



REALLAGEN™
Booster Biomimético de Colágeno III

VPK®
FARMA

INTRODUÇÃO

O último Censo do Brasil em 2018, mostra que a expectativa de vida do brasileiro alcançou a maior média da história. A última projeção divulgada pelo IBGE mostra que a longevidade chegou a 76 anos. Um salto de 22 anos em relação ao registrado na década de 1960, por exemplo, quando a média chegava a 54.

Estimativas parciais de 2019 mostram que o Brasil possui em torno de 208 milhões de habitantes e estima-se que até 2060, a população com mais de 60 anos mais que dobrará de tamanho e atingirá 32,1% do total de habitantes. Em 2018, ela representa 13,44%. Em 2060, um quarto (25%) da população terá mais de 65 anos — a expectativa de vida será de 81 anos.

Socialmente, o envelhecimento é hoje uma grande preocupação que está intrinsecamente associada ao aumento da expectativa de vida. Fora do contexto de doenças degenerativas graves que afetam as populações idosas, alguns sinais visíveis normais relativos ao envelhecimento, como a flacidez e as rugas da pele, influenciam a percepção social e individual dos povos.

Fisiologicamente, o envelhecimento está associado à perda da sustentação e elasticidade da pele, à lenta taxa de renovação celular, à redução da rede vascular e glandular e à severas disfunções associadas a barreira cutânea, acredita-se que, de acordo com o estilo de vida as funções fisiológicas normais da pele podem diminuir em 50% até a meia-idade, sendo refletidas diretamente na aparência da pele. O envelhecimento da pele, especialmente na face, está associado a um aumento progressivo da extensibilidade e a uma redução da elasticidade. Com o aumento da idade, a pele também se torna mais frágil e suscetível ao trauma, levando a mais lacerações e contusões. Além disso, a cicatrização de feridas é prejudicada em idosos.

O envelhecimento cutâneo manifesta-se como uma redução progressiva da função máxima e da capacidade de reserva do tecido cutâneo. Não é um evento biológico único e uniforme e é induzido por fatores intrínsecos e extrínsecos.

O envelhecimento intrínseco é um inevitável processo caracterizado principalmente por alterações funcionais e por alterações morfológicas brutas. A pele parece seca e pálida com rugas finas exibindo um certo grau de frouxidão e uma variedade de neoplasias benignas. Em contraste, o envelhecimento extrínseco da pele é um processo caracterizado por marcantes alterações morfológicas e fisiológicas que em geral, levam a um envelhecimento prematuro da pele e se manifestam de forma proeminente através do aparecimento de rugas grosseiras, elastose solar, irregularidades pigmentares e aparência texturizada da pele. Estes sinais sobrepõem-se aos sinais intrínsecos do envelhecimento cutâneo em áreas expostas do corpo. A taxa de envelhecimento extrínseco da pele varia notavelmente entre indivíduos e entre populações étnicas, que não se aplica à taxa de envelhecimento intrínseco da pele.

Isto se dá pois o envelhecimento extrínseco é gerado exclusivamente por fatores ambientais externos, como a poluição do ar, tabagismo, má nutrição e exposição ao sol. Notavelmente, a exposição a longo prazo a radiação ultravioleta solar (UV) é o principal fator de envelhecimento extrínseco da pele e é referido como fotoenvelhecimento sendo considerado o fator de envelhecimento mais difícil de ser contornado, pois, quase que inevitavelmente estamos expostos a radiação solar diariamente, portanto o fotoenvelhecimento é responsável por aproximadamente 80% do processo de envelhecimento facial.

De forma geral, tanto no envelhecimento intrínseco quanto extrínseco, estes processos de envelhecimento são acompanhados por alterações nas células cutâneas, bem como alterações estruturais e funcionais nos componentes da matriz extracelular, tais como colágeno, elastina e proteoglicanos que são necessários para fornecer resistência à tração, elasticidade e hidratação para a pele, respectivamente.

