oligoelemento no crescimento ósseo, na formação das cartilagens, das articulações e de outros tecidos conjuntivos (dos quais faz parte a pele). Pesquisas científicas demonstraram que o silício intervém na síntese do colágeno e dos proteoglicanos bem como nas fases precoces da mineralização óssea. O importante teor de silício destes tecidos está relacionado à interação silício-polissacarídeos, o que faz deste oligoelemento um componente completo dos glicosaminoglicanos e poliuronídeos. Deste modo, torna-se necessária a presença de 330 para 554 $\mu$ g de silício por grama de ácido hialurônico, condroitinos sulfatos, dextranos-sulfatos e sulfato de heparina purificada a partir de cordões umbilicais. (HUGUET C et al., 1991).

Estudos com animais avaliaram o envolvimento do silício no metabolismo ósseo, tanto para animais jovens quanto para modelos animais de osteoporose na pós-menopausa (HOTT et al., 1993; SEABORN e NIELSEN, 1994; JUGDAOHSINGH et al., 2000; SEABORN e NIELSEN, 2002a). No modelo animal para osteoporose, foram usadas ratas ooforectomizadas, sugerindo que um tratamento preventivo com silício orgânico evitaria parcialmente a perda do osso trabecular, diminuindo a reabsorção e aumentando a formação óssea (HOTT et al., 1993).

Em um estudo *in vitro* realizado com culturas de ossos ou cartilagens embrionárias, observou-se um crescimento muito rápido em meio abastecido com silício, quando comparado ao meio pobre. A diferença de velocidade de crescimento é correlacionada ao forte aumento do conteúdo colagênico e também relativo aos polissacarídeos dos proteoglicanos da substância fundamental (CARLISLE, 1986).

Um recente estudo publicado no periódico *J Wound Care* investigou a importância do Silício Orgânico, um micronutriente associado no desenvolvimento dos ossos e dos tecidos. O estudo discute as propriedades do Silício Orgânico, a sua absorção no corpo humano e o seu potencial na atuação em feridas, concluindo a importância deste oligoelemento na cicatrização.

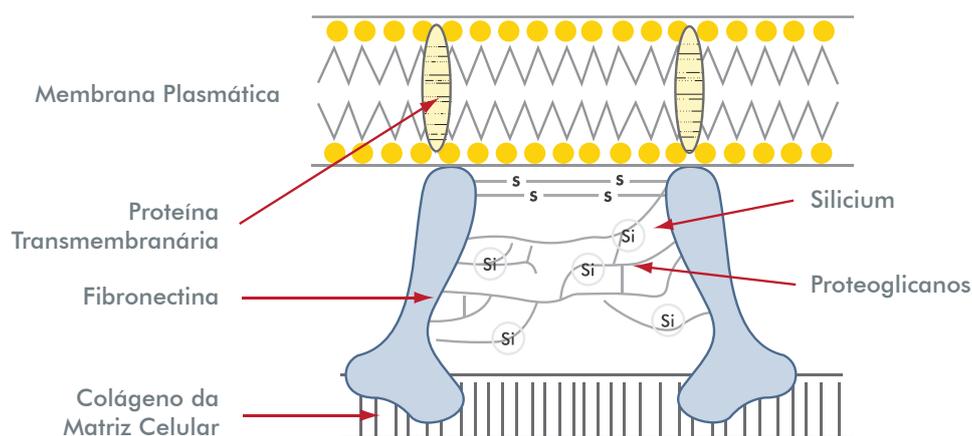
*J Wound Care*. 2007. Oct; 16(9):404-7

Maya (2007) citou o Silício Orgânico como uma medicação intradérmica capaz de estimular a síntese de colágeno.

O Silício Orgânico representa um papel importante nas matrizes orgânicas dos tecidos conjuntivos, desempenhando igualmente um papel na sua estrutura dérmica. Por isso permite unir, por ligações de hidrogênio, diferentes cadeias polissacarídicas e **poliuronídicas** (entre elas ou com proteínas) como pode ser observado na figura a seguir.

### A Importância do Silício Orgânico na Estrutura Dérmica

A imagem evidencia a ação do Silício Orgânico na estrutura dérmica enfatizando sua ligação com moléculas de glicosaminoglicanos e proteoglicanos.



Legenda. Vitaminas e minerais como nutrientes da pele (BERRA et al, 1988).

Gendre, em 1969, publicou um trabalho experimental sobre placas de ateromas em coelhos, afirmando que o silício orgânico possui ação antiesclerosante, atuando como reestruturador do tecido arterial.

Em 1977, Levrier et al. empregaram o salicilato de silanol, ou salicilato de monometiltrissilanol, para tratamento de mastopatias policísticas dolorosas, avaliando o resultado por meio de mamografias. Foi utilizado o silício na forma injetável, oral e localmente, para tratar 347 mulheres. Ambos concluíram que se trata de uma substância útil para diminuir a dor, o tamanho dos nódulos e ajudar na regressão dos macrocistos. Nesse estudo publicado em uma revista não indexada, os autores sugerem que o silanol reestrutura o tecido conjuntivo.

### 3 Evolução do Teor de Silício no Organismo durante o Envelhecimento

Carlisle (1984) afirma que as modificações dos tecidos conjuntivos são importantes com a idade. Durante o desenvolvimento fetal, a quantidade de silício aumenta. Nota-se constantemente durante a vida uma relação entre o teor de silício e o envelhecimento de certos tecidos. A diminuição do teor de silício é particularmente significativa na aorta, em outros vasos arteriais e na pele, quando comparado com outros órgãos em que a diminuição é fraca, ou mesmo nula.

Esta relação está presente em várias espécies incluindo os coelhos, ratos, galinhas e porcos. Por exemplo:

- No coelho entre a 12ª semana e 18-24 meses, nota-se uma diminuição do silício na aorta de 84% e na pele de 83% (CARLISLE, 1984);
- No porco: o silício contido em sua pele quando adulto diminui de 90% em relação à pele de um feto (CARLISLE, 1984);
- Leslie et al. (1962) demonstraram uma diminuição do silício contido na pele de rato idoso: diminuição de 60% entre a 5ª semana e o 30º mês;
- Charnot e Peres (1971) demonstraram por meio de estudo em ratos que a absorção do silício é dependente da idade, do sexo, e da impregnação estrogênica (castração, adrenalectomia, tireoidectomia).

Todos os dados devem correlacionar-se à diminuição do teor de silício nos tecidos habitualmente ricos como a pele, a aorta e os vasos sanguíneos (CARLISLE, 1988).

Diversas publicações apresentam no Homem resultados vinculando o envelhecimento ao silício. Entre estas publicações, pode-se citar:

- Carlisle (1982) afirma que com a idade há uma diminuição notável de silício na pele e nas paredes arteriais;
- Uthus & Seaborn (1996) (Departamento Americano da Agricultura) relatam que no Homem, a biodisponibilidade do silício que provém dos alimentos é fraca e diminui com a idade e a diminuição da impregnação estrogênica;
- Loeper et al. (1966) investigaram que o silício contido na aorta diminui de maneira significativa com a idade, bem como nas paredes arteriais por ocasião do desenvolvimento da arteriosclerose.

Conclui-se que todos os resultados convergem para demonstrar uma diminuição no fornecimento e no teor de silício no organismo do Homem com a idade.

### 3.1 O Envelhecimento da Pele e da Matriz Extracelular

A pele desempenha um papel de grande importância tanto na estética como na saúde. É o espelho do estado de saúde do organismo, possuindo a função de barreira física e imunológica no que diz respeito às agressões externas.

O envelhecimento cutâneo é uma parte do processo de envelhecimento global do organismo no qual a hereditariedade e diversos fatores externos exercem variações às vezes muito grandes entre os indivíduos. Constatam-se uma heterogeneidade muito grande dos sinais cutâneos do envelhecimento.

Os estigmas cutâneos do envelhecimento cronológico são as depressões cutâneas e a palidez esmalecida de uma rede venosa superficial muito aparente. Estas alterações são acompanhadas de perturbações funcionais importantes, atingindo a percepção cutânea, a função imune e a comunicação celular.

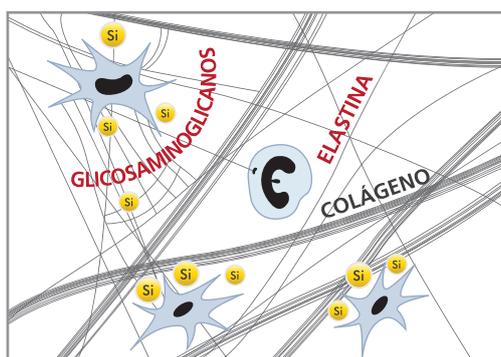
A exposição solar é um dos principais fatores de aceleração do envelhecimento cutâneo, sendo caracterizado essencialmente por rugas e pela elastose. As outras manifestações são: pigmentação cutânea, secreção sebácea, a microvascularização e o relevo cutâneo quando a pele perde a sua textura ao toque. Estas manifestações variam de acordo com os indivíduos, o grau de dano actínico, a topografia corporal e fototipo cutâneo.

O envelhecimento cutâneo resulta de uma sucessão de círculos viciosos onde se misturam fenômenos geneticamente programados e fenômenos repetitivos como o estresse oxidativo, a glicação protéica e a deterioração da matriz extracelular.

Os tecidos conjuntivos, dentre os quais a derme, são caracterizados pela presença de uma matriz extracelular importante, constituída principalmente de proteoglicanos e glicosaminoglicanos, de fibras de colágeno e elastina, e de glicoproteínas de estrutura. Estes constituintes organizam-se de forma precisa para formar uma rede tridimensional (organização supramolecular), que confere suas propriedades mecânicas a este tecido, mas que intervém também na regulação da sua atividade metabólica (AUMAILLEY, 1994).

Certas macromoléculas constitutivas da matriz extracelular são estreitamente associadas às células da derme e lhes permitem “controlar” a composição do seu ambiente. A atividade metabólica das células dérmicas (e notavelmente a sua atividade de síntese) é modulada pelas suas interações com a matriz extracelular. Além disso, alguns proteoglicanos fixam fatores de crescimento (TGF $\beta$ , FGF), constituindo assim uma reserva extracelular de fatores liberados por degradação parcial dos proteoglicanos. A matriz extracelular participa ativamente na atividade metabólica da derme.

### Representação Esquemática do Tecido Conjuntivo Cutâneo



Legenda. A imagem ilustra como certas macromoléculas do tecido conjuntivo, como glicosaminoglicanos, elastina e colágeno, estão distribuídas.

Uma desorganização do tecido conjuntivo, acompanhado de uma perturbação da comunicação entre as células e a matriz extracelular, tem assim, por consequência, um metabolismo celular anormal, onde certos mecanismos de regulação desapareceram.

