

● MATERIAL TÉCNICO

# PhosfaTOR

MAIS ENERGIA NA VIDA



## Identificação

**Grau:** Farmacêutico ( ) Alimentício (x) Cosmético ( ) Reagente P.A. ( )

**Uso:** Interno (x) Externo ( )

**Especificação Técnica / Denominação Botânica** Fosfatidilserina e fosfolipídio enriquecido com ácido fosfatídico

**Equivalência:** Não aplicável.

### Correção:

Teor: Não aplicável. Umidade/perda por dessecação: Não aplicável. Avaliar ofator 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:** Não aplicável

**Peso Molecular:** Não aplicável

**DCB:** Não aplicável.

**CAS:** Não aplicável.

**INCI:** Não aplicável.

**Sinonímia:** Não aplicável.

**Aparência Física:** pó granulado fino amarelo amarronzado.

**Composição:** Fosfatidilserinada Lecitina de Soja, dióxido de silício

### Características Especiais

- Certificação Kosher
- Produto GMO-livre
- Produto vegano
- Produto de origem natural

### Aplicações

#### Propriedades:

- Saúde cognitiva
- Redução do estresse
- Recuperação do exercício

#### Indicações:

- Ganho de massa muscular;
- Redução dos níveis de cortisol e estresse;
  - Saúde cognitiva;
  - Sarcopenia.

#### Vias de Administração / Posologia ou Concentração:

- Para ganho de massa muscular: 3 g/dia (isolado).
- Associado: 1,5g/dia.
- Para redução de estresse e dos níveis de cortisol: 400 mg/dia.
- Saúde cognitiva: 400-600 mg/dia.



**Observações Gerais:** Não aplicável.

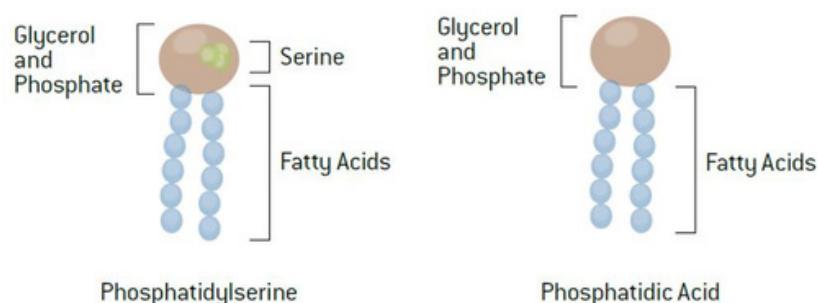
## Farmacologia

### Mecanismo de Ação:

Pesquisas têm demonstrado que à medida que envelhecemos, a quantidade de fosfatidilserina em nossas células cerebrais começa a declinar (Figura 1). Enquanto a fosfatisilserina é encontrada em fontes alimentares, tais como produtos lácteos e carnes, a ingestão de tais produtos diminui conforme envelhecemos. A suplementação com PhosfaTOR® pode aumentar a ingestão dietética de fosfatisilderina e ajudar a restaurar os níveis de fosfatidilserina em nossas células cerebrais. PhosfaTOR® tem a vantagem de conter ácido fosfatídico, um precursor para muitos fosfolipídeos importantes. A evidência clínica tem mostrado que a suplementação com PