

PomAge™

Material Técnico

Identificação

Grau: Farmacêutico () Alimentício (X) Cosmético ()

Uso: Interno (X) Externo (X)

Especificação Técnica / Denominação Botânica: Substância isolada do extrato seco de *Malus pumila* (casca e raiz) contendo min 98% de phloretin.

Equivalência: Não aplicável.

Correção:

Teor: Aplicável.

Umidade / perda por dessecação: Aplicável.

Avaliar o fator correspondente ao teor e/ou umidade de acordo com lote adquirido verificando no certificado de análise e também sob avaliação farmacêutica da **especificação** e da **prescrição**.

Fórmula Molecular: C₁₅H₁₄O₅.

Peso Molecular: 274.272 g/mol.

DCB: Não aplicável.

CAS: 89957-48-2.

INCI: Phloretin (Apple Root Bark Extract).

Sinonímia: Phloretin.

Aparência Física: Pó branco levemente bege à levemente rosado.

Composição: Substância isolada a partir do extrato seco de *Malus pumila* (casca e raiz).

Características Especiais

- Certificação *Kosher*
- Certificação *Hallal*
- Certificação Orgânica
- Produto GMO-livre
- Produto vegano
- Produto de origem natural
- Produto livre de glúten
- Produto livre de lactose
- Produto livre de lácteos
- Produto livre de parabenos
- Produto livre de sacarose
- Produto livre de gordura trans
- Produto hipoalergênico

Aplicações

Propriedades:

- Inibição de collagenase.
- Inibição de elastase.
- Antioxidante.

Indicações:

- Antienvelhecimento.

Vias de Administração / Posologia ou Concentração:

- Tópica: 0,2 a 2%.
- Oral: 150 a 300 mg ao dia.

Observações Gerais: não aplicável

Farmacologia

Mecanismo de Ação: Ação inibitória da metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1) e da elastase.

Efeitos Adversos: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Contraindicações / Precauções: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Referências Científicas

Colágeno e Envelhecimento da Pele

O tecido conectivo da pele (derme) proporciona o suporte estrutural para os apêndices, vascularização e epiderme, vitais para a funcionalidade da pele. A integridade estrutural e a funcionalidade da derme são primariamente dependentes de sua matriz extracelular, composta de fibrilas de colágeno tipo I.

O colágeno do tipo I é a proteína estrutural mais abundante da pele. A fragmentação das fibrilas colagênicas é uma característica proeminente da pele envelhecida. Essa fragmentação prejudica tanto as propriedades mecânicas da pele quanto as funções das células presentes na derme.

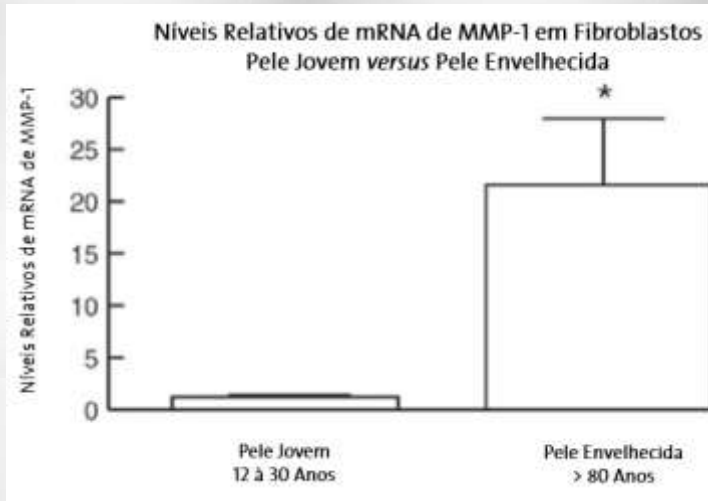
Clinicamente este dano se manifesta como atraso na cicatrização de ferimentos, redução da vascularização, propensão à formação de feridas e afinamento da pele. Na derme jovem são abundantes as fibrilas de colágeno intactas e organizadas. Em contraste na derme envelhecida as fibrilas de colágeno são fragmentadas e desorganizadas.

A renovação normal do colágeno é mediada pelas metaloproteinases de matriz (MMPs), uma família de proteinases que especificamente degradam as proteínas da matriz extracelular. Um número limitado de MMPs são capazes de degradar o colágeno tipo I e entre elas está a metaloproteinase de matriz do tipo I (MMP-1).

Evidências sugerem que o dano ao colágeno induzido é um dos fatores que mais contribuem para as características da pele envelhecida. Entretanto os mecanismos moleculares que atuam na elevação da expressão de MMP-1 não estão bem entendidos. A teoria do envelhecimento baseada nos radicais livres postula que os processos de envelhecimento são primariamente consequência do metabolismo aeróbico que produz espécies reativas de oxigênio (ROS) além da capacidade de defesa antioxidante.

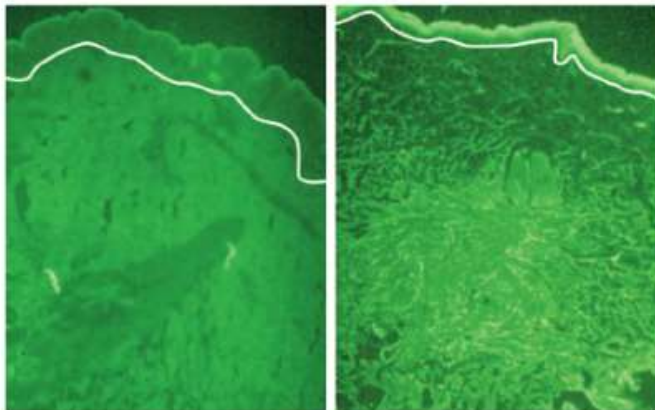
Foi proposto que as ROS oxidam constituintes celulares (proteínas, ácidos nucleicos e lipídios) e o acúmulo do dano celular causado pela oxidação, que ocorre com o passar do tempo, prejudica as funções celulares, levando ao fenótipo da pele envelhecida. O dano oxidativo relacionado ao envelhecimento

tem sido reportado em diversos tecidos humanos e animais, obtidos de organismos simples e de mamíferos, respaldando o importante papel da oxidação como mediadora do envelhecimento.



Níveis de mRNA de MMP-1 em fibroblastos dérmicos de pele humana jovem (21 à 30 anos) e envelhecida (> 80 anos). Os fibroblastos (150 células) foram obtidas por LCM, o total de RNA foi isolado, depois amplificado e o mRNA de MMP-1 foi quantificado em 5 ng de mRNA por RT-PCR em tempo real.