O processo de envelhecimento refere-se igualmente ao componente celular do tecido conjuntivo (alterações das enzimas celulares, do DNA e das membranas) e aos constituintes da membrana extracelular. A degradação dos proteoglicanos, dos glicosaminoglicanos (GAGs) da substância fundamental, da reticulação das fibras de elastina que conduzem à perda da elasticidade da pele, “consequência mecânica” do envelhecimento e o acúmulo de alterações idade-dependentes, são particularmente sensíveis para os constituintes fibrosos, cuja taxa de renovação é fraca, onde ocorre uma perturbação na organização da matriz extracelular e desempenha um papel importante na metabolização do envelhecimento.

O tecido conjuntivo decadente é caracterizado por um desequilíbrio metabólico, uma perda da “homeostase” tecidual, que se traduz nomeadamente por um rendimento energético reduzido a uma perda da capacidade de adaptação.

Para evitar o envelhecimento da pele é essencial procurar opor-se às alterações da matriz extracelular, sendo que é exatamente sobre o tecido conjuntivo que o Silício Orgânico conseguirá agir como *antiaging*, prevenindo o envelhecimento cutâneo e estimulando a síntese de colágeno.

## 3.2 O Envelhecimento dos Cabelos

O cabelo está sujeito, como todo órgão vivo, a um ambiente externo e interno que podem variar e influenciar o seu estado fisiológico. Em um desequilíbrio capilar o cabelo se torna opaco, frágil e quebradiço provocando uma dificuldade para ser penteado. O cabelo possui, sobretudo, um papel de proteção física da pele, mas igualmente um papel estético e simbólico, o que justifica plenamente os cuidados que se pode proporcionar-lhe para manter um estado fisiológico normal e saudável.

### Fisiologia do Cabelo

O folículo pilo-sebáceo ou folículo piloso é uma invaginação da epiderme na derme. Graças à interação destes dois tecidos, o folículo segrega um produto específico: o cabelo.

Estrutura do folículo pilo-sebáceo:

**Bulbo:** raiz do cabelo constituído da matriz capilar e da papila dérmica.

- A matriz capilar, de origem epidérmica, é uma zona de multiplicação intensa e de diferenciação dos queratinócitos;
- A papila dérmica é uma cavidade escavada na matriz dérmica na qual penetra o tecido conjuntivo; isto dá ao bulbo o seu aspecto característico. Muito ricamente vascularizada esta papila assegura a nutrição da matriz.

**Estrelas foliculares:** formadas por várias camadas de células concêntricas.

- Haste capilar ou cabelo como tal;
- Glândula sebácea;
- Músculo eretor: retifica o cabelo.

### Envelhecimento dos Cabelos

Além dos estados patológicos, diferentes fatores podem alterar o ciclo piloso. Com a idade, a atividade da papila é reduzida e os cabelos crescem menos. A velocidade de crescimento dos cabelos é diminuída e os que caem não são mais substituídos tão rapidamente.

A rigidificação das fibras de colágeno que cercam a raiz dos cabelos seria um fator essencial na alopecia. Flexível originalmente, o colágeno pode, quando é adulto e sob o efeito de diversos estresses ou degradações oxidativas, tornar-se rígido. Esta rigidificação provoca a rejeição prematura do cabelo para o exterior. Então é substituído por outro, mais fino, que não pode implantar-se corretamente na derme porque o colágeno rígido o impede.

### **Papel do Silício Sobre os Cabelos**

O efeito benéfico do Silício Orgânico por via oral sobre o cabelo foi demonstrado durante um estudo clínico efetuado na Finlândia em 50 pacientes por um período de 90 dias. Neste estudo observou-se uma melhora significativa em 47 pacientes no que diz respeito à densidade e elasticidade cutânea, com redução evidente das linhas de expressão e queda capilar, além do fortalecimento das unhas (LASSUS, 1993).

### **3.3 Conclusão**

Embora o silício seja o segundo elemento mais presente na terra, sua atividade biológica era pouco conhecida e pouco explorada. Desde então, estudos demonstraram a presença deste elemento no organismo dos animais e do homem com um tropismo específico para os tecidos conjuntivos e um papel na estrutura e sobre a matriz orgânica destes tecidos. Publicações recentes que provêm de organismos oficiais Arnaud (2001) (AFSSA) e Uthus & Seaborn (1996) (Departamento Americano da Agricultura) reportam por um lado que a absorção do silício que advém dos alimentos é fraca (o que foi confirmado) e que esta absorção diminui com a idade e a redução da atividade estrogênica.

Todos estes elementos reforçaram a nossa idéia de que um defeito de fornecimento de silício biodisponível pode aparecer no Homem, em especial com a idade, que pode provocar diversas patologias incluindo o fenômeno de envelhecimento.

Segundo Pennington (FDA) 1991, o animal com um déficit de fornecimento de silício biodisponível que pode ser vinculado a severas patologias (arteriosclerose, osteoartrite, hipertensão e processos de envelhecimento). E como descrito por Carlisle (1982) quando confirmada aterosclerose o teor de silício diminui.

A diminuição de fornecimento de Silício Orgânico com a idade e o seu papel incontestável sobre a manutenção das estruturas cutâneas tem sido estabelecidos. Sendo assim, a empresa fabricante de **Exsynutrimet®**, Exsymol, se propôs a investigar a ação deste ativo na proteção da pele contra os efeitos do envelhecimento.

## 4 Distribuição do Silício no Organismo

O fornecimento normal de silício no organismo começa a partir da vida fetal, via placenta. Todos os tecidos fetais do homem contêm silício, sendo os mais ricos o cérebro, os músculos e o baço. Após o nascimento, esta ordem altera-se porque diversos órgãos tornam-se funcionais (HUGUET C et al.,1991). O silício está presente no corpo humano desde a fase fetal reduzindo drasticamente com o avançar da idade, mais notavelmente após os 30 anos quando a absorção intestinal deste mineral se torna precária, sendo essa a base para uma reposição eficiente na idade adulta. No corpo humano, o silício está presente em altas concentrações (7g), maiores que o ferro (Fe) e o cobre (Cu), potencializando a ação do zinco (Zn) e do cobre (Cu) permitindo a fixação do cálcio (Ca) (MOSEY, 2008).

Há correlação entre os dados assinalados em animais quanto à difusão do silício bem como aos órgãos alvos. No sangue e nos líquidos extravasculares, o silício está fisiologicamente presente sob forma hidratada de ácido ortossilícico, não dissociado do pH do organismo. Em quase totalidade (>98%) sob forma livre e não ligado às proteínas, o silício dos líquidos biológicos é facilmente difuso. Nota-se uma distribuição igual no sangue entre o plasma e os eritrócitos à razão de 265µg/l.

A taxa de silício na corrente sanguínea aumenta após administração de derivados de silício, confirmando a possibilidade de uma absorção. No Homem e nos animais superiores, a principal via de eliminação do silício é a via renal com uma desobstrução no Homem de 90ml/min e uma excreção fracionária de aproximadamente 90%. A reabsorção do silício filtrado é mínima (HUGUET C et al.,1991).

O Silício Orgânico está presente na pele, cabelos, unhas, cartilagens, tendões, ossos, vasos sanguíneos, válvulas cardíacas e outros.

### 4.1 Distribuição Ubiquitária

Adler A et al. (1986) estudaram em ratos a distribuição e a excreção de ácido ortossilícico marcado com silício 31. O produto foi administrado por via intracardíaca. Os resultados obtidos confirmaram, por um lado que o ácido ortossilícico não está vinculado às proteínas no sangue, e por outro lado que ele é facilmente e rapidamente eliminado por via renal: 77% de eliminação urinária em 4h.

O ácido ortosilícico apresenta-se de maneira variável em numerosos órgãos. Concentra-se antes de tudo no fígado, nos pulmões e nos rins. Concentrações mais fracas foram encontradas também nos ossos, na pele, no baço e nos músculos. Nestes órgãos após 4h, a concentração é próxima da do soro. Além disso, após 4h, o silício quase desapareceu do cérebro.

Segundo Carlisle E.M (1988), os tecidos conjuntivos como a aorta, a traquéia, os tendões e a pele são excepcionalmente ricos em silício nas numerosas espécies animais. No rato, por exemplo, a aorta, a traquéia e os tendões são cinco vezes mais ricos em silício do que o fígado, o coração e o músculo.

## 4.2 Peles e Fâneros

A pele, as mucosas e o tecido conjuntivo são os tecidos mais ricos em silício.

Fregert (1959) estudou as estruturas cutâneas humanas e quantificou o silício em diversos níveis da pele, dos cabelos e unhas.

<b>Tecidos</b>	<b>µg de Silício/g de Tecido Seco</b>
Epiderme Abdominal	106
Derme com Fraca Pilosidade	19
Derme com Forte Pilosidade	25
Derme Plantar	13
Pele Inteira	23 (M)* 18 (H)
Unhas	56
Cabelos	90

\*M - Mulheres / H - Homens

A partir dos seus resultados, Fregert (1959) sugeriu que teores elevados de silício poderiam contribuir para a solidez e à grande resistência dos tecidos queratinizados, e desempenhar um papel como barreira da absorção. Com efeito, demonstrou igualmente que, quando há queratinização incompleta como em psoríases ou na dermatose esfoliativa, o teor de silício é fraco enquanto que no processo de hiperqueratinização, o teor de silício é muito elevado.

### 4.3 Distribuição do Silício Ósseo

O silício ósseo é localizado em grande parte na borda osteóide do osso em formação. Constatou-se indo do exterior para o interior do osso, que o teor de silício diminui conforme a relação Ca/P do tecido aproxima-se da hidroxiapatite e que o depósito de cálcio sobre a trama colagênica é grande. No osso adulto, o silício é quase indetectável (CARLISLE, 1986).

O silício está presente no osso somente durante a primeira etapa da vida. A ação do silício durante a osteogênese refere-se a esse período, ou seja, o silício não terá ligação prolongada com a osteogênese.

O estudo publicado no periódico *Biol Trace Element*, investigou o efeito do silício sobre a coluna vertebral dissecada de camundongos após o nascimento. Neste estudo foi administrado silício por via oral em camundongos, por um período de quatro e oito semanas. O silício apresentou o menor nível no início do tratamento ( $20\mu\text{g/g}$ ), onde sua concentração permaneceu inalterada após quatro semanas e em seguida, aumentou duas vezes mais para os camundongos de oito semanas. Este aumento é dependente da relação de Si/Ca, sendo que esta proporção aumentou três vezes mais em relação ao do controle (cinco semanas após o nascimento). Os resultados apoiaram a proposta de que o silício é essencial para o crescimento da espinha dorsal em camundongos.

*Biol Trace Elem Res. 2006 Dec;113(3):297-316*

Recente estudo publicado no *Bone* (2008) teve como objetivo replicar os estudos e as descobertas relacionadas a leves alterações no metabolismo ósseo, sem quaisquer efeitos adversos para a saúde. O estudo replicado de 1970 investigou a deficiência de silício em animais, relatando o crescimento atrofiado e profundo defeito nos ossos e outros tecidos conectivos.

*Bone. 2008 Sep;43(3):596-606. Epub 2008 May 2.*

No estudo sobre os compósitos vertebral, observou-se que o silício foi encontrado apresentando a relação direta com a altura da coluna vertebral. O elemento silício/Ca foi detectado em razões diferentes na vértebra lombar e na vértebra cervical. O estudo sugere que o silício é compatível com a biocinética da coluna vertebral, ou seja, diretamente ligado à estrutura óssea de cálcio.

*Biol Trace Elem Res. 2003 Nov;95(2):113-21.*

## 5. O Efeito da Carência de Silício Orgânico

Estudos demonstraram que um déficit de silício é incompatível com um desenvolvimento normal dos frangos e que esta anomalia pode ser corrigida por um suplemento de silício (CARLISLE, 1972). No frango com carência de silício, o fornecimento de silício aumenta de maneira significativa quando adicionado em sua alimentação e o depósito mineral sobre a trama osteoide concentra-se paralelamente ao cálcio nas mitocôndrias dos osteoblastos. O silício está envolvido nas primeiras etapas de cristalização que conduzem à mineralização do osso jovem.

Schwartz & Milne (1972) demonstraram igualmente que um déficit de silício provoca no rato, uma redução do crescimento com anomalias no esqueleto e nos tecidos conjuntivos, reversíveis após suplemento. Às anomalias de um crânio curto e aplainado, à diminuição dos ossos longos com perda de flexibilidade, acrescentam-se um empalidecimento da pele e das mucosas, ausência de carúncula e crista no frango e uma pigmentação anômala dos incisivos no rato.

Na introdução do seu artigo *“Silicon in foods and diets”*, Pennington (1991), membro da divisão de nutrição pertencente à *Food and Drug Administration* Americana, determina que, embora no Homem, nenhum estado de carência de silício tenha sido identificado, pode-se supor um único déficit do fornecimento de silício vinculado a severas patologias (arteriosclerose, osteoartrite, hipertensão e processos de envelhecimento).

Como descrito por Pennington (1991), uma carência de silício nunca foi demonstrada no Homem, porque é experimentalmente e eticamente impossível. A alimentação e a água potável contêm silício mais ou menos biodisponível. No entanto, este fornecimento é variável, porque o teor de silício nos alimentos possui uma predominância para certos alimentos de origem vegetal. Em função dos regimes alimentares, a disparidade de quantidade fornecida de silício será muito importante. Além do mais, com a idade, os regimes alimentares evoluem.

O silício em especial está contido nos cereais. No entanto, estes produtos são consumidos cada vez menos com a idade. O regime alimentar médio tende a apresentar um déficit da quantidade fornecida de silício. A isto é igualmente necessário acrescentar uma diminuição da absorção digestiva do silício com a idade.

Dentre os efeitos apresentados por Pennington (1991), de um déficit da quantidade fornecida de silício, estão particularmente ligados ao processo de envelhecimento dos tecidos conjuntivos em órgãos alvos, a pele e os fâneros. A consagrada empresa Exsymol, com eficiência, e especializada há mais de trinta anos no desenvolvimento e na comercialização de derivados do Silício Orgânico como princípio ativo para cosmético, pesquisou, durante estes anos a atividade de proteção deste oligoelemento contra os efeitos do envelhecimento da pele, cabelos e unhas.

O desenvolvimento de **Exsynutrimen<sup>®</sup>** tem a intenção de ser, portanto, um complemento “alimentar” junto à nossa gama de ativos cosméticos.

## 6. O Silício na Alimentação

O fornecimento de Silício Orgânico pela alimentação varia em função da proporção entre alimento de origem animal (com fraco teor de silício) e alimento de origem vegetal (mais forte teor de silício para certos vegetais) considerando o regime alimentar de cada país.

O fornecimento de silício pelos alimentos são compreendidos entre 21 e 46mg/dia nos Estados Unidos (PENNINGTON, 1990), próximo de 41mg/d no Japão e 31mg/d na Inglaterra (CREAC' H P & ADRIAN J, 1990).

Pennington (1990) descreve de maneira muito exaustiva o conjunto dos dados relativos aos teores de silício nos alimentos. Dentre os alimentos ricos em silício, pode-se notar no quadro a seguir.

### Alimentos Ricos em Silício

Flocos de Aveia com Casca	1160mg/100g
Casca de Arroz	11032mg/100g
Pó de Curry	1629mg/100g
Soja	1545mg/100g

## Teor de Silício

Cerveja	<p>Os valores referenciados nas bibliografias:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 2mg/100g para (SRIPANYAKORN,2004)</li><li>• Em solução quase saturada, ou seja 120mg/100g para (HUGUET C &amp; AL,1991)</li><li>• 3 a 6 mg/100g para (PENNINGTON, 1990)</li></ul>
---------	--

Existe uma grande variedade relativa às quantidades de silício contido nos alimentos. Poucos deles contêm silício, mas em contrapartida, como vimos previamente, estes poucos alimentos podem ser muito ricos. Conseqüentemente, em função da diversidade dos regimes alimentares, há variações muito fortes no fornecimento de silício na população (JUGDAOHSINGH R et al., 2002).

O silício alimentar pode ter procedência de aditivos de origem sintética. Os mais utilizados são os aditivos anti-aglomerantes ou *anti-caking* que facilitam o escoamento das matérias pulveréas (CREAC' H P & ADRIAN J, 1990).

O dióxido de silício, silicato de cálcio, silicato e o trisilicato de magnésio, talco, silicato alumino-sódico, silicato alumino-potássico, silicato alumino-cálcico e o silicato de alumínio podem ser introduzidos *quantum satis* tanto nos complementos alimentares como nos antiaglomerantes e **não são absorvidos pelo organismo** (MAURAS, 1983).

Em 1997, Calomme et al. realizaram um estudo em que aumentaram a ingestão alimentar diária de silício em 5% em bezerros, durante 24 semanas. Relataram um conteúdo significativamente maior de hidroxiprolina na derme desses animais, em comparação com o grupo de controle, e uma relação estatisticamente significativa entre o nível sérico de silício e o conteúdo de hidroxiprolina nas cartilagens.

## Estudo da absorção digestiva do Silício Orgânico após a administração de uma dose única na forma de monometilsilanetriol salicilato

### Resumo

A absorção digestiva do Silício Orgânico foi estudada após a administração de monometilsilanetriol salicilato em 13 voluntários masculinos de 22 a 26 anos. O produto foi administrado na dose de 1 a 2 ampolas, 5,5mg e 11,00mg de silício por via oral e intravenosa. O silício sanguíneo e urinário foi medido por espectrometria de emissão do plasma.

A absorção digestiva é evidenciada por elevação significativa do Silício Orgânico no sangue que tem um pico máximo depois de 30 minutos e pelo aumento de excreção urinária 3 horas depois da administração. A biodisponibilidade do Silício Orgânico depois da administração via oral foi calculada pela área inferior da curva do plasma sanguíneo e eliminação urinária, sendo superior a 70%. Comparativamente, a biodisponibilidade do Silício Inorgânico testado na forma de dióxido de silício é aproximadamente de 1%.

### Conclusão

A análise farmacocinética dos resultados obtidos mostram que a administração de Silício Orgânico sobre a forma de monometilsilanetriol salicilato é rapidamente absorvida pela via intestinal com uma biodisponibilidade de 70 a 80% quando comparado com a biodisponibilidade do silício administrado na forma de complexos metálicos (dióxido de silício) ou quelatos tendo uma absorção intestinal de 1%.

*Referência: Mauras Y et al. Etude de l'absorption digestive du silicium apres administration unique chez l'homme sous forme de salicylate de méthyl silane triol. Therapie 1983 ; 38 : 171 - 174*

E. UTHUS (Membro do Departamento da Agricultura Americana) afirma que as quantidades de silício biodisponíveis necessárias para cobrir as necessidades do adulto são compreendidas entre 2 e 5mg/d. Este número é determinado por extrapolação dos dados obtidos com o rato. As necessidades deveriam, por conseguinte, estar cobertas pela alimentação. Entretanto, o autor informa que o silício encontrado na maior parte dos regimes alimentares é absorvido apenas ligeiramente porque se encontra sob a forma de silicato ou mesmo de sílica, sendo que estes não possuem atividade biológica (UTHUS & SEABORN,1996).

Devido à fraca biodisponibilidade destas formas de silício, há um desvio importante entre a quantidade de silício ingerido e a quantidade de silício que passa realmente na circulação sistêmica. No entanto, a empresa Exsymol verificou esta informação a partir de estudos comparativos entre diferentes tipos de silício e o nosso produto **Exsynutriment®**.

Em conclusão o teor de silício nos alimentos é muito variável com uma predominância para certos alimentos de origem vegetal. Em função dos regimes alimentares, a desigualdade da contribuição do silício será assim, muito importante. Além desta variação, é necessário igualmente estar ciente da fraca biodisponibilidade do silício presente nos alimentos e da sua menor absorção em função da idade.

Levando em conta estes parâmetros (variabilidade da quantidade presente e fraca biodisponibilidade), a quantidade necessária de silício biodisponível, considerada entre 2 e 5mg por dia, pode, portanto, não ser atingida. Assim, um suplemento de silício mais biodisponível sob a forma de complemento alimentar é de grande interesse nutricional.

A tomada de consciência das interações entre o envelhecimento e a nutrição, se dá há mais de vinte anos. O envelhecimento, mesmo normal, é seguido por um conjunto de modificações como a alteração do gosto e do odor. Uma pior gestão dos estoques energéticos e da utilização dos alimentos aumenta o risco de déficit nutricional. Assim, a nutrição pode influenciar favoravelmente o envelhecimento natural, melhorar a qualidade de vida e reduzir a incidência de certas patologias ligadas à idade. Os estudos epidemiológicos mostram assim que as pessoas idosas têm tanto mais possibilidades de envelhecer com boa saúde quanto o seu estatuto nutricional seja satisfatório (FERRY & ALIX, 2002).

Vários autores destacaram que durante a vida do Homem há uma diminuição notável do teor de silício nos tecidos conjuntivos habitualmente ricos: pele, aorta e em especial nos vasos sanguíneos.

Três elementos principais contribuem para esta redução:

- Diminuição progressiva do consumo alimentar. Trata-se de uma característica do sujeito em estado de envelhecimento. É associada entre outras modificações do gosto e à regulação do apetite;
- Modificação do regime alimentar, as fontes principais de silício na alimentação são majoritariamente os vegetais e em especial os cereais. Um menor consumo deste tipo de alimentos é observado nos idosos;
- Paralelamente, uma redução com a idade da biodisponibilidade do silício foi observada. (UTHUS & SEABORN, 1996).

Como vimos previamente, o silício está envolvido na elaboração da cartilagem, das articulações e de outros tecidos conjuntivos participando na síntese do colágeno e dos proteoglicanos. Os desaparecimentos destes elementos nestes tecidos aceleram assim o seu envelhecimento.