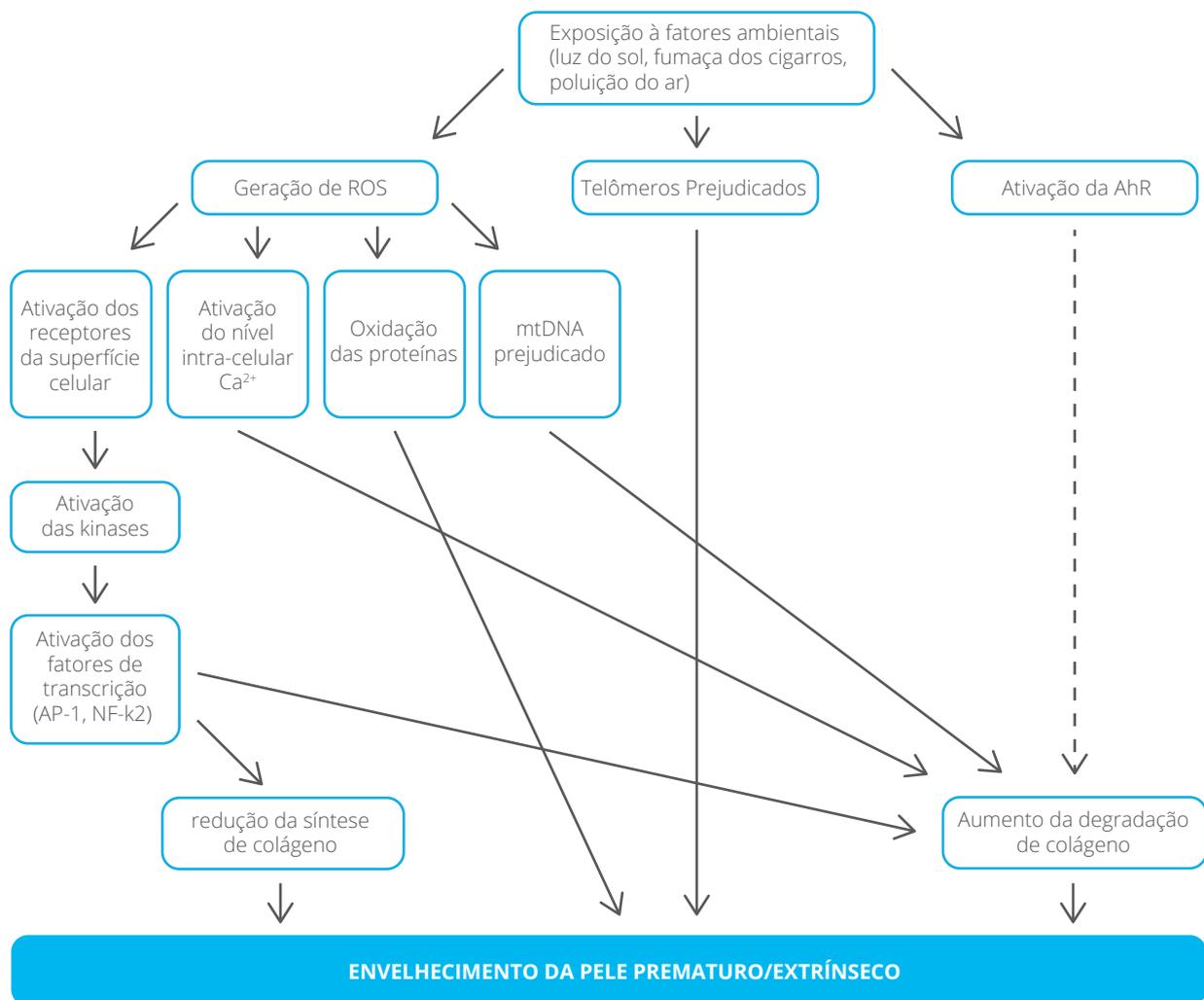


Figura 1: Caminhos da exposição ambiental ao envelhecimento cutâneo prematuro / extrínseco. Geração de ROS (Espécies reativas de Oxigênio); mtDNA (DNA mitocondrial), AhR (Receptor Hidrocarboneto de Arila)

Os mecanismos descritos acima pelos quais os diferentes fatores ambientais podem contribuir para o envelhecimento prematuro/extrínseco da pele podem levar a dois processos, que perturbam diretamente a matriz de colágeno da pele: (1) diminuição da síntese de colágeno e (2) aumento da degradação do colágeno, levando à aparência característica de pele envelhecida.