Atividade da MMP-1 em Pele Humana Jovem e Envelhecida



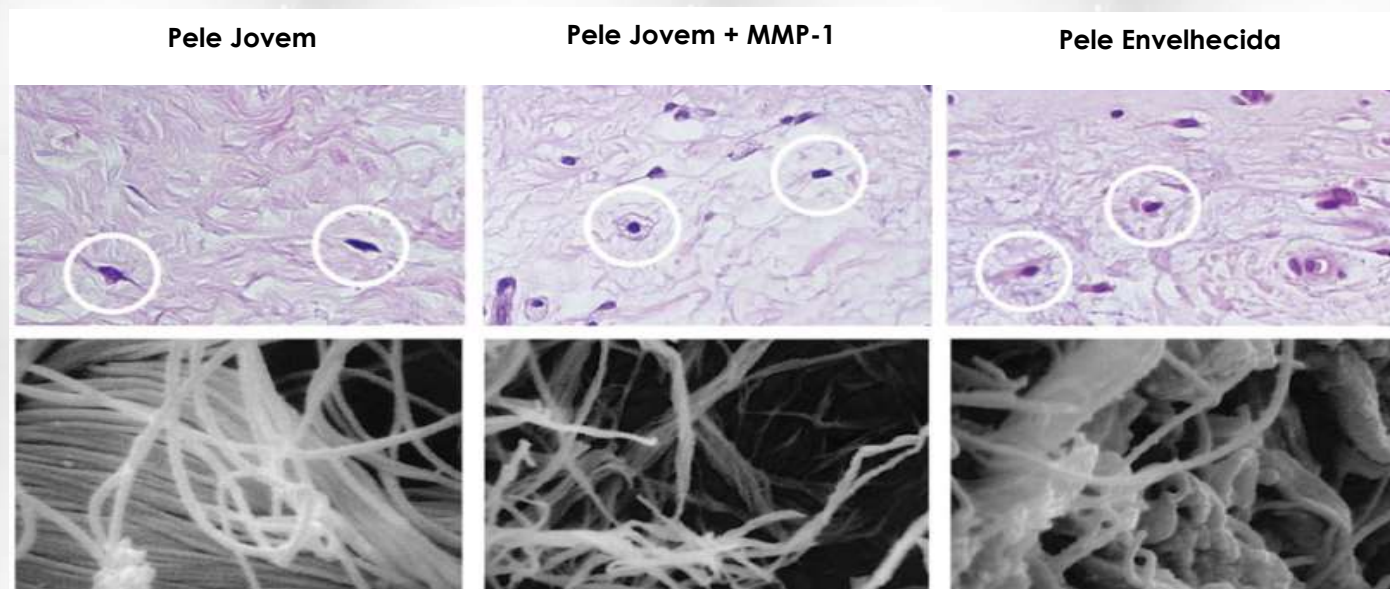
Pele Jovem
12 à 30 Anos

Pele Envelhecida
> 80 Anos

Atividade de MMP-1 em pele humana jovem e envelhecida *in vivo* detectada por zimografia *in situ* com imunofluorescência. A clivagem do colágeno é demonstrada pela perda da coloração verde resultando em áreas escuras que são mais notadas na derme superior da pele envelhecida.

Colágeno, Elastina e Envelhecimento da Pele

O colágeno tipo I é a proteína estrutural mais abundante da pele. A fragmentação das fibrilas colagênicas é uma característica proeminente da pele envelhecida. Essa fragmentação prejudica tanto as propriedades mecânicas da pele quanto as funções das células presentes na derme. Diversos estudos demonstram que a diminuição da elasticidade da pele causada pelo envelhecimento é relacionada com o aumento da atividade da collagenase (enzima que degrada colágeno) e da elastase (enzima que degrada elastina). Alterações no colágeno e na elastina da matriz extracelular são responsáveis pela manifestação clínica da pele envelhecida, como rugas e flacidez.



Ação da MMP-1 na pele humana jovem causando fragmentação similar à observada em pele humana envelhecida *in vivo*. As imagens superiores mostram que a ação da MMP-1 fez com que os fibroblastos (circulados em branco) aparecessem mais arredondados. As imagens inferiores, de microscopia eletrônica do colágeno dérmico, mostram as alterações da morfologia e a fragmentação das fibrilas de colágeno.

Pomage™ e a Proteção do Colágeno: Inibição da Atividade da MMP-1 e da Elastase

Pomage™ é um proeminente membro da classe química das dihidrochalconas (phloretin), um polifenol encontrado na maçã e tido como o responsável pelos efeitos benéficos à saúde promovidos por essa fruta.

Principais Benefícios

Inibe as metaloproteinases de matriz do tipo 1 (MMP-1) e a elastase, enzimas que degradam o tecido conectivo e são consideradas importantes nos tratamentos do fotoenvelhecimento.

Outros Benefícios

Apresenta potentes efeitos antioxidantes contra radicais livres, sendo capaz de penetrar na pele e interagir com outros antioxidantes para promover uma efetiva ação como coadjuvante na fotoproteção.

Também demonstrou inibir a atividade da enzima tirosinase em melanócitos humanos sendo um ativo interessante como clareador em distúrbios de hiperpigmentação cutânea.

Apresenta ação anti-inflamatória atenuando a expressão de mediadores inflamatórios. Interleucinas 1 β , 6 e 12 (IL-1 β , IL-6, IL-12), ciclooxigenase-2 (COX-2), prostaglandina E2 (PGE2), fator nuclear κ B (NF- κ B) e fator de necrose tumoral α (TNF- α).

