



REPROGRAME SEU ENVELHECIMENTO

DIFERENCIAIS DE TELOGEN®

- 🌿 Estimula a enzima telomerase
- 🌿 Protege os telômeros
- 🌿 Reduz a senescência celular
- 🌿 Promove a longevidade

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

TELOGEN® é um *blend* das espécies *Astragalus membranaceus* e *Polygonum cuspidatum*, com tripla padronização em 0,5% cicloastragenol, 1% astragalosídeo IV e 1% trans-resveratrol, que atua na promoção da longevidade, por meio de mecanismos epigenéticos, estimulando a atividade da telomerase e mantendo o comprimento adequado dos telômeros, que correspondem a um importante marcador do processo de envelhecimento e senescência celular.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

TELÔMEROS E TELOMERASE: ESTRUTURA E FUNÇÃO

Telômeros são regiões não codificantes do genoma, que funcionam como capas protetoras das extremidades dos cromossomos. Consistem em longas séries de curtas e repetidas sequências de bases de nitrogênio 5'-TTAGGG-3' e proteínas associadas, que exercem um papel importante na manutenção e integridade do DNA (TEIXEIRA, 2021).

Estas estruturas possuem funções biológicas essenciais, como proteger os cromossomos de recombinações e fusões das sequências finais entre si, reconhecer danos ao DNA, estabelecer mecanismos para replicações dos cromossomos, contribuir na organização funcional cromossômica no núcleo, participar na regulação da expressão genética e servir à maquinaria molecular, como um "relógio" que controla a capacidade replicativa de células humanas e o início da senescência celular (PERINI et al., 2008).

Os telômeros estão associados a proteínas, compostas por seis subunidades chamadas de shelterina e desta forma, desempenham um papel na proteção dos cromossomos e na regulação do comprimento dos telômeros (MIR et al., 2021).

Para evitar o encurtamento telomérico progressivo a cada divisão celular e a perda de informações genéticas, periodicamente os segmentos de DNA perdidos são recuperados, o que depende de um complexo enzimático ribonucleoproteico, a telomerase. Trata-se de uma DNA-polimerase RNA-dependente, que sintetiza as repetições teloméricas de DNA e consiste de dois componentes a saber: funcional do RNA (em humanos, chamado hTERC), que é um molde para a síntese telomérica do DNA e a proteína catalítica (hTERT), com atividade de transcriptase reversa. Portanto, este complexo tem um pequeno componente de RNA que constitui o molde para a síntese das sequências repetidas que

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

compõem o telômero. As bases nucleotídicas são adicionadas individualmente na sequência correta e a telomerase progride descontinuamente, ou seja, o molde de RNA é posicionado sobre o DNA iniciador, vários nucleotídeos são adicionados ao iniciador e a enzima transloca-se para começar o processo novamente (PERINI et al., 2008; BRADFIELD et al., 2020). A estrutura dos telômeros associados à shelterina e do complexo telomerase estão descritas na figura 1.

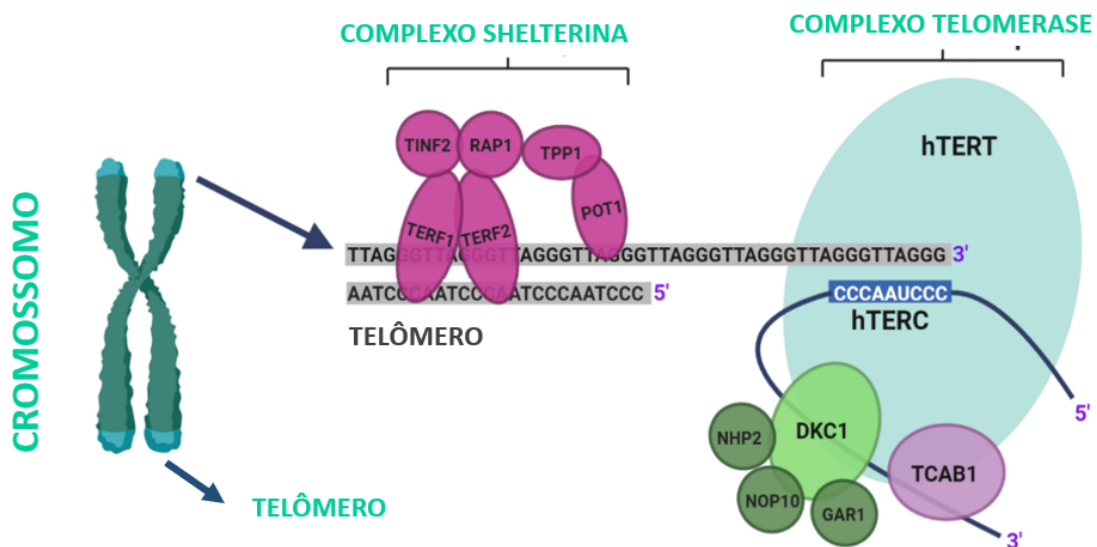


Figura 1: Estrutura dos telômeros associados à shelterina e do complexo telomerase (BRADFIELD et al., 2020).