Todos esses mecanismos também estão envolvidos no processo de envelhecimento intrínseco da pele, porém, eles são exacerbados pela exposição ambiental.

A atrofia do colágeno é um fator importante no envelhecimento da pele. Existe uma forte correlação entre a perda de colágeno na pele e a deficiência de estrogênio devido à menopausa.

O colágeno é a proteína mais abundante produzida pelos mamíferos e é fundamental na formação contígua do interstício através da epiderme.

Derivado da palavra grega “Kolla” ou cola, o colágeno é o principal componente da pele, dos tecidos conjuntivos, cartilagens, ligamentos, tendões e ossos. Essencial para manter o corpo saudável, e constitui de 20 a 30 por cento das proteínas no corpo. Ele também é necessário para criar o “andaime” no qual as células são colocadas, por isso é vital para o desenvolvimento de órgãos.

O colágeno tipo III é um colágeno fibrilar e consiste em apenas uma cadeia α de colágeno, em contraste com a maioria dos demais colágenos. É um homotrímero contendo três cadeias $\alpha 1$ (III) enroladas em torno de si em uma tríplice hélice. O colágeno tipo III é secretado por fibroblastos e outros tipos de células mesenquimais. O colágeno tipo III, juntamente com o colágeno tipo I, são os principais constituintes da matriz intersticial.

A derme adulta contém na maioria dos colágenos fibrilares, incluindo o tipo I (80% de todos os colágenos), tipo III (15%) e colágeno tipo V (5%). Tipos I e III constituem o esqueleto principal que impulsiona a organização matricial da derme.