Paralelamente, nota-se nas pessoas idosas com desnutrição protéico-energética, as fraturas ligadas à osteoporose são exemplos frequentes, e particularmente preocupantes em termos de saúde pública (FERRY & ALIX, 2002).

A empresa Exsymol propôs fabricar um ingrediente alimentar rico em Silício Orgânico e proteínas, desprovido de toxicidade, que constitui um fornecimento protéico complementar e permite compensar a diminuição observada com a idade no fornecimento do silício.

*Exsymol S.A.M, Mônaco*

Os artigos mostraram como a forma orgânica ou hidrossolúvel do silício é bem absorvida (CHANALET et al., 1995; JUGDAOHSINGH et al., 2002; SRIPPANYAKORN et al., 2004; IZU et al., 2006) independente de ser administrada como suplemento oral, tópico conjuntival ou por meio do aumento de duas vezes da ingestão alimentar diária de tal elemento. A absorção do silício (na forma de suplemento ou o retirado da dieta rica em grãos, cereais e até cerveja) ocorre por meio de hidrólise no trato gastrointestinal. Após a ingestão de silício hidrossolúvel, a concentração sérica de silício permanece alta por até 6 horas, tendo pico no período de 100 a 120 minutos (JUGDAOHSINGH et al., 2002). Seja administrado como suplemento, seja absorvido na dieta, ou seja aplicado na conjuntiva ocular, é preferencialmente excretado pelos rins.

Após instilação de colírio com silício, detectou-se 40% de excreção renal da quantidade de silício aplicada. Nesse mesmo estudo, os autores concluíram que o silício aplicado como colírio mostra atividade máxima num período de 6 a 12 horas e que se difunde progressivamente da conjuntiva para a córnea, para a íris, para a retina, para o corpo vítreo e, por fim, para o humor aquoso, num processo de difusão passiva (CHANALET et al., 1995).

Segundo Jugdaohsingh et al. (2002), o maior período de excreção do Silício Orgânico ocorre em até 6 horas após sua ingestão e apresenta média de excreção na urina de 40,9 +- 36,3% (essa variação dependeria da fonte de ingestão). Porém no período de 6 a 9 horas ainda há pequena porcentagem de excreção renal. A excreção renal total de silício variaria de 49 +- 34% da concentração ingerida.

Sobre a metabolização do silício, homens absorvem mais tal mineral na alimentação que mulheres (absorção aumentada em 20 a 34%) e a absorção de silício na dieta diminui com a idade, na taxa de 0,1mg a cada ano de vida (JUGDAOHSINGH et al., 2002).

Também parece importante salientar que, aparentemente, o aumento na concentração sérica de silício após suplementação diária não é tão significativo até quatro semanas de ingestão. A dosagem da concentração sérica de silício após oito semanas de suplementação é duas vezes maior que a dosagem com quatro semanas (IZU et al., 2006).

Após suplementação oral de silício, o aumento de sua concentração já foi demonstrado em tecidos como osso, tendão, aorta, fígado e rins. Não há uma dosagem mínima recomendada de ingestão diária de silício, porém, estabeleceu-se uma sugestão de ingestão diária de 10 a 25mg de silício, baseada na taxa de excreção urinária do silício no homem, em 24 horas (JUGDAOHSINGH et al., 2002).

## 7 Estudos Realizados sobre Exsynutriment®

### 7.1 Estudos Clínicos

#### 7.1.1 Estudo Clínico sobre a Ação do Ácido Ortosilícico por Via Oral e Tópica no Tratamento do Envelhecimento Cutâneo e sobre a Fragilidade dos Cabelos e das Unhas

Lassus (1993) efetuou um estudo clínico sobre a ação do ácido ortosilícico por via oral e tópica no tratamento do envelhecimento cutâneo e sobre a fragilidade dos cabelos e das unhas.

##### Protocolo

Estudos em 50 mulheres, apresentando sinais de envelhecimento cutâneo, e com cabelos frágeis e finos, e/ou unhas frágeis foram recrutadas para este estudo. Durante 90 dias, cada uma absorveu 10ml de um complemento alimentar à base de ácido silícico (SILICOL), ou seja, 280mg de sílica coloidal.

Paralelamente e durante o mesmo período, foram aplicadas sobre o rosto o mesmo produto duas vezes por dia. Nas ocasiões das visitas em 0, 30, 60, e 90 dias, os seguintes exames foram realizados:

- Medida da espessura da derme e da epiderme (aparelho DERMASCAN C);
- Medida da turgescência da pele (aparelho DERMAFLEX).

A estes dois testes, é necessário acrescentar comentários subjetivos (lados de 0: ausente até 3: severo) relativos aos resultados do tratamento, efeitos indesejáveis e a acontecimentos inesperados.

##### Resultado

No que diz respeito à tolerância do produto, só uma secura excessiva da pele ao nível da face foi observada. Isto se deve à aplicação tópica do produto. Este resultado confirma a ausência de toxicidade após administração por via oral do ácido silícico.

Efeitos benéficos foram causados na pele, em especial, com um aumento da espessura da derme. Contudo, como a dose por via oral deste complemento alimentar foi concomitante com uma aplicação local do mesmo produto, não é possível diferenciar os efeitos do produto sobre a pele por via oral e por via tópica.

Paralelamente, este derivado do ácido ortossilícico demonstrou uma ação interessante sobre os cabelos e as unhas. Com efeito, em mais de 50% dos voluntários, problemas ligados ao envelhecimento tais quais fragilidade e finura dos cabelos e unhas quebradiças, desapareceram durante o estudo.

Como a aplicação tópica foi aplicada apenas sobre o rosto, só o ácido ortossilícico que provém do complemento alimentar pode estar na origem destes efeitos.

Em 2005 foi realizado um estudo duplo-cego randomizado que avaliou o efeito da suplementação oral de 10mg ao dia, por 20 semanas, de silício orgânico sobre a pele, unhas e cabelos. Cinquenta pacientes foram divididos em dois grupos, um recebendo tratamento e o outro, placebo. A análise subjetiva dos pacientes indicou melhora de parâmetros, como brilho e hidratação dos tecidos estudados, no grupo que recebeu silício. A análise objetiva do microrrelevo e das propriedades mecânicas da pele revelou melhora significativa em comparação ao grupo de controle. Os autores sugeriram que, como o silício estimula a síntese de hidroxiprolina e colágeno tipo I. Essa melhora podia ser atribuída a uma regeneração ou a uma síntese de novo de fibras colágenas. Esse mesmo estudo demonstrou que, após a suplementação via oral de silício orgânico, havia um aumento de 90% na concentração sérica de silício, demonstrando a biodisponibilidade dos silícios hidrossolúveis. Além disso, os autores dosaram os níveis de colesterol, uréia, creatinina, bilirrubinas, transaminases, ácido úrico, amilase, lipase, sódio, cálcio, fósforo e zinco no início e no fim da suplementação oral e não notaram qualquer alteração nesses parâmetros durante o tempo do experimento (20 semanas) seja no grupo de controle ou no grupo de silício (BAREL et al., 2005).

Em 2007 foi realizado um estudo duplo-cego em 48 mulheres com cabelos finos, que administraram 10mg de Si/dia por 9 meses. A morfologia capilar e as propriedades tensoras foram avaliadas antes e após o tratamento. A concentração de silício urinária aumentou significativamente no grupo suplementado de Silício Orgânico, mas não no grupo placebo. A elasticidade foi reduzida em ambos os grupos, no entanto esta mudança foi relativamente menor no grupo de Silício Orgânico (-4,52%), quando comparado ao grupo placebo (-11,9%). A quebra das cargas capilares mudou significativamente no grupo placebo (-10,8%), mas não no grupo suplementado com Silício Orgânico (-2,20%). A quebra do estresse e da elasticidade diminuiu em ambos os grupos, sendo que a mudança foi menor no grupo Silício Orgânico. A área seccional foi reduzida significativamente após 9 meses quando comparado a linha base suplementada com Silício Orgânico, sendo que o mesmo não foi observado no grupo placebo.

A mudança na excreção urinária de silício foi correlacionada com a mudança da área seccional. A ingestão oral de Silício Orgânico resultou em efeitos positivos na força de tensão capilar, incluindo a melhora da elasticidade e da espessura do fio capilar (WICKETT et al., 2007).

## 7.2 Estudos Realizados sobre Exsyntriment®

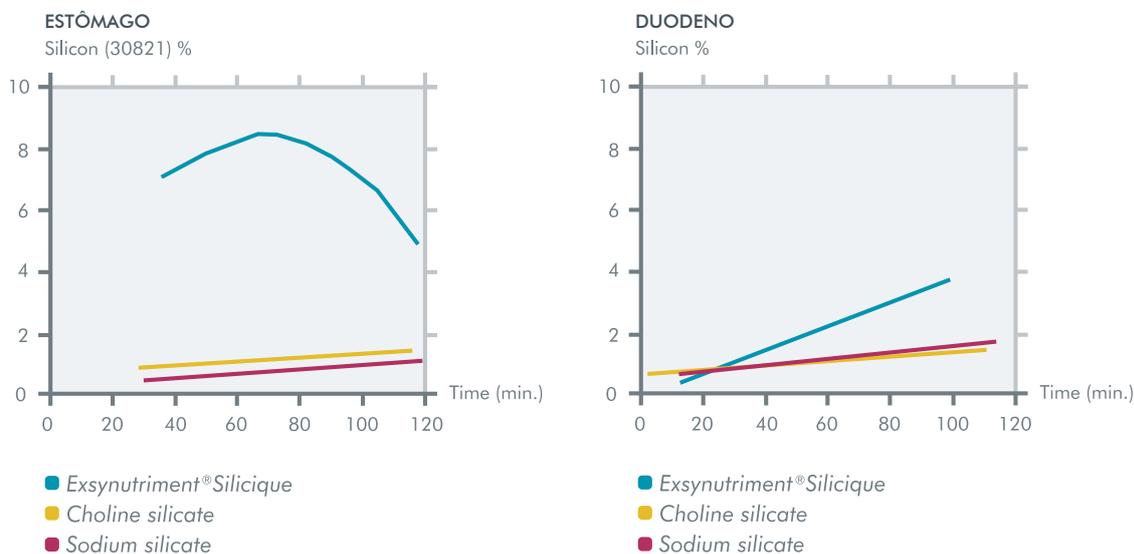
Subcontratamos junto ao laboratório farmacêutico SEDIFA, certificado BPL desde 2001, estudos de comparação *ex vivo* e *in vivo* difusão do Silício Orgânico.

### 7.2.1 Estudo Comparativo *ex vivo* da Assimilação de Vários Tipos de Silício

Os graus de assimilação de um silicato de sódio, de um silicato de colina e do ácido ortossilícico estabilizado (**Exsyntriment®**) foram comparados ao nível das paredes estomacal e duodenais do rato *Sprague Dawley*.