TELÔMEROS E TELOMERASE: ENVELHECIMENTO

O encurtamento do telômero é um marcador da senescência celular e do envelhecimento do organismo. Uma taxa acelerada de atrito dos telômeros é uma característica das doenças relacionadas à idade. Portanto, o comprimento dos telômeros (TL) é um dos melhores biomarcadores do envelhecimento, associado à análise de outros fatores., como parâmetros imunológicos, índices de idade epigenética, entre outros (VAISERMAN; KRASNIENKOV, 2021).

O corpo humano possui cerca de cem bilhões de células, sendo que algumas possuem vida mais curta e outras, mais longa. Nestas últimas, em certo ponto, o mecanismo de duplicação começa a falhar e as células não são mais substituídas, com interrupção no ciclo de divisão. Cada célula tem um número limitado de divisões possíveis. A razão está na estrutura dos cromossomos que são duplicados, para obter uma cópia para si e outra para a célula-filha. Mas, este processo não é perfeito e falha em copiar as extremidades cromossômicas (telômeros). Após cada divisão celular, os telômeros ficam mais curtos e desgastados (figura 2), de forma que a parte dos cromossomos que contêm a informação genética começa a deteriorar. Para evitar este envelhecimento, seria necessário esticar as extremidades dos cromossomos, o que ocorre devido à telomerase. Contudo, esta enzima é ativa apenas em células embrionárias e em algumas adultas, como no sistema imunológico. Em outras, sua atividade esgota com o tempo, o que justifica a senescência celular, que é muito associada ao desenvolvimento de doenças, como câncer, diabetes, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas e osteoartrite (MUSUMECI et al., 2015).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

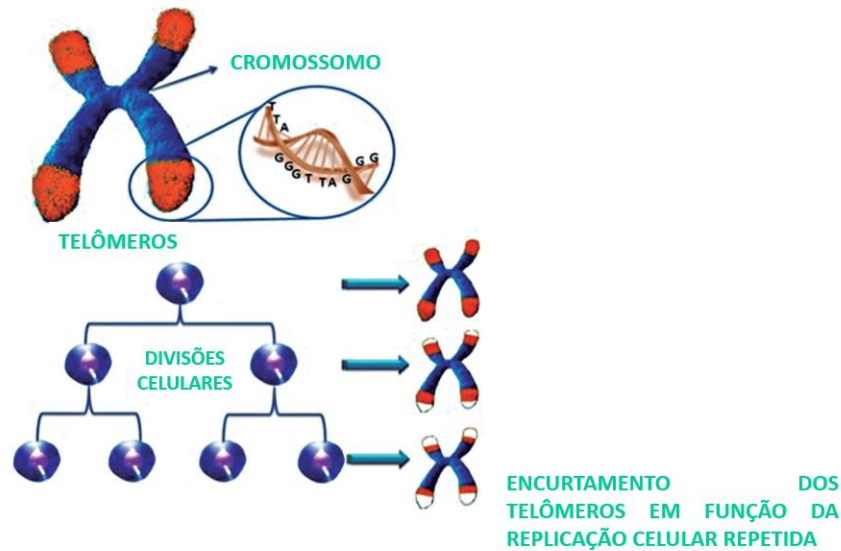


Figura 2: Encurtamento dos telômeros em função dos ciclos de replicação/divisão celular (MUSUMECI et al., 2015).

O comprimento dos telômeros (CT) diminui fisiologicamente com a idade e está sujeito a fatores genéticos e estilo de vida (Figura 3). Os telômeros humanos encurtam em, aproximadamente, 50 a 70 pares de bases por ano, havendo um limite no número de divisões para uma população de células normais (limite de Hayflick). Além do envelhecimento, todo processo que provoca este encurtamento acelerado pode levar à senescência ou apoptose celular. Em particular, os telômeros são vulneráveis ao estresse oxidativo, que pode ser potencializado pelo fumo e hábitos alimentares inadequados, além da inflamação crônica, infecções virais persistentes e baixa

atividade física, que também estão associadas ao aumento do atrito dos telômeros. O alongamento e a manutenção dos telômeros são controlados por um complexo de ribonucleoproteína chamado telomerase (BÜHRING et al., 2021).



Figura 3: Encurtamento dos telômeros em função dos ciclos de replicação/divisão celular (BÜHRING et al., 2021).

Os compostos de **TELOGEN**[®] possuem atividade estimuladora da telomerase e, conseqüentemente, de manutenção da estrutura e dos telômeros mais alongados, além de atividades antioxidante e anti-inflamatória, que são importantes para a estabilidade genômica, divisão celular e longevidade.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

ESTUDOS CLÍNICOS

Em estudo clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo, os grupos placebo e tratados por via oral com os ativos presentes em TELOGEN® (cicloastragenol), receberam estes tratamentos por 90 dias e com intervalos de 14 dias, por um período de 12 meses. Foram feitas visitas periódicas na pré-seleção e nos tempos zero, 3, 6, 9 e 12 meses para coleta de sangue e avaliação do comprimento dos telômeros em células sanguíneas periféricas mononucleadas. Os critérios de inclusão foram indivíduos com anticorpos IgG positivos para citomegalovirus (CMV), com idade entre 53 e 87 anos idosos (proporção entre homens e mulheres de 1,25). O CMV infecta a maioria da população mundial de forma assintomática e 78% dos indivíduos com mais de 50 anos de idade estão infectados. O CMV foi implicado na diminuição da imunidade das células T, imunossenescência associada e diminuição no repertório de receptores das células T, causando expansão clonal de células T senescentes CD8⁺ e CD28⁻ com perfil pró-inflamatório. Estudos recentes também sugerem que as infecções por CMV estão associadas ao aumento da mortalidade em idosos e são um fator potencial no desenvolvimento de doenças cardiovasculares entre indivíduos imunocomprometidos. Há investigações anteriores que apontaram que cicloastragenol pode aliviar o atrito dos telômeros em indivíduos infectados por CMV. No grupo tratado com os ativos de TELOGEN®, houve um aumento do comprimento dos telômeros em células sanguíneas mononucleares periféricas

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

(linfócitos e monócitos), em comparação com o placebo que reduziu tal comprimento, como demonstrado na figura 4 (SALVADOR et al., 2016).

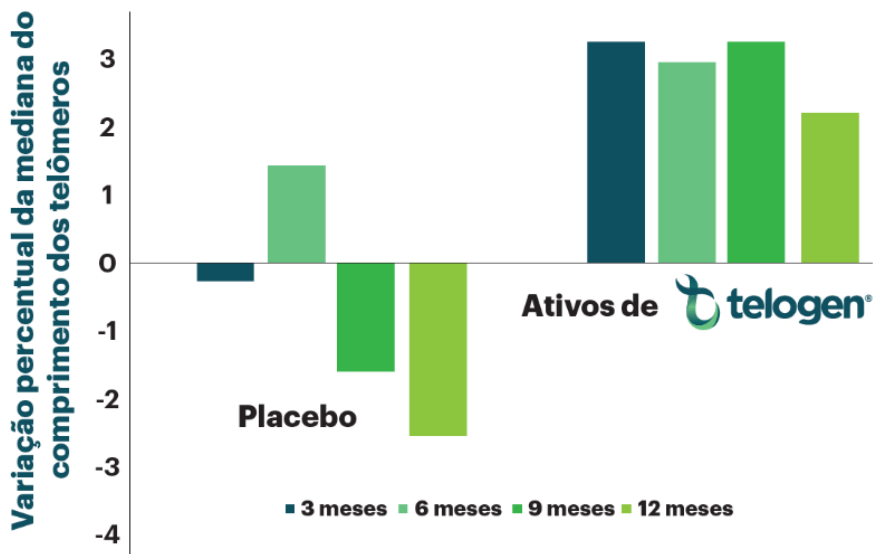


Figura 4: Variação percentual do comprimento dos telômeros nos grupos placebo e tratado com os ativos de TELOGEN®, em 3, 6, 9 e 12 meses. (SALVADOR et al., 2016).

TELOGEN®: MAIS INFORMAÇÕES

Astragalus membranaceus e Polygonum cuspidatum

Astragalus membranaceus (Huangqi) é uma erva da medicina tradicional chinesa (MTC), com uso milenar em várias doenças e para promover a longevidade. Os principais componentes são polissacarídeos, flavonoides e saponinas, que podem aumentar a atividade da telomerase e têm efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, imunorreguladores, hipolipemiantes, anti-hiperglicêmicos, hepatoprotetores, expectorantes e diuréticos (LIU et al., 2017).

Astragalosídeo IV (AG-IV) é o principal composto presente em *Astragalus membranaceus* e cicloastragenol (CAG) é a aglicona correspondente, uma saponina triterpenoide obtida da hidrólise do AG-IV (YU et al., 2018).

Os compostos CAG, AG-IV e outras moléculas também de baixo peso molecular são ativadoras da telomerase. O *up-regulation* desta enzima pode resgatar células do estado de senescência. Por este mecanismo, estudos demonstraram que CAG e AG-IV são úteis em uma série de doenças degenerativas, como síndrome metabólica, artrite e degeneração macular relacionada à idade (HONG et al., 2021; DOW, HARLEY, 2016).

Astragalus membranaceus é usada como adaptógena, para reduzir o impacto negativo do estresse crônico, modificar a resposta do organismo e aumentar, de forma não específica, a resistência aos estressores físicos, químicos e biológicos, promovendo a adaptação e sobrevivência (GERONTAKOS et al., 2020).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

De forma relacionada, ***Astragalus membranaceus*** auxilia na longevidade, sendo importante considerar os aspectos do envelhecimento a saber: encurtamento dos telômeros, regulação epigenética e genética, disfunção mitocondrial, desregulação metabólica e imunológica, perda da proteostase e desregulação da microbiota intestinal. A espécie fortalece a imunidade e melhora as funções metabólicas, respiratórias e de detoxificação. Estudos já demonstraram a ativação da telomerase, além de efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, imunorreguladores e outros. Com isto, protege contra lesões cardíacas, cerebrais, renais, intestinais, hepáticas e pulmonares em vários modelos de doenças relacionadas ao estresse oxidativo e ao envelhecimento (LIU et al., 2017).

Polygonum cuspidatum é uma planta herbácea, perene e nativa da Ásia, que possui composição química diversificada, incluindo estilbenos (destaque ao resveratrol), óleos essenciais, quinonas, flavonoides, cumarinas e lignanas. Há aplicações voltadas à medicina tradicional chinesa como melhorar a circulação sanguínea e reduzir a estase e outras diversas, praticadas pela medicina ocidental e para as quais estudos já foram realizados, como anti-hepatite, para amenorreia e leucorreia, para artralgia e outros. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que ***Polygonum cuspidatum*** possui ações antiangiogênese, antiviral, antimicrobiana, anti-inflamatória, neuroprotetora e antiproliferativa (WANG et al., 2019).

Os compostos fenólicos possuem muitas ações biológicas, pela atividade antioxidante, captadora de radicais livres e quelante de cátions bivalentes. As espécies reativas de oxigênio (ROS) são formas moleculares de oxigênio ativado, que incluem radicais hidroxila e superóxido e peróxido de hidrogênio. ROS e radicais livres produzidos por

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

luz ultravioleta (UV), radiação ionizante, reações químicas e processos metabólicos têm vários efeitos fisiopatológicos, como envelhecimento, mutações gênicas, doenças cardíacas, coronarianas e de Alzheimer, entre outras (LIN et al., 2010).

De forma conjunta e relacionada com o estresse oxidativo, *Polygonum cuspidatum* possui atividade anti-inflamatória pela inibição da via NF-kB, envolvida em processos inflamatórios agudos e referentes às doenças crônicas (BRALLEY et al., 2008).

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ingerir uma dose de 300 mg de **TELOGEN®**, duas vezes ao dia

CONTRAINDICAÇÕES

A administração oral de **TELOGEN®**, nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. Entretanto, em função de sua ação sobre o sistema imunológico, desaconselha-se a utilização em pacientes com doenças autoimunes ou em uso de terapia imunossupressora. Não deve ser utilizado em crianças, gestantes e lactantes.

*Material destinado ao profissional da saúde (médico, nutricionista ou farmacêutico).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

REFERÊNCIAS

BÜHRING J et al. Systematic review of studies on telomere length in patients with multiple sclerosis. **Aging Dis.** 2021; 12(5): 1272-1286.

BRADFIELD A et al. Investigating the role of telomere and telomerase associated genes and proteins in endometrial cancer. **Methods Protoc.** 2020; 3(3): 63.