Fagron Brasil

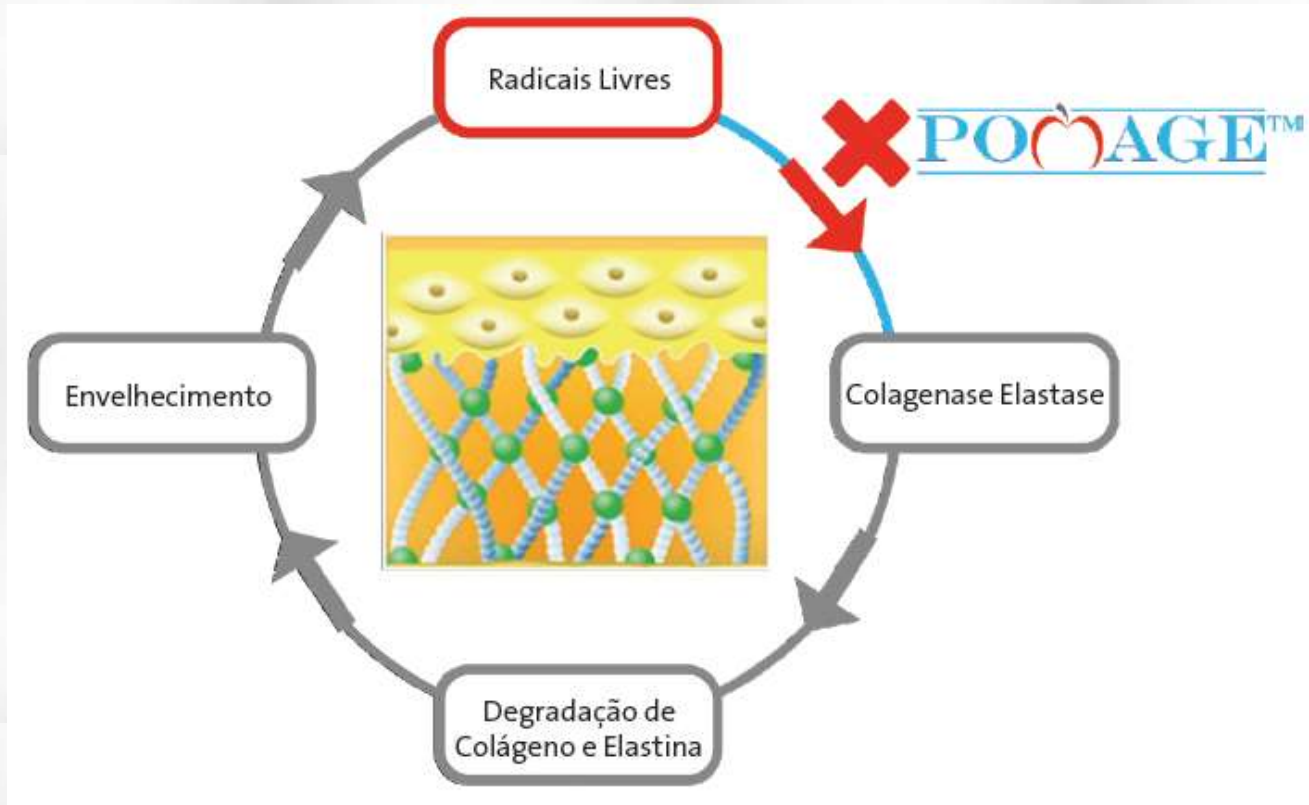
A Fagron, multinacional holandesa, está presente em mais de 30 países e é líder mundial em inovação e otimização no tratamento farmacêutico personalizado.

Telefones: +55 11 2050 23 00 / 0800 701 1974 / 0800 771 1974



Modelo de Degradação de Colágeno Interrompido por Pomage™

Modelo proposto para a inibição da degradação de colágeno no tecido conectivo da pele humana por Pomage™. A MMP-1 age na clivagem das fibrilas de colágeno e com isso enfraquecendo a integridade estrutural da matriz extracelular. Por sua vez, uma matriz extracelular enfraquecida oferece menos resistência às forças mecânicas exercidas pelos fibroblastos dérmicos, reduzindo a tensão mecânica nos fibroblastos. Essa redução na tensão mecânica resulta no aumento dos níveis de oxidantes, estimulando a expressão de MMP-1. Esse círculo vicioso é consistente com o envelhecimento biológico e a proposta do Pomage™ é sua interrupção.