Este estudo *ex vivo* foi realizado em modo estatístico em meios externos (soluções tampão) não foram renovados. Os resultados obtidos mostram que só a forma ácido ortossilícico estabilizado (**Exsyntriment®**), e independentemente do pH (solução tampão neutra ou ácida ou básica), pôde difundir-se por meio do duodeno ou do estômago. Em contrapartida, a forma Silício-Colina comporta-se exatamente como o silicato de sódio e é só um pouco difusa.

#### Performance de Resultados



Legenda. O teste realizado em *ex vivo* compara a absorção do **Exsyntriment®**, Choline silicate e Sodium silicate no estômago e duodeno. Os resultados demonstram melhor absorção do **Exsyntriment®** em ambos os casos.

## 7.2.2 Estudos Comparativos *in vivo* da Assimilação de Vários Tipos de Silício

### ESTUDO N°1

Diferentes tipos de silício foram comparados:

- Sílica coloidal: LUDOX;
- Sílica micronizada: AEROSIL;
- DISSOLVUROL: especialidade farmacêutica à base de silício;
- Silício de origem vegetal: pó de cavalinha esmagado;
- Exsyntriment®.

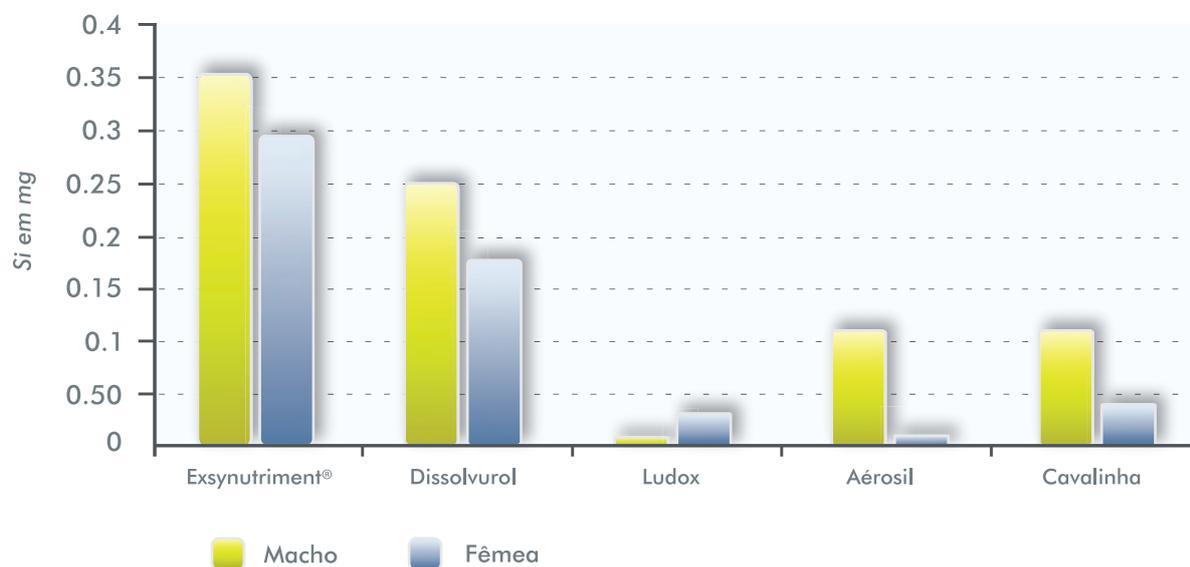
#### Método

Cada produto foi administrado em ratos machos e fêmeas, para comparar a biodisponibilidade destes produtos. Importante destacar o fato de que a via urinária é a via principal de excreção do silício (>90%) (HUGUET C et al., 1991).

A determinação da quantidade de Silício Orgânico presente na urina é um bom reflexo da quantidade de Silício Orgânico que cruzou a barreira gastrointestinal e que se fundiu na circulação geral. Para este estudo, administramos por via oral em ratos machos e fêmeas os diferentes produtos citados previamente em quantidade equivalente de silício (18mg Si/Kg). Em seguida, quantificamos o silício na urina durante as 24 primeiras horas após administração de cada produto.

As quantidades de Silício excretados na urina durante as 24 primeiras horas após a administração por via oral dos produtos testados apresentaram quantidades médias de silício excretadas pelos mesmos ratos durante 24 horas antes da administração do produto (=silício endógeno que provem do alimento e da água potável) conforme mostrado nos gráficos n° 1, 2 e 3.

## Resultados Comparativos dos Produtos Testados versus Exsynutriment® das Quantidades de Silícios Excretados na Urina



Legenda. Quantidades de silício excretadas na urina nas 24 horas após administração do produto.

Para este primeiro estudo, as quantidades administradas são muito próximas de 18mg/Kg de silício, ou seja, para um adulto de peso médio de 60Kg: 1,08g.

Se trouxermos a quantidade preconizada para Dissolvurol e Exsynutrimen<sup>®</sup> isto corresponde a:

### Valores Comparativos de Doses Administradas

	Dose aconselhada	Concentração de silício	Dose diária de silício	1,08 g correspondente
<b>EXSYNUTRIMENT<sup>®</sup></b>	330 a 830mg/d	Teor de silício 1,5%	5 a 12,5 mg/d	86 a 216 x a dose preconizada
<b>DISSOLVUROL</b>	60 a 120 gotas/d	7,5 mg de sílica para 60 gotas	3,5 a 7 mg/d	154 a 309 x a dose preconizada

Importante ressaltar que as doses administradas são claramente superiores às normalmente preconizadas.

#### Resultado

Os resultados obtidos confirmam a biodisponibilidade muito fraca da sílica sob forma coloidal (LUDOX) ou sob forma micronizada (AÉROSIL), do mesmo modo para o silício que provém do pó de cavalinha. Em contrapartida Exsynutrimen<sup>®</sup> demonstra uma biodisponibilidade mais importante e até mesmo superior ao DISSOLVUROL.

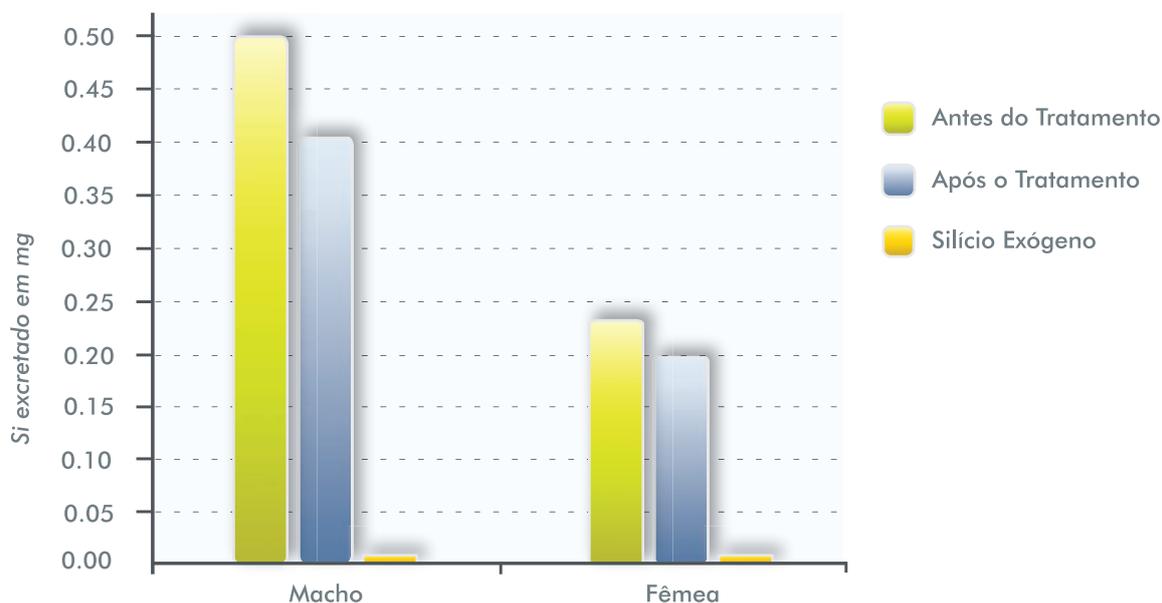
#### ESTUDO N<sup>o</sup>2

Estudo realizado em animais comparando a biodisponibilidade do silício que provém da cavalinha (medicamento fitoterápico ARKOGÉLULE) versus Exsynutrimen<sup>®</sup>.

#### Método

Os dois produtos foram administrados por via oral a dose de 16,6mg/kg em ratos (quatro machos e quatro fêmeas). A cavalinha foi escolhida devido à sua riqueza em substâncias minerais que correspondem entre 15 à 20%, das quais 5 a 10% de (SiO<sub>2</sub>) em extrato seco. (BRUNETON, 1999)

## Resultados Comprovados Graficamente sobre as Quantidades de Cavalinha Excretadas na Urina

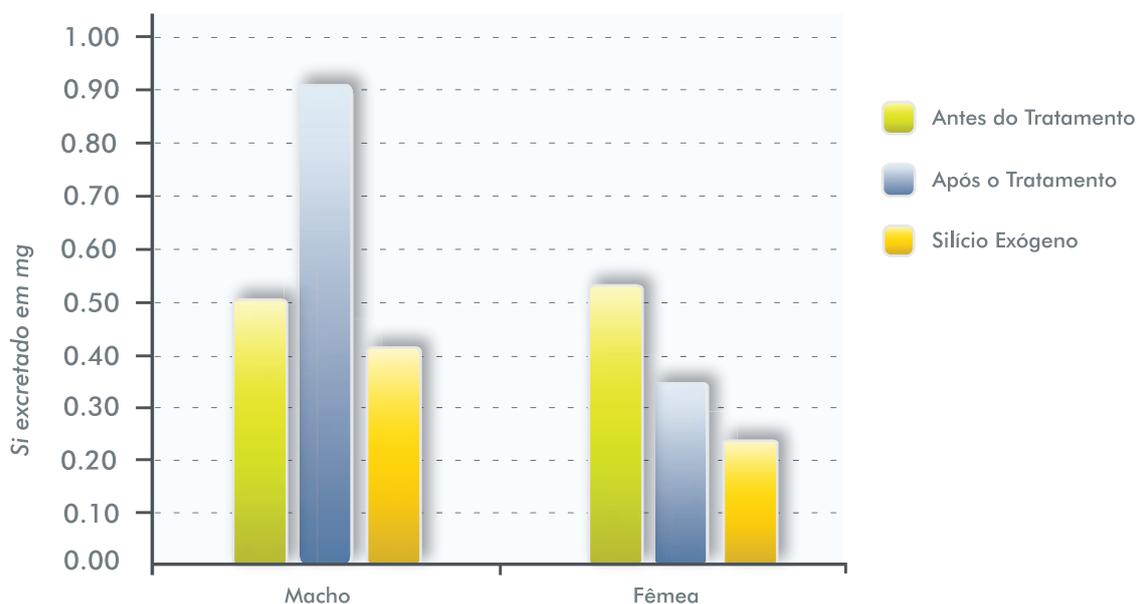


Legenda. Quantidades de silício excretadas na urina nas 24 horas após administração de uma suspensão de ARKOGÉLULES (cavalinha)

O gráfico acima confirma que a administração de silício via uma suspensão de pó de cavalinha não provoca aumento do teor de silício urinário. Perante este resultado, o pó de cavalinha não é o melhor alimento para um fornecimento de silício.