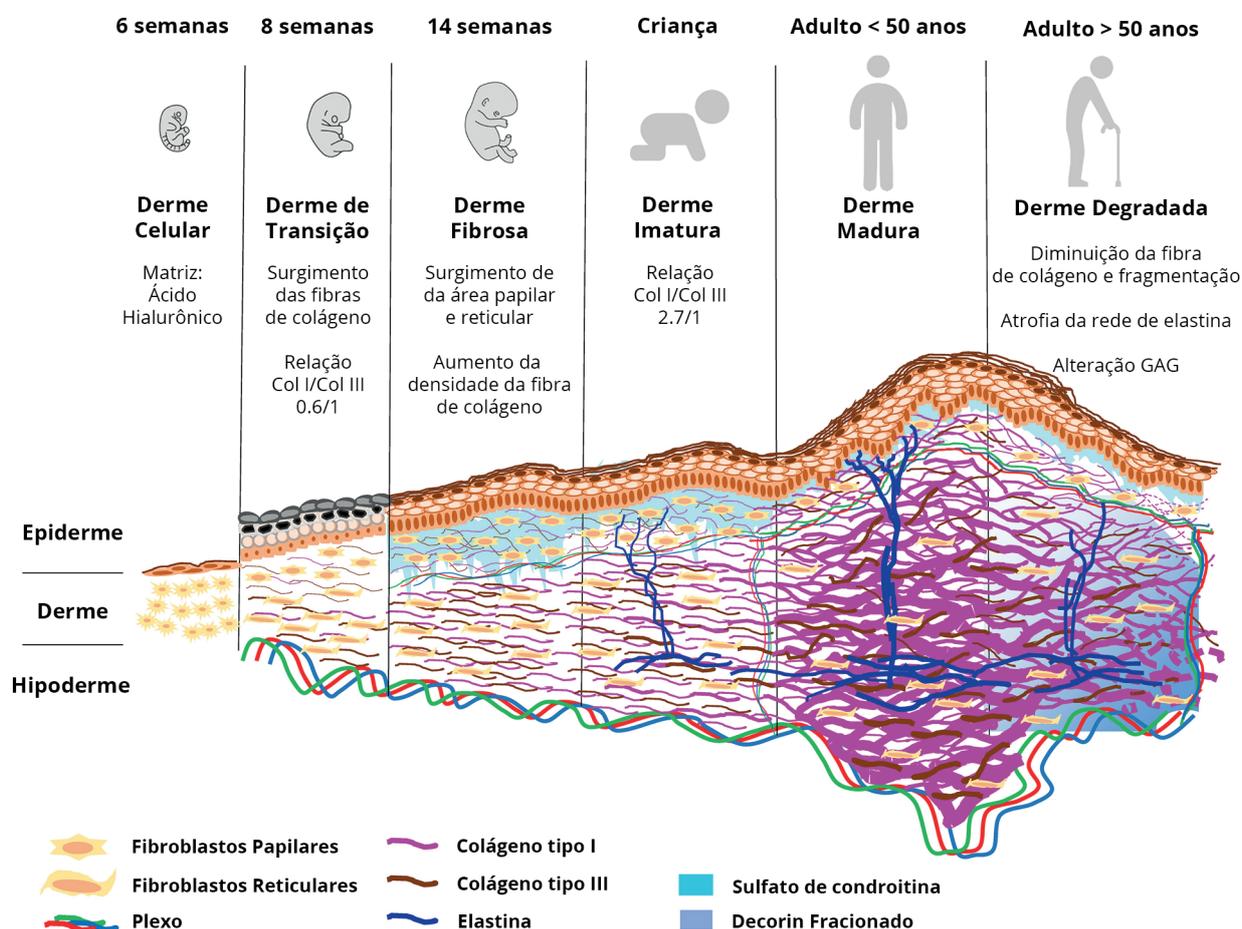


Figura 2: Representação esquemática da Derme e sua evolução durante o desenvolvimento Humano e envelhecimento.

Sabidamente a diminuição e a deterioração do colágeno viável presente na derme e em menor quantidade na epiderme humana leva ao envelhecimento notável da pele. Seja este envelhecimento intrínseco ou extrínseco todos os fatores relacionados à ambos atuam em detrimento da disponibilidade de colágeno e da diminuição da sustentação e preenchimento da cútis.

A reposição de colágeno por via oral, é uma alternativa ainda bastante polêmica tanto do ponto de vista ético/social quanto nutricional e quem vem sendo discutida por especialistas ao longo dos anos.

Colágenos disponíveis comercialmente são derivados principalmente de fontes animais e, elevam o consumo de colágeno por via oral à um patamar de discussão social e ético, uma vez que a comunidade vegetariana/vegana que luta por uma alimentação saudável e livre da crueldade do abate animal não possui alternativa viável para a sua reposição.

Em 2016, o mercado de colágeno foi estimado em 3,71 bilhões de dólares e deverá atingir 6,63 bilhões de dólares em 2025. Suplementos de colágeno, são originários de várias fontes como por exemplo: suínos, bovinos e marinho e disponíveis em várias formas como: proteína, gelatina, hidrolisado e peptídeos. Estes são comercializados com a propaganda de melhorar a integridade da pele e modular o seu envelhecimento.

Entretanto, mesmo com este aumento no interesse do paciente em suplementações orais de colágeno e da participação de mercado, o uso de colágeno na dermatologia permanece controverso, devido à falta de regulamentação relacionada a qualidade dos ingredientes encontrados em suplementos de colágeno disponíveis comercialmente e principalmente à sua absorção e eficácia.

Biomimética - Inovação inspirada pela natureza

O princípio subjacente da biomimética é que, durante um período de 3,8 bilhões de anos, a evolução criou organismos e sistemas biológicos com mecanismos de ajuste brilhantes que são superiores às nossas invenções e soluções.

A Biomimética usa toda a gama de sistemas biológicos - desde células microscópicas até o comportamento complexo de ecossistemas inteiros - como modelos e derivados de critérios de projeto, que abrem novas e inesperadas oportunidades para encontrar soluções. Em essência, a biomimética consolida milênios de evolução em um processo de inovação criativo e aberto.

A Biomimética na cosmetologia, visa sintetizar as características fisiológicas da pele, aliada a reprodução do que encontramos em elementos da natureza vegetal ou animal, afim de, através de ativos análogos aos componentes essenciais da pele, suprir as suas necessidades que são cada vez mais visíveis ao longo dos anos.