BRALLEY EE et al. Topical anti-inflammatory activity of *Polygonum cuspidatum* extract in the TPA model of mouse ear inflammation. **J Inflamm (Lond).** 2008; 5: 1.

DOW CT; HARLEY CB. Evaluation of an oral telomerase activator for early age-related macular degeneration - a pilot study. **Clin Ophthalmol.** 2016; 10: 243-249.

GERONTAKOS SE et al. A critical review to identify the domains used to measure the effect and outcome of adaptogenic herbal medicines. **Yale J Biol Med.** 2020; 93(2): 327-346.

HONG H et al. Cycloastragenol and Astragaloside IV activate telomerase and protect nucleus pulposus cells against high glucose-induced senescence and apoptosis. **Exp Ther Med.** 2021; 22(5): 1326.

LIN YW et al. Free radical scavenging activity and antiproliferative potential of *Polygonum cuspidatum* root extracts. **J Nat Med.** 2010; 64(2): 146-52.

LIU P et al. Anti-aging implications of Astragalus Membranaceus (Huangqi): a well-known chinese tonic. **Aging Dis.** 2017; 8(6): 868-886.



MIR SM et al. Shelterin complex at telomeres: implications in ageing. **Clin Interv Aging.** 2020; 15: 827–839.

MUSUMECI G et al. Age-related degeneration of articular cartilage in the pathogenesis of osteoarthritis: Molecular markers of senescent chondrocytes. **Histol Histopathol.** 2015; 30: 1-12.

PERINI S et al. A telomerase em células-tronco hematopoéticas. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2008; 30(1): 47-53.

SALVADOR L et al. A natural product telomerase activator lengthens telomeres in humans: a randomized, double blind, and placebo controlled study. **Rejuvenation Res.** 2016; 19(6): 478-484.

TEIXEIRA MZ. Telomere length: biological marker of cellular vitality, aging, and health-disease process. *Rev Assoc Med Bras.* 2021; 67(2): 173-177.

VAISERMAN A; KRASNIENKOV D. Telomere length as a marker of biological age: state-of-the-art, open issues, and future perspectives. **Front Genet.** 2021; 11: 630186.

WANG YL et al. Autophagy and apoptotic machinery caused by Polygonum cuspidatum extract in cisplatin-resistant human oral cancer CAR cells. **Oncol Rep.** 2019; 41(4): 2549-2557.

YU Y et al. Cycloastragenol: An exciting novel candidate for age-associated diseases. **Exp Ther Med.** 2018; 16(3): 2175-2182.

ANEXO I

Sistema de Gestão da Qualidade

Relatório de Estudo Externo:

Análise de Telogen[®] em múltiplas formulações

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

1. INTRODUÇÃO

TELOGEN® é um blend das espécies *Astragalus membranaceus* e *Polygonum cuspidatum*, com tripla padronização em 0,5% cicloastragenol, 0,5% astragalosídeo IV e 1% trans-resveratrol, que atua na promoção da longevidade, por meio de mecanismos epigenéticos, estimulando a atividade da telomerase e mantendo o comprimento adequado dos telômeros, que correspondem a um importante marcador do processo de envelhecimento e senescência celular. A dose recomendada é de 300 mg de TELOGEN®, duas vezes ao dia.

2. FORMAS FARMACÊUTICAS

2.1. Compressão Direta: A linha de excipientes DiluTAB® foi desenvolvida especialmente para obtenção de comprimidos para terapias personalizadas por compressão direta, usando máquinas comprimidoras de bancada, manuais ou automáticas. O preparo de comprimidos com o excipiente DiluTAB® é simples, bastando misturá-lo com ingrediente ativo e em seguida realizar a compressão, sendo o DiluTAB® DC destinado ao preparo de comprimidos por compressão direta para administração oral.

2.2. Encapsulação: A linha de excipientes DiluCAP® é uma linha completa com 6 soluções de excipientes, prontos para o uso e desenvolvidos exclusivamente para potencializar as formulações. O DiluCAP® Hygro é um exemplo, sendo indicado para

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

IFAs higroscópicos ou deliquescentes, possuindo a funcionalidade absorvente, redução da higroscopia e deliquescência do ativo.

2.3. Sachê Efervescente: Dissolut™ é uma base efervescente constituída por ácido cítrico e bicarbonato de sódio. É uma forma farmacêutica diferenciada ideal para administração em pessoas com dificuldade de deglutição de cápsulas e para associações em grandes concentrações de ativos (1g).