Considerando que o tipo de silício contido na cavalinha é representativo do silício contido em outros vegetais, os resultados obtidos colaboram com dados bibliográficos Uthus & Seaborn (1996). Estes indicam que o silício contido nas plantas e em parte do regime alimentar são absorvidos rapidamente. É possível levantar a hipótese de que as quantidades de silício biodisponível necessárias para suprir as necessidades do adulto é de 2 e 5 mg/d. Essas doses podem não ser a quantidade suficiente num regime alimentar padrão, sendo assim, a diminuição da biodisponibilidade no Homem com a idade e as modificações da impregnação estrogênica estão sujeitos a mudar de indivíduo para indivíduo (CHARNOT & PERES, 1978).

## Resultados Comprovados Graficamente sobre a Excreção de Exsynutrimen<sup>®</sup> na Urina



Legenda. Quantidades de silício excretadas na urina nas 24 horas após administração do Exsynutrimen<sup>®</sup>.

### Conclusão

Os resultados destes dois estudos demonstram que o produto, Exsynutrimen<sup>®</sup> apresenta melhor biodisponibilidade que todos os outros produtos testados, mesmo em relação ao produto farmacêutico DISSOLVUROL. O protocolo utilizado para estabilizar o ácido silícico em Exsynutrimen<sup>®</sup> permite, portanto, potencializar a difusão do silício e aumentar sua biodisponibilidade em relação às formas naturais de silício mineral. Exsynutrimen<sup>®</sup> apresenta-se, desta forma, como uma fonte de Silício Orgânico biodisponível.

A partir dos resultados do segundo estudo realizado com oito ratos (quatro machos e quatro fêmeas), é possível avaliar a porcentagem de silício absorvida por via digestiva. A taxa absorvível é de 5,5% nos machos e 6,9% nas fêmeas.

O ácido ortossilícico estabilizado sob a forma de Exsynutrimen<sup>®</sup> permite multiplicar por seis a biodisponibilidade do silício em relação a um aluminossilicato a 1% (MAURAS et al., 1983).

### 7.3 Justificativa Científica

Como indicado previamente, o interesse de **Exsynutrimen<sup>®</sup>** como ingrediente alimentar é principalmente: “proteção da pele, cabelos e unhas contra os efeitos do envelhecimento por um fornecimento de silício biodisponível”.

#### 7.3.1 Ação do Silício Orgânico contra os Efeitos do Envelhecimento

Como já descrito, nota-se que no Homem, assim como no animal, há uma redução do teor de silício com a idade, em especial nos tecidos habitualmente ricos neste elemento como o tecido conjuntivo.

Todos os estudos de carência de silício em animais demonstraram um desenvolvimento anormal do esqueleto e do tecido conjuntivo. A reintrodução do Silício Orgânico como suplemento alimentar permite corrigir esta anomalia.

O Silício Orgânico atua sobre a matriz extracelular dos tecidos conjuntivos particularmente sobre as fibras de colágeno. Um duplo-cego randomizado demonstrou os benefícios proporcionados para a pele, cabelos e unhas de mulheres com fotoenvelhecimento pelo consumo de um suplemento oral de silanol. Frente a esses dados, realizou-se um estudo com o objetivo de comparar as alterações histológicas entre a pele humana que recebeu injeção intradérmica de silanol e as encontradas na pele em que foi injetado soro fisiológico. Dez mulheres caucasianas, saudáveis, com grau moderado de fotoenvelhecimento, voluntariamente receberam dez sessões semanais de injeções com salicilato de silanol, 0,1% no antebraço esquerdo, e injeções de soro fisiológico no antebraço direito. No momento da biópsia, duas semanas depois, três pacientes recusaram-se a realizar o procedimento (HERREROS, 2007).

Os achados histológicos nas áreas injetadas com silanol e com soro fisiológico encontrados em biópsias foram avaliados e comparados por um pesquisador de forma cega e as fibras colágenas e elásticas de cada lado foram quantificadas. A análise da textura da derme foi feita a partir das imagens microscópicas digitalizadas, por meio da dimensão fractal de Sarkar e do cálculo das amplitudes (valores de inércia), após a transformada rápida de Fourier (HERREROS, 2007).

A área injetada com silanol revelou um aumento estatisticamente significativo da densidade de fibras colágenas e elásticas. A análise de textura revelou uma distribuição mais compacta e mais homogênea das fibras de colágeno (HERREROS, 2007).

O resultado desse estudo sugere que a aplicação de um silício orgânico pode estimular a síntese das fibras elásticas e colágenas, levando a um remodelamento da estrutura da derme, o que pode explicar a melhora da aparência da pele, observada em estudos clínicos (HERREROS, 2007).

Com base nestes resultados, relatou-se o caso de uma paciente com cicatrizes atróficas resultantes de micobacteriose atípica tratada com doxiciclina por seis meses. A paciente havia se submetido à hidrolipoclasia por ultra-som e a infecção desenvolveu-se nos locais do procedimento. Esta complicação ainda não havia sido descrita na literatura médica associada a tal procedimento. As cicatrizes foram submetidas a cinco sessões de intradermoterapia com salicilato de silanol, apresentando melhora parcial da aparência (HERREROS, 2007).

Seaborn & Nielsen (2002) testaram em ratos um regime pobre de silício e avaliaram a sua incidência na síntese do colágeno. Após uma ferida, nota-se uma redução da síntese do colágeno, e clinicamente um retardamento na cicatrização.

Foram desenvolvidos dois testes *in vivo* para demonstrar o efeito do silício sobre os tecidos conjuntivos.

- No primeiro estudo foi alterada voluntariamente a matriz extracelular e observou-se o efeito do silício sobre MEC (matriz extracelular);
- O segundo estudo teve como objetivo destacar o efeito protetor do Silício Orgânico durante o processo natural de deterioração da derme, ou seja, do envelhecimento.

### **7.3.2 Efeito do Silício Orgânico sobre a Alteração da Matriz Extracelular Induzida por Piranose (Estudo Interno Exsymol)**

Este estudo *in vivo* foi realizado em ratos na unidade de farmacologia Exsymol, a fim de comprovar a ação do Silício Orgânico contra os fenômenos de alteração da matriz extracelular (=MEC).

Um modelo de alteração específico da MEC foi realizado utilizando o  $\beta$ -D xilopiranosídeo (piranose) em injeção local no rato. Este composto é particularmente capaz de inibir a formação das glicoproteínas da MEC, substituindo o lugar da parte glicana da proteína. Resultado: modificação qualitativa e quantitativa das macromoléculas de estrutura e da arquitetura da MEC.

No nível de implante e da zona cicatricial, o constrangimento induzido na arquitetura da MEC pelo tratamento com piranose induziu um sobre-expressão das enzimas collagenases e elastases. Esta sobre-expressão foi completamente inibida pelo contato local com o silício.

O silício não é um ativo capaz de agir diretamente na atividade da elastase, da collagenase ou G6PDH. É na síntese e na atividade das glicoproteínas que este ativo agiu (mecanismo indireto) e na arquitetura da matriz extracelular.

### **7.3.3 Efeito do Silício Orgânico na Alteração da Matriz Extracelular Durante o Envelhecimento Cutâneo (Estudo Interno Exsymol)**

Este estudo foi realizado com ratos sem pêlo com os objetivos de destacar o efeito protetor do Silício Orgânico durante o processo natural de deterioração da derme, ou seja, do envelhecimento.

Para isto, uma pele jovem (ratos de seis meses) foi comparada com os de ratos idosos de 17 meses, com e sem tratamento com Silício Orgânico (aplicações tópicas durante cinco meses).

Os ratos idosos tratados apresentaram fibras de colágeno e elastina organizadas. Os espaços interfibrilares são mantidos e uma conservação da espessura da derme é observada. Reencontra-se assim uma organização estrutural da derme muito próxima a de uma pele de rato jovem de seis meses.

O Silício Orgânico permite manter e conservar a estrutura da derme e reduzir os efeitos do envelhecimento cutâneo.

*Exsymol S.A. M, Mônaco*

#### 7.3.4 Silício Orgânico Biodisponível

Previamente temos demonstrado que o nosso método de fabricação de **Exsynutrimen<sup>®</sup>** permite a estabilização do ácido ortossilícico evitando a sua polimerização. O ácido silícico mantido sob forma monômera e oligômera apresenta a capacidade de cruzar a barreira gastrointestinal. Esta capacidade é confirmada no estudo comparativo de assimilação do Silício Orgânico *ex vivo* e *in vivo*. O Silício Orgânico apresentado sob a forma de **Exsynutrimen<sup>®</sup>** apresenta melhor absorção que todas as outras formas de silício testadas, sejam de origem vegetal (cavalinha) ou mineral (sílica coloidal, silicato de sódio, dióxido de silício).

Adler A et al. (1986) demonstraram por meio dos estudos de farmacocinética, que o silício, uma hora após a administração, é possível ser encontrado principalmente em três órgãos importantes: músculos, pele e ossos. Na pele e nos ossos, o teor de silício está constantemente em equilíbrio com a taxa de silício plasmático que sugere uma troca constante deste elemento.

#### 7.3.5 Conclusão

Os dados farmacológicos e farmacocinéticos comprovam que o Silício Orgânico biodisponível sob a forma de **Exsynutrimen<sup>®</sup>** administrado por via oral reestrutura a derme. Conclui-se que o fornecimento diário de Silício Orgânico apresenta efeitos sobre o tecido conjuntivo. O sinergismo do Silício Orgânico de uso oral com uso tópico resulta em uma manutenção e conservação da estrutura da derme durante o processo de envelhecimento cutâneo.

## 8 Avaliação Toxicológica

### 8.1 Segurança do Silício na Alimentação

Os dados de absorção, distribuição e eliminação do Silício Orgânico já foram apresentados anteriormente.

#### 8.1.1 Absorção

O silício alimentar apresenta-se majoritariamente sob a forma de sílica ( $\text{SiO}_2$ ) ou silicatos, conseqüentemente muito pouco absorvível, pois considera-se que só o ácido ortossilícico monômero ou oligômero é avaliado como capaz de cruzar a barreira intestinal. Esta confirmação se dá por meio da taxa de silício na corrente sanguínea após administração de ácido ortossilícico, confirmando a possibilidade de uma absorção (HUGUET C et al.,1991).