Farmacotécnica

Estabilidade (produto final): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

pH Estabilidade (produto final): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Solubilidade: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula: Para uso tópico utilizar Fitalite™. Para uso oral utilizar excipiente para fármacos higroscópicos padronizado pela farmácia. Utilizar HygroCaps™.

Orientações Farmacotécnicas: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Compatibilidades (para veículos): Não aplicável.

Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos): Não aplicável.

Incompatibilidades: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante: Temperatura ambiente.

Conservação / Armazenamento do produto final definido pelo farmacêutico RT da farmácia: De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final sob temperatura ambiente, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

Formulações

Uso Oral

Inibição da Degradação e Estímulo da Síntese de Colágeno

Pomage™	150 mg
SiliciuMax® Pó	150 mg
HygroCaps™	1 un

Posologia: Administrar 1 ou 2 cápsulas ao dia ou conforme orientação do prescritor.

Inibição da Degradação e Estímulo da Síntese de Colágeno

Pomage™	150 mg
SiliciuMax® Pó	150 mg
Ácido Ferúlico	50 mg
Vitamina C	250 mg
Vitamina E	250 mg
HygroCaps™	1 dose

Posologia: Administrar 1 dose (X cápsulas) 1 ou 2 vezes ao dia ou conforme orientação do prescritor.

Uso Tópico

Inibição da Degradação e Estímulo da Síntese de Colágeno

Pomage™	2%
SiliciuMax® Líquido	10%
Fitalite™	qsp 30 g

Posologia: Aplicar na face e pescoço 2 vezes ao dia antes do fotoprotetor ou conforme orientação do prescritor.

Potente Agente Antienvhecimento com Ação Antioxidante, Clareadora e Fotoprotetora

Pomage™	2%
Vital ET™	0,5%
DermaSpheres® Fagron C	10%
Ácido Ferúlico	0,5%
Nourivan™ Antiox	qsp 30 g

Posologia: Aplicar na face e pescoço 2 vezes ao dia antes do fotoprotetor ou conforme orientação do prescritor.

HygroCaps™: São cápsulas vegetais de hidroxipropil metilcelulose (HPMC), atualmente conhecida como hipromelose. Têm um teor mais baixo de umidade do que as cápsulas de gelatina (4.0% - 6.0%) e um perfil de dissolução equivalente, mantêm sua integridade física quando cheia com materiais higroscópicos, quando são expostas a condições de baixa umidade, são quimicamente inertes e não sofrem reações de *crosslinking*.

Fitalite™: É um gel-creme hidrofílico natural muito leve, que contém fitossomas, corpúsculos oleosos de origem vegetal, que proporcionam propriedades antioxidantes e emolientes únicas. Sensorial não oleoso e elegante, compatível com grande número de ativos farmacêuticos (API's) e dermacêuticos (DCI's). É ideal para prescrição médica individualizada e cuidados diários para a pele, atendendo as necessidades de peles vulneráveis, sensíveis, normais e desidratadas. Formulado de acordo com os mais avançados conhecimentos sobre segurança e tolerância de veículos tópicos, não contém ingredientes nocivos, obsoletos ou controversos.

Nourivan™ Antiox: É um creme hidrofílico antioxidante, de toque suave e rápida absorção, com formulação única. Este veículo combina tocoferol, ácido ascórbico e antioxidantes naturais, em uma formulação nutritiva, proporcionando proteção e hidratação para a pele. Nourivan™ Antiox foi especialmente formulado para ser compatível com ingredientes farmacêuticos ativos (API's) e dermacêuticos (DCI's) que são facilmente suscetíveis à oxidação, promovendo sua estabilidade nessas preparações. Formulado de acordo com os mais avançados conhecimentos sobre segurança e tolerância de veículos tópicos, Nourivan™ Antiox é livre de ingredientes nocivos, obsoletos ou controversos.