Comprimidos de Telogen® 300 mg em DiluTAB® DC

INSUMO	CONCENTRAÇÃO (mg/comprimido)	Feq / FC	QUANTIDADE 60 COMPRIMIDOS
Telogen	300 mg	-	18,0 g
DiluTAB® DC	qsp 700 mg	-	24,0 g


Peso Total do Comprimido: 700 mg.

Procedimento de Manipulação dos Comprimidos.	
<ol style="list-style-type: none">1. Calcule a quantidade necessária de cada insumo requerido na prescrição.2. Pese/meça com exatidão cada insumo.3. Misture geometricamente o IFA com o excipiente.4. Tamise a mistura de pós (Tamis n° 35 <i>mesh</i>).5. Realize a compressão direta, regulando para o peso final de 700 mg. (Usar matriz e punções 13 mm.).6. Faça o peso médio.7. Envase e rotule.	
Embalagem Recomendada/Condições de Armazenamento	Validade

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ambiente Frasco de vidro âmbar com algodão dentro ou blíster. 	<ul style="list-style-type: none"> • 180 dias
Observações	
<ul style="list-style-type: none"> • Considerar nos cálculos uma sobrecarga mínima de 20% para a compensação de perda no processo de preparo. • Durante a manipulação, trabalhar em ambiente com temperatura e umidade relativa do ar menor ou igual a 45%. 	
Descrição Física do Produto Final	
<p>Características organolépticas (cor, odor, aspecto): Comprimido bege claro com pontos em branco e marrom, sabor e odor característico.</p>	

Cápsulas de Telogen® 300mg em DiluCAP® Hygro.

INSUMO	CONCENTRAÇÃO (mg/cápsula)	Feq / FC	QUANTIDADE 60 CÁPSULAS
Telogen	300 mg	-	18,0 g
DiluCAP® Hygro	qsp 1 cápsula nº 00	-	qsp 30 cápsulas nº 00
Procedimento de Manipulação das Cápsulas.			

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

1. Calcule a quantidade necessária de cada insumo requerido na prescrição.
2. Pese/meça com exatidão cada insumo.
3. Transfira para a MedCaps e reserve.
4. Complete com o excipiente no MedCaps para **cápsula número 00** e a quantidade de cápsulas desejável.
5. Passe todo produto pelo tamis nº 40 mesh.
6. Transfira para o grau e homogenize.
7. Realize o procedimento de encapsulação.
8. Envase e rotule.

Embalagem Recomendada/Condições de Armazenamento

- Temperatura ambiente
- Frasco branco opaco com algodão e sílica.

Validade

- 180 dias

Observações

- Considerar nos cálculos uma sobrecarga mínima de 20% para a compensação de perda no processo de preparo.
- Durante a manipulação, trabalhar em ambiente com temperatura e umidade relativa do ar menor ou igual a 45%.

Descrição Física do Produto Final

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

Características organolépticas (cor, odor, aspecto): Cápsulas Vermelha/branca opacas com odor característico, pó fino bege.



Sachê de Telogen® 250mg em Dissolut™

INSUMO	CONCENTRAÇÃO (mg/sachê)	Feq / FC	QUANTIDADE 30 SACHÊS
Telogen	300 mg	-	9,0 g
Flavorizante Sabor Abacaxi	25 mg	-	0,75 g
Dissolut™	qsp 1 sachê 3g	-	80,25 g


Procedimento de Manipulação dos Sachês.

1. Calcule a quantidade necessária de cada insumo requerido na prescrição.
2. Pese/meça com exatidão cada insumo.
3. Passe por um tamis nº40 *mesh* e transfira para um gral.
4. Triture e misture geometricamente todo produto.
5. Envase um a um com peso médio de 3g.
6. Faça a selagem, retirando todo ar, antes para evitar umidade.
7. Rotule.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

Embalagem Recomendada/Condições de Armazenamento	Validade
<ul style="list-style-type: none">• Temperatura ambiente• Sachê em papel laminado.	180 dias
Observações	
<ul style="list-style-type: none">• Considerar nos cálculos uma sobrecarga mínima de 20% para a compensação de perda no processo de preparo.• Durante a manipulação, trabalhar em ambiente com temperatura e umidade relativa do ar menor ou igual a 45%.	
Descrição Física do Produto Final	
<p>Características organolépticas (cor, odor, aspecto): Pó levemente granulado, bege claro com pontos brancos e odor de abacaxi.</p> <p>Palatabilidade: Sabor e efervescência agradáveis.</p>	

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br