Reallagen™

Reallagen™ foi mimeticamente desenvolvido a partir do colágeno humano, e é produzido através de um processo biotecnológico patenteado de engenharia genética que consiste na otimização da molécula de colágeno humano sendo utilizado como um molde, e biomimeticamente reproduzido através da sua introdução na levedura eucariótica *Pichia pastoris*, com posterior fermentação, separação e purificação. A molécula obtida é altamente consistente com o Colágeno humano tipo III, possuindo uma alta afinidade e excelente biocompatibilidade com a pele.

Reallagen™ é um polipeptídeo de cadeia simples comprovadamente Vegano e hipoalergênico de baixo peso molecular, com alta solubilidade atuando em sinergia com componentes das diversas estruturas cutâneas.

Reallagen™ Mecanismo de Ação

Acredita-se que Reallagen™ promoverá o crescimento, migração e comunicação celular de queratinócitos através de um efeito parácrino na proliferação e ativação de fibroblastos dérmicos que levam à regeneração, aumento da produção de colágeno e remodelação da matriz extracelular epidérmica. Além disso, considerando a comprovada cristalização dos lipídios intercelulares da matriz extracelular, Reallagen™ é capaz de reduzir a perda de água transepidermal aumentando eficazmente a hidratação e proteção da pele, viabilizando tratamentos cosméticos que permitem reparação através da restauração tecidual natural e endógena.

“Reallagen™ é um polipeptídeo Vegano análogo ao Colágeno tipo III humano com uma performance 200 vezes superior aos níveis de desempenho de um colágeno extraído da cartilagem bovina.”

Benefícios:

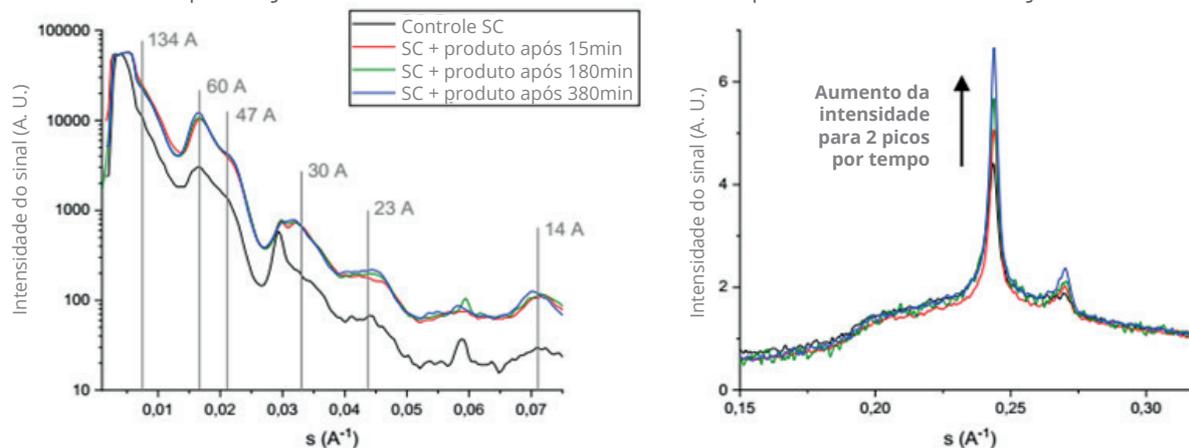
- Impulsiona a comunicação, proliferação e migração de fibroblastos dérmicos;
- Estimula a proliferação de queratinócitos;
- Aumento da síntese de colágeno endógeno;
- Estimula a regeneração da matriz extracelular através da cristalização de lipídios intercelulares com consequente fortalecimento da função barreira e aumento da hidratação;
- Acelera consideravelmente o processo de re-epitelização e reparação tecidual, participando ativamente da cicatrização de feridas;
- Diminui Rugas e Linhas de Expressão;

Aguarde: Novos estudos estão sendo realizados e trarão mais elementos relacionados a atividade de Reallagen™ na proteção contra radiação UV, aumento da luminosidade da pele e ação anti-sinais.