#### 8.1.2 Distribuição – Eliminação

O ácido ortossilícico está na totalidade de (>98%) sob forma livre e não ligado às proteínas no sangue. Distribui-se de maneira variável em numerosos órgãos em maiores concentrações no fígado, pulmões e rins. Concentrações mais fracas foram reencontradas igualmente em ossos, pele, baço e músculos. Nestes órgãos, após quatro horas, a concentração é próxima da do soro.

A principal via de eliminação do silício é a renal, com uma desobstrução no Homem de 90 ml/Mn e uma excreção fracionária de aproximadamente 90%. A reabsorção do silício filtrado é mínima (HUGUET C et al.,1991).

#### 8.1.3 Dados Bibliográficos sobre a Toxicidade do Silício no Homem

A inalação de silício provoca patologias crônicas pulmonares e nefropáticas devido à exposição do profissional em sua manipulação. A silicose é uma doença ligada ao âmbito de trabalho onde o ambiente fica carregado de derivados de silício, ou seja, sílica livre. As pessoas atingidas são principalmente os trabalhadores de minas e os fundidores (HUGUET C et al.,1991).

Em contrapartida a toxicidade do Silício Orgânico por via oral é muito fraca ao contrário na manifestação por via pulmonar denominada de silicose (ARNAULD, 2001).

Na insuficiência renal crônica, a alteração da excreção renal provoca retenção do silício na corrente sanguínea elevando a concentração sérica enquanto a excreção diária do silício na urina diminui (HUGUET C et al.,1991). Em casos de insuficiência renal é preferível excluir a utilização de Exsynutrimen<sup>®</sup>.

#### **8.1.4 Aluminossilicatos e Doenças Neurológicas**

A presença de depósitos aluminossilicatos nas lesões neurológicas de tipo “placa senil” foi destacada na doença de Alzheimer, bem como em doentes atingidos de trissomia 21 (HUGUET C et al.,1991).

Recentes publicações atribuem ao silício um papel de desintoxicação do alumínio no nível das placas de Alzheimer. De fato a presença em quantidade importante de Silício Orgânico permite complexar o alumínio e eliminá-lo.

Estudos estão em curso para avaliar o efeito de um fornecimento regular de silício no surgimento e na evolução da doença de Alzheimer (BIRCHALL & ESPIE, 1986).

### **8.2 Estudos de Toxicidade Realizados sobre o Produto Exsynutrimen<sup>®</sup>**

#### **8.2.1 Absorção**

Além dos estudos de assimilação apresentados anteriormente, foram realizados estudos de toxicocinética em rato após administração por via oral de Exsynutrimen<sup>®</sup>.

Durante estes estudos, perfis cinéticos foram estabelecidos após quantificação por espectrofotometria de absorção atômica do Silício Orgânico no soro e na urina das amostras tomadas ao longo do tempo.

##### **8.2.1.1 Toxicocinética após Administração Única por Via Oral**

Este primeiro estudo foi realizado com as seguintes doses: 800, 2000 e 5000mg/Kg em Exsynutrimen<sup>®</sup>.

Após administração da substância ensaio, nenhuma mortalidade e nenhum sinal de ataque clínico em relação ao tratamento foram observados.

## Resultados

Os resultados deste estudo confirmaram que o Silício Orgânico administrado sob a forma de Exsyntriment® é bem absorvido por via oral e em seguida é distribuído no sangue do rato. Em média, a concentração máxima é atingida uma hora e meia após a administração do produto. ( $T_{max} = 1H30$ ).

### 8.2.1.2 Toxicocinética após Administração Repetida em 28D

Para este estudo, as doses testadas de Exsyntriment® foram de 10; 800; 2000mg/Kg. Num período de 28 dias, a dose de 10mg/Kg aproxima-se da dose recomendada no Homem (2 a 5mg/d expressos em silício).

Com efeito, para um adulto de 60Kg, a quantidade correspondente a 10mg/Kg de Exsyntriment® seria de 600mg, ou seja, expresso em silício:  $600 \times 1,5\% = 9\text{mg}$ .

## Resultados

Durante este estudo, nenhuma mortalidade e nenhum sinal de ataque clínico em relação ao tratamento foi observado. Este estudo confirma os resultados de pesquisas precedentes relativas à absorção do Silício Orgânico com um  $T_{max}$  a 1H30 e demonstra que este parâmetro cinético é conservado durante os 28D do estudo.

### 8.2.2 Distribuição - Eliminação

#### 8.2.2.1 Toxicocinética após Administração Única por Via Oral

Os resultados das dosagens séricas permitem concluir que a exposição sistemática é aumentada conforme o nível da dose, contudo, uma saturação parcial do biodisponibilidade de Silício Orgânico foi destacada entre as doses 2000 e 5000mg/Kg. Paralelamente, as quantidades de silício excretadas na urina diminuem com o aumento da dose administrada, indicando um fenómeno de saturação ou regulação das vias de absorção ou eliminação de silício.

#### 8.2.2.2 Toxicocinética após Administração Repetida 28D

Os objetivos deste estudo foram:

- Determinar a presença ou não do *steady-state*<sup>1</sup>, e no caso de presença da concentração sanguínea correspondente;
- Destacar ou não um fenómeno de acumulação de silício no nível sanguíneo;
- Determinar o tempo necessário para o regresso da concentração básica no sangue.

<sup>1</sup>O estado de um sistema que não muda com o tempo, ou que pelo menos não parece mudar.

À dose de 10mg/Kg que representa duas vezes a dose de utilização preconizada, parece que as variações das concentrações de silício sérico após administração não puderam ser destacadas.

A variação individual de silício sérico não permite avaliar os parâmetros cinéticos desta dose (as variações consecutivas da administração são mascaradas pelo barulho de fundo que promovem o silício endógeno). Em contrapartida, em nível urinário, parece que as concentrações excretadas após tratamento são significativamente mais importantes que a concentração básica.

Os resultados das dosagens sanguíneas e urinária para as outras doses de 800 e 2000mg/Kg permitem verificar:

- A ausência de aparecimento de *steady-state* entre cada administração;
- A equivalência das biodisponibilidades sanguíneas de D0, D15 e D28;
- O regresso em menos de 24 horas da concentração básica inicial do silício no sangue. Isto indica que não há acúmulo de silício no sangue ao longo do tempo.

### 8.2.3 Toxicologia Celular

Testamos o potencial mutagênico de **Exsynutriment®** pelo teste de AMES.

O produto não induziu nenhuma atividade mutagênica no que diz respeito aos seis ramos estudados: (TA98 - TA100 - TA102 - TA1535 - TA1537 - Ecoli WP2uvra)

### 8.2.4 Teste de Toxicologia *in vivo* sobre **Exsynutriment®**

Foi realizado estudo de toxicologia em rato, onde foram administrados por via oral repetidas doses de 800 – 2000 – 5000 mg/kg por 3 meses de **Exsynutriment®**.

### Conclusão

Nas condições experimentais adotadas, a administração diária por via oral da preparação **Exsynutriment®** no rato *Sprague - Dawley* macho e fêmea durante 91 dias com doses de 800 e 2000mg/k/dia não provocou modificações específicas indicativas de um efeito tóxico ao tratamento.

Para a dose de 5000mg/Kg, algumas variações em relação ao grupo de controle, podendo ser atribuídas ao tratamento, foram notadas:

- Nos machos e nas fêmeas (diminuição do número de leucócitos da diurese);
- Nas fêmeas apenas (diminuição da calcemia, aumento do peso dos rins).

Estas modificações pouco importantes, mas significativas, não apresentavam caráter de toxicidade.

Perante os resultados, a dose de 2000mg/kg/dia pode ser considerada neste estudo como o nível de dose mais elevado, pelo qual nenhum efeito nocivo imputável ao tratamento foi observado.

Exsynutrimen<sup>®</sup> em dose de 5000mg/kg/dia não provocou sinais de toxicidade biologicamente significativa.

O quadro abaixo representa as doses testadas no estudo descrito previamente e a sua correspondência para uma mulher de peso médio de cerca de 60Kg e para um homem de peso médio de cerca de 70Kg.

	Mulher de 60kg	Mulher de 60kg	Homem de 70kg	Homem de 70kg
Dose Testada no Rato durante 91 dias	Quantidade de EXSYNUTRIMENT <sup>®</sup> Correspondente	Em Relação à Dose Aconselhada Máxima seja de 830 mg/d	Quantidade de EXSYNUTRIMENT <sup>®</sup> Correspondente	Em Relação à Dose Aconselhada Máxima seja de 830 mg/d
800 mg/kg/d	48g	58	56g	67
2000mg/kg/d	120g	145	140g	169
5000mg/kg/d	300g	360	350g	422

Legenda. Doses Testadas

Este estudo permitiu demonstrar que para quantidades ingeridas quase 150 vezes a dose máxima preconizada, nenhum efeito nocivo imputável ao tratamento foi observado. Além do mais, quantidades correspondentes próximas a 400 vezes a dose máxima preconizada não provocaram sinal de toxicidade biologicamente significativa. Isto confirma os dados bibliográficos apresentados previamente relativos à toxicidade do silício por via oral.

### 8.2.5 Conclusão

O estudo de toxicologia efetuado no **Exsynutrimint®** durante três meses em ratos confirmou os dados bibliográficos quanto à não-toxicidade do ácido ortosilícico por via oral. Em especial nenhuma anomalia pulmonar, renal e cerebral foi assinalada.

As doses testadas representam quantidades amplamente superiores à dose que preconizamos: o fator mínimo sendo perto de 150 vezes. Estes dados estão em perfeita correlação com os dados bibliográficos (ARNAUD, 2001) relativos à toxicidade do silício administrado por via oral no homem. Não há risco de toxicidade mesmo no caso de overdose repetida em **Exsynutrimint®**.

Esta ausência de toxicidade não é devida a uma absorção mais fraca do silício apresentado sob a forma de ácido ortosilícico, dado que vários estudos descritos previamente demonstraram uma difusão significativamente importante para **Exsynutrimint®** em relação às outras formas de silício (silicatos, silício-colina e sílica).

Dois estudos de toxicocinética confirmaram a passagem do Silício Orgânico no sangue com um pico sérico máximo de 1H30, na relação dose administrada / biodisponibilidade. Foi observada uma saturação para doses muito importantes (>2000mg/Kg).

A ausência de fenômeno de acumulação do Silício Orgânico ao nível sérico e urinário ao longo do tempo confirma a ausência de toxicidade de **Exsynutrimint®**. Após a interrupção da administração do **Exsynutrimint®**, há regresso em menos de 24 horas da concentração básica do Silício Orgânico no sangue relacionado aos níveis das doses testadas (10, 800 e 2000mg/kg).

## 9 Especificações de Exsynutriment®

### COMPOSIÇÃO

Exsynutriment® é um pó constituído de ácido ortosilícico estabilizado em hidrolisado de colágeno marinho.

### DEFINIÇÃO DO PRODUTO

Ingrediente com objetivo nutricional e fisiológico destinado a ser incorporado em complementos alimentares, e eventualmente em gêneros alimentícios destinados a uma alimentação específica.