Referências Bibliográficas

1. Dossiê Técnico do Fabricante.
2. Oresajo C, et al. **Protective effects of a topical antioxidant mixture containing vitamin C, ferulic acid, and phloretin against ultraviolet-induced photodamage in human skin.** J Cosmet Dermatol. 2008 Dec;7(4):290-7.
3. Fisher, GJ. **Collagen Fragmentation Promotes Oxidative Stress and Elevates Matrix Metalloproteinase-1 in Fibroblasts in Aged Human Skin.** Am J Pathol. 2009 Jan; 174(1): 101–114.
4. Auner BG, et al. **Influence of phloretin and 6-ketocholestanol on the skin permeation of sodium-fluorescein.** J Control Release 2003; 89: 321–8.
5. Auner BG, et al. **Interaction of phloretin and 6-ketocholestanol with DPPC-liposomes as phospholipid model membranes.** Int J Pharm 2005; 294: 149–55.
6. Birkedal-Hansen H, et al. **Matrix metalloproteinases: a review.** Crit Rev Oral Biol Med. 1993;4:197–250.
7. Calliste CA, et al. **Chalcones: structural requirements for antioxidant, estrogenic and antiproliferative activities.** Anticancer Res 2001; 21: 3949–56.

8. Fisher G, et al. **Mechanisms of photoaging and chronological skin aging.** Arch Dermatol. 2002;138:1462–1470.
9. Fligiel S, et al. **Collagen degradation in aged/photodamaged skin in vivo and after exposure to matrix metalloproteinase-1 in vitro.** J Invest Dermatol. 2003;120:842–848.
10. Jacob M. **Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions.** Biomed Pharmacother. 2003;57:195–202.
11. Jeon D, et al. **Phloretin Exerts Anti-Tuberculosis Activity and Suppresses Lung Inflammation.** Molecules. 2017 Jan 22;22(1). pii: E183.
12. Kum H, et al. **Evaluation of anti-acne properties of phloretin in vitro and in vivo.** Int J Cosmet Sci. 2016 Feb;38(1):85-92.
13. Lahmann C, et al. **Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers.** Lancet. 2001;357:935–936.
14. Lee KW, et al. **Major phenolics in apple and their contribution to the total antioxidant capacity.** J Agric Food Chem 2003; 51: 6516–20.
15. Leu SJ, et al. **Phenolic constituents of Malus doumeri var. formosana in the field of skin care.** Biol Pharm Bull 2006; 29: 740–5.
16. Nagase, H et al. **Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs.** Cardiovascular Research, Volume 69, Issue 3, 15 February 2006, Pages 562–573.
17. Nakamura Y, et al. **Dihydrochalcones: evaluation as novel radical scavenging antioxidants.** J Agric Food Chem 2003; 51: 3309–12.
18. Page-McCaw A, et al. **Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling.** Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8:221–233.
19. Rezk BM, et al. **The antioxidant activity of phloretin: the disclosure of a new antioxidant pharmacophore in flavonoids.** Biochem Biophys Res Comm 2002; 295: 9–13.
20. Ridgway T, et al. **Antioxidant action of novel derivatives of the apple-derived flavonoid phloridzin compared to oestrogen: relevance to potential cardioprotective action.** Biochem Soc Trans 1997; 25: 106S.
21. Smith J, et al. **Alterations in human dermal connective tissue with age and chronic sun damage.** J Invest Dermatol. 1962;39:347–350.
22. Toy LW. **Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair.** J Wound Care. 2005;14:20–22.
23. Uitto J, et al. **Molecular mechanisms of cutaneous aging: connective tissue alterations in the dermis.** J Invest Dermatol Symp Proc. 1998;3:41–44.
24. Varani J, et al. **Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation.** Am J Pathol. 2006;168:1861–1868.
25. Wang H, et al. **Phloretin attenuates mucus hypersecretion and airway inflammation induced by cigarette smoke.** Int Immunopharmacol. 2017 Dec 12;55:112-119.
26. Warren R, et al. **Age, sunlight, and facial skin: a histologic and quantitative study.** J Am Acad Dermatol. 1991;25:751–760.
27. West M. **The cellular and molecular biology of skin aging.** Arch Dermatol. 1994;130:87–95.
28. Zheng W, et al. **The protective effect of phloretin in osteoarthritis: an in vitro and in vivo study.** Food Funct. 2017 Nov 23.