Reallagen™ Benefícios cientificamente comprovados:

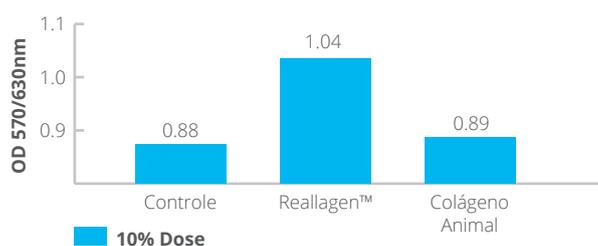
1 - Reallagen™ e a sua capacidade de Penetração Cutânea

Comparação dos sinais mais intensos para cada condição



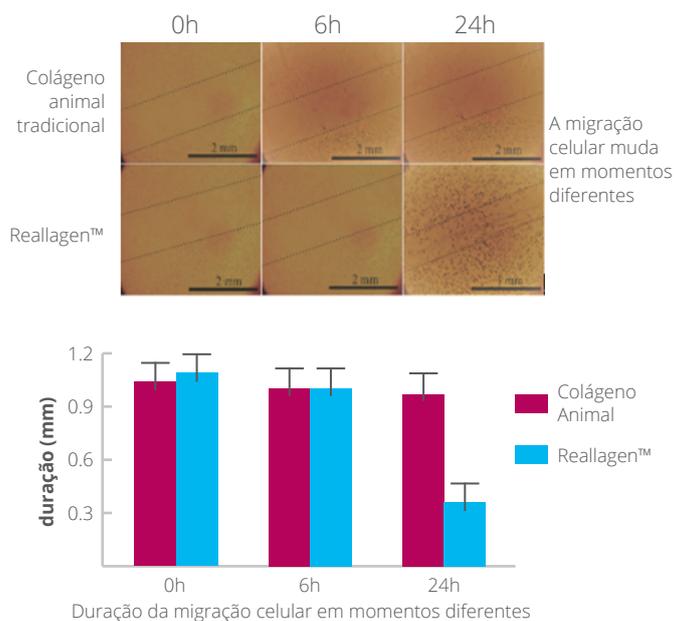
- A taxa de penetração de Reallagen™ através do estrato córneo pode chegar até 80% -90%.
- Seguro e gentil, não impede ou destrói a estrutura do estrato córneo.
- Promove o aumento e melhora a cristalização da estrutura dos lipídios intercelulares, levando a uma melhor função de barreira.
- O efeito é observado apenas alguns minutos. (Absorção rápida, efeito instantâneo)
- O efeito persiste e até é reforçado após 6 horas. (Efeito de longa duração)

2 - Reallagen™ e sua capacidade de promover Crescimento Celular



Quando aplicado à uma concentração de 10%, Reallagen™ auxilia o efeito de crescimento epidérmico humano superior quando comparado ao colágeno animal.

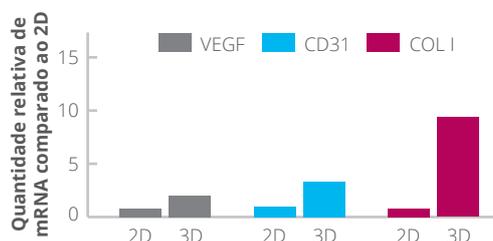
3 - Reallagen™ e sua capacidade de promover Regeneração e Reparação Tecidual (Promoção de migração de fibroblastos)



Este experimento usa o dano celular controlado (similar ao modelo in vitro de cicatrização de feridas) para determinar a migração celular e a capacidade de reparo de Reallagen™ versus colágeno animal comumente comercializado.

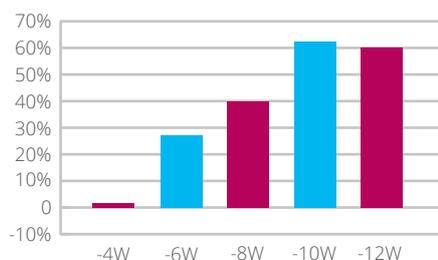
Experimentos acima demonstram que a taxa de cicatrização “ferida” do grupo experimental utilizando Reallagen™ é significativamente mais rápida do que o colágeno comercialmente disponível.