Exsynutriment® Silício Orgânico e proteínas é desprovido de toxicidade, que constitui um fornecimento proteico complementar e permite compensar a diminuição da absorção de silício observada com a idade.

### DOSE PRECONIZADA

Aconselhamos uma dose diária de Exsynutriment® de 100 a 600mg/d correspondente a 5mg a 10mg/dia de silício para um adulto de 60Kg.

### FORMULAÇÃO DO PRODUTO

Para evitar a polimerização do ácido ortosilícico na presença de umidade, aconselhamos formular Exsynutriment® sob a forma seca: saquinhos, granulados, cápsulas, comprimidos sem intervenção de um método de granulação por via úmida.

### ESTABILIDADE DO PRODUTO

Exsynutriment® conservado em recipientes bem fechados à temperatura ambiente é estável pelo menos por dois anos.

\*Este produto não tem como finalidade curar, prevenir e diagnosticar.

## Referências Bibliográficas

A prospective analysis of the role of silicon in wound care. *J Wound Care*. Epub. 2007. Oct;16 (9):404-7.

Adler A et al. Uptake, distribution, and excretion of silicon in normal rats. *Am J Physiol* 1986; 251: E670-E673.

Arnaud J. Autres oligoelements - Apports nutritionnels conseillés pour la population française. *Edition Lavoisier TEC & DOC* (3rd edition) 2001; 170-176.

Aumailley M, Krieg T. Structure and function of the cutaneous extracellular matrix. *Eur J Dermatol* 1994; 4:271-280.

Barel A, Calomme M; Timchenko A; De Paepe K; Demeester N, Rogiers V; Clarys P, Vanden Berghe D. Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in womem with photodamaged skin. *Arch Dermatol Res*.2005 Oct;297(4):147-53. epub 2005 Oct 26.

Barel A, Calomme M, Timchenko A, De Paepe K, Demeester N, Rogiers V, Clarys P, Vanden Berghe D. Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in womem with photodamaged skin. Faculty of Physical Education and physiotherapy, Vrije Universiteit Brussel, Belgium. *Arch Dermatol Res*. 2005 Oct;297(4):147-53. Epub 2005 Oct 26. **Erratum in:** *Arch Dermatol Res*. 2006 Apr;297(10):481. dosage error in text. *Arch Dermatol Res*. 2006 Feb;297(8):381. Paepe, K De [corrected to De Paepe, K].

Berra B, Zoppi S, Rapelli S. Vitamins and minerals as skin nutrients. *J Appl Cosmetol* 1988; 6: 93-102.

Birchall J, Espie A. Biological implications of the interaction (via silanol groups) of silicon with metal ions. *Ciba Found Symp* 1986; 121: 140-159.

Bruneton J. Pharmacognosie - Phytochimie des plantes. *Edition Lavoisier TEC & DOC* (3rd edition) 1999; 340-345.

Calas et al. *Nouveau traite de chimie minerale. Tome VIII, deuxieme fascicule - Silicium*; 30-32.

Calomme MR, Vanden Berghe D. Supplementation of calves with stabilized orthosilicic acid. Effect on the Si, Ca, Mg, and P concentrations in serum and the collagen concentration in skin and cartilage. *Biol Trace Elem* 1997; 56(2):153-65.

- Carlisle E. Silicon, an essential element for the chick. *Science* 1972; 178: 619-621.
- Carlisle E. The nutritional essentiality of silicon. *Nutrition Reviews* 1982; 40: 193-198.
- Carlisle E. Silicon - biochemistry of the essential ultratrace elements. C. Frieden Eds, *Plenum Press* 1984; 257-291.
- Carlisle E. Silicon as an essential trace element in animal nutrition. *Ciba Found Symp* 1986; 121: 123-139.
- Carlisle E. Silicon as a trace nutrient. *The Science of the Total Environment* 1988; 73: 95-106.
- Chanalet L, Eттаiche M, Baudouin C, Lapalus P. Distribution of salicylate in pigmented rabbit ocular tissues after application of a prodrug, sodium monomethyl trisilanol orthohydroxybenzoate: in vivo and ex vivo studies. *J Ocul Pharmacol Ther* 1995; 11(1):83-94.
- Charnot Y., Peres G. Contributing to study the endocrine regulation of silicon metabolism *Ann. Endocr.*, 1971, 32, p397-402.
- Creach P, Adrian J. Silicium dans la chaîne alimentaire et sa localisation dans l'organisme. *Med et Nutr* 1990; 26: 73-90.
- Exsymol, Mônaco.
- Ferry M., Alix E. *Nutrition de la personne âgée. Age, Santé, Société - Masson, 2<sup>ème</sup> édition, p7.*
- Fregert S. Studies on silicon in tissues with special reference to skin. *Acta Dermato-Venerologica* 1959; 39 (suppl 42): 3-92.
- Forte G, Alimonti A, Violante N, Di Gregorio M, Senofonte O, Petrucci F, Sancesario G, Bocca B. Calcium, copper, iron, magnesium, silicon and zinc content of hair in Parkinson's disease. *J Trace Elem Med Biol.* 2005;19(2-3):195-201. Epub 2005 Oct 24.
- Hott M, Pollak C, Modrowski D, Marie PJ. Short term effects of organic silicon on trabecular bone in mature ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int* 1993; 53(3):174-9.
- Huguet C et al. Le silicium - Oligoéléments en médecine et biologie. *Edition Lavoisier TEC & DOC* 1991; 609-624.

Imperial College Faculty of Medicine, London, UK. A.landsdown@imperial.ac.uk. [A prospective analysis of the role of silicon in wound care](#). J Wound Care. 2007. Oct;16(9):404-7.

Izu A, Kumai T, Tohno Y, Tohno S, Minami T, Yamada G, Yamada MO. [Silicon intake to vertebral columns of mice after dietary supply](#). Biol Trace Elem Res. Epub. 2006 Dec; 113 (3):297-316.

Jugdaohsingh R; Calomme MR; Robinson K; Nielsen F; Anderson SH; D'Haese P; Geusens P; Loveridge N; Thompson Rp; Powell JJ. [Increased longitudinal growth in rats on a silicon-depleted diet](#). Bone. 2008 Sep;43(3):596-606. Epub 2008 May 2.

Jugdaohsingh R. & Al - [Dietary silicon intake and absorption](#) - Am. J. Clinical Nutrition 2002, 75, p887-893.

Jugdaohsingh R, Reffitt D, Oldham C, Davy JP, Fifield LK, Thompson RPH et al. [Oligomeric but not monomeric silica prevents aluminium absorption in humans](#). Am J Clin Nutr 2000; 71(4):944-9.

Lassus A. [Colloidal silicic acid for oral and topical treatment of aged skin, fragile hair and brittle nails in females](#). The J. of International Medical research 1993, 21, p 209-215.

Levrier M, Reboul J, Dufaut N, Dilhuydy. [Composés organo-siliciés et régénération du tissu conjonctif mammaire](#). Senologia 1977; 2(4):3-9.

Loeper J et al. [Etude du silicium en biologie animale et au cours de l'athérome](#). La Presse Médicale 1966; 2nd April No. 17.

Mauras Y et al. [Mise en évidence de l'absorption gastro-intestinale du silicium à partir d'un alumino-silicate](#). Therapie 1983; 38: 175-178.

P. Creach; J. Adrian. [Le silicium Dans La Chaîne Alimentaire Et Sa Localisation Dans L'Organisme](#). 1990. 73-87.

Pennington J. [Silicon in foods and diets](#). Food Additives and Contaminants 1991; 8: 97-118.

Ravin Jugdaohsingh, Simon HC Anderson, Katherine L tucker, Hazel Elliott, Douglas P Kiel, Richard PH Thompson, Jonathan J Powell. [Dietary Silicon intake and absorption](#). The American Journal of Clinical Nutrition. 2002. pp.887-93.

SEDIFA, Laboratórios Mònaco.

Schwartz K, Milne D. [Growth-promoting effects of silicon in rats.](#) *Nature* 1972; 239; 333-334.

Seaborn CD, Nielsen FH. [Dietary silicon affects acid and alkaline phosphatase and calcium uptake in bone of rats.](#) *J Trace Elem Exp Med* 1994; 7:11-8.

Seaborn CD, Nielsen FH. [Dietary silicon and arginine affect mineral element composition of rat femur and vertebra.](#) *Biol Trace Elem Res* 2002a; 89(3):239-50.

Seaborn C, Nielsen F. [Silicon deprivation decreases collagen formation in wounds and bone, and ornithine transaminase enzyme activity in liver.](#) *Biological Trace Element Research* 2002; 89: 251-261.

Souza, Valéria Maria. [Ativos dermatológicos, volumes 1 a 4: guia de ativos dermatológicos utilizados na farmácia de manipulação para médicos e farmacêuticos.](#) São Paulo: Pharmabooks Editora, 2009. p. 402-403.

Spector TD; Calomme Mr; Anderson SH; Clement G; Bevan L; Demeester N; Swaminathan R; Jugdaohsing R; Berghe DA; Powell JJ. [Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to calcium/vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo-controlled trial.](#) *BMC Musculoskelet Disord.* 2008 Jun 11:9:85.

Sripanyakorn S. & Al. [The silicon content of beer and its bioavailability in healthy volunteers - British Journal of Nutrition \(2004\), 91, p. 403-409.](#)

Touron P. [Dosage par la méthode EDAX des éléments entrant dans la composition du cheveu.](#) Medical thesis no. 346, Paul Sabatier University, Toulouse, France, September 1980; 19-26.

Uthus E, Seaborn C. [Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for dietary recommendations of the other trace elements.](#) *J Nutrition* 1966; 126: 2452S-2459S.

Uthus, Seaborn. Departamento da Agricultura Americana. 1996.

Wickett RR, Kossmann E, Barel A, Demeester N, Clarys P, Vanden Berghe D, Calomme M. [Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on hair tensile strength and morphology in women with fine hair.](#) *Arch Dermatol Res.* 2007 Dec; 299(10):499-505. Epub 2007 Oct 25.

Yamada MO;Tohno Y; Tonho S; Utsumi M; Moriwake Y; Yamada G. [Silicon compatible with the height of human vertebral column](#). *Biol Trace Elem Res*. 2003 Nov;95(2):113-21.

Yokoi H, Enomoto S. [Effect of degree of polymerization of silicic acid on the gastrointestinal absorption of silicate in rats](#). *Chem Pharm Bulletin* 1976; 27: 1733-1739.



**BIOTEC**  
dermocosméticos

**BIOTEC DERMOCOSMÉTICOS LTDA.**

Rua Gomes de Carvalho, 1069 - 5º andar  
CEP 04547-004 - Vila Olímpia - São Paulo - SP  
Tel: 55 (11) 3047 2447 / Fax: 55 (11) 3047 2455  
[info@biotecdermo.com.br](mailto:info@biotecdermo.com.br)

0800 770 6160

[www.biotecdermo.com.br](http://www.biotecdermo.com.br)