4 - Reallagen™ e sua habilidade de reparo tecidual (Aumento da expressão de fatores de crescimento)



Experimentos mostraram que Reallagen™ promove a liberação de fatores de reparo em células endoteliais de veia umbilical humana (HUAEC) e promove a expressão de mais genes de colágeno, o que acelera a cicatrização das células do tecido.

5 - Reallagen™ e sua capacidade Antirrugas e linhas de expressão



- A ação antirrugas é notável após uma aplicação de 4 semanas consecutivas;
- A taxa de redução de rugas e linhas de expressão em 8 semanas é 40% e em 10 semanas é superior a 60%.

Reallagen™ formas de apresentação:

Reallagen™:

Dosagem Usual: 0,5 a 15%

Informações sobre o produto:

INCI name: Sh-polypeptide-123, Water, Glycerin, 1,2-Hexanediol.

Descrição: Líquido transparente incolor ou amarelo claro;

Recomendações Farmacotécnicas

Aquecimento: A temperatura da fase aquosa deverá ser mantida abaixo de 45°C (podendo ser aquecida ao máximo 80°C)

Incompatibilidades: Conservantes que liberam Formaldeído tais como: Imidazolidinil urea, bis (hidroximetil) imidazolidinilureia, DMDM hidantóina;

pH: 5 – 8

Aplicações:

- Máscaras faciais: 0,5% – 1%
- Cremes e Loções: 1% – 2%
- Cremes e Sérums para área dos olhos: 3% - 5%
- Produtos reparadores/cicatrizantes: 10% - 15%

Diferenciais:

- Não contém conservantes;
- Dispersível em água;
- Fonte não animal
- Zero risco de vírus
- Não alergênico
- Produto Certificadamente Vegano

Reallagen™ Esferas:

Dosagem Usual: 1 esfera dissolvida em meio predominantemente aquoso de 1 a 2 vezes por semana;

Informações sobre o produto:

INCI name: Sh-polypeptide-123, Pullulan, Mannitol, Trehalose, Sodium Hyaluronate.

Descrição: Sólido esférico sopro branco;

Recomendações Farmacotécnicas

Incompatibilidades: Conservantes que liberam Formaldeído tais como: Imidazolidinil ureia, bis (hidroximetil) imidazolidinilureia, DMDM hidantoína;

pH: 5 – 8

Aplicações:

- Máscaras faciais

Diferenciais:

- Não contém conservantes;
- Dispersível em água;
- Fonte não animal
- Zero risco de vírus
- Não alergênico
- Produto Certificadamente Vegano



GMO
Free



Produto
Vegano



Referências Bibliográficas:

- Ahmed, T., Nash, A., Clark, K.E., Ghibauda, M., et al. Combining nano-physical and computational investigations to understand the nature of aging in dermal collagen. *Int. J. Nanomed.* 21 (April (12)), 3303–3314. <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S121400>.
- Ali-Bahar, M., Bauer, B., Tredget, E.E., Ghahary, A. Dermal fibroblasts from different layers of human skin are heterogeneous in expression of collagenase and types I and III procollagen mRNA. *Wound Repair Regen* 12:175–82
- Bode, M. Characterization of type I and type III collagens in human tissues. Department of Clinical Chemistry, University of Oulu, FIN-90014 University of Oulu, Finland. 2000.
- Brinckmann, J., Bodo, M., Brey, M., et al. Analysis of the age related composition of human skin collagen and collagens synthesized by fibroblast culture. *Arch. Dermatol. Res.* 286 (7), 391–395.
- Calleja-Agius, J., Muscat-Baron, Y., Brincat, M. P. Skin Ageing. First Published June 1, 2007 Review Article. Disponível em: <https://doi.org/10.1258/175404507780796325> Acesso em: Agosto, 2019.
- Chinese firm aiming to go global with its animal-free collagen alternative. Disponível em: <https://www.cosmeticsdesign-asia.com/Article/2019/03/13/Chinese-firm-aiming-to-go-global-with-its-animal-free-collagen-alternative> Acesso em: Agosto, 2019.
- Choi, F.D., Sung, C.T., Juhasz, M.L., Mesinkovsk, N.A. Oral Collagen Supplementation: A Systematic Review of Dermatological Applications. January 2019 | Volume 18 | Issue 1 | Original Article | 9 | Copyright © January 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30681787> Acesso em: Agosto, 2019.
- Collagen Market Size, Share & Trends Analysis Report By Source (Bovine, Porcine), By Product (Gelatin, Native, Hydrolyzed), By Application (Food & Beverages, Healthcare), And Segment Forecasts, 2019 – 2025.
- Gelsea, K., Pöschl, E., Aigner, T. Collagens—structure, function, and biosynthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews* 55 (2003) 1531– 1546
- Ganceviciene, R., Liakou, A.I., Theodoridis, A. et al. Skin anti-aging strategies. *Dermato-Endocrinology* 4:3, 308–319; July–December 2012; Landes Bioscience. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4161/derm.22804> Acesso em: Agosto, 2019.
- Grinnell, F. Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices. *Trends Cell Biol* 2003, 13:264–269
- Haydonta, V., Bernard, B.A., Fortunel, N.O. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mechanisms of Ageing and Development* 177 (2019) 150–156. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.006> Acesso em: Agosto, 2019.
- K. von der Mark, Structure, biosynthesis and gene regulation of collagens in cartilage and bone, *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism*, Academic Press, Orlando, 1999, pp. 3– 29.
- Krutmann, J., Bouloc, A., Sore, G. et al. The skin aging exposome. *Journal of Dermatological Science* 85 (2017) 152–161
- Lovell, C.R., Smolenski, K.A., Duance, V.C., et al. Type I and III collagen content and fibre distribution in normal human skin during ageing. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1987.tb04921.x> Acesso em: Agosto, 2019.
- Marcos-Garcés, V., Molina Aguilar, P., Bea Serrano, C., et al. Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing – a morphometric and comparative study. *J. Anat.* 225 (July (1)), 98–108. <http://dx.doi.org/10.1111/joa.12186>
- Mays, P.K., Bishop, J.E., Laurent, G.J. Age-related changes in the proportion of types I and III collagen. Volume 45, Issue 3, 30 November 1988, Pages 203-212. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(88\)90002-4](https://doi.org/10.1016/0047-6374(88)90002-4) Acesso em: Agosto, 2019.
- Non Animal-Collagen Set To Disrupt Market. Feb.2019 Disponível em: <https://www.personalcaremagazine.com/story/27477/non-animal-collagen-set-to-disrupt-market> Acesso em: Agosto, 2019.

- Nielsen, M.J., Karsdal, M.A. Chapter 3 - Type III Collagen. *Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin. Structure, Function and Biomarkers*. 2016, Pages 21-30
- Noviton Report: Analysis of the effect of Reallagen™ on the lipids of stratum corneum using X-ray microdiffraction.
- Ortolan, M.C.A.B., Biondo-Simões, M.L.P., Baroni, E.R.V. et al. Influence of aging on the skin quality of white-skinned women: the role of collagen, elastic material density, and vascularization. *Rev Bras Cir Plást.* 2013;28(1):41-8
- PROJEÇÃO da população do Brasil e das Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2010-2060. Rio de Janeiro: IBGE, 2018. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticasnovoportais/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados> Acesso em: Agosto, 2019.
- Varani, J., Dame, M.K., Rittie, L. et al. Decreased Collagen Production in Chronologically Aged Skin: Roles of Age-Dependent Alteration in Fibroblast Function and Defective Mechanical Stimulation. *American Journal of Pathology*, Vol. 168, No. 6, June 2006.
- Vierkötter, A., Krutmann, J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations, *Dermato-Endocrinology*, 4:3, 227-231, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/derm.19858> Acesso em: Agosto, 2019
- Wang, C., Rong, Y., Ning, F., Zhang, G. The content and ratio of type I and III collagen in skin differ with age and injury. *African Journal of Biotechnology* Vol. 10(13), pp. 2524-2529, 28 March, 2011.
- Werner, S., Krieg, T., Smola, H. Keratinocyte–Fibroblast Interactions in Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology* (2007) 127, 998–1008. doi:10.1038/sj.jid.5700786
- Zhang, S., Duan, E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplantation* 2018, Vol. 27(5) 729–738. DOI: 10.1177/0963689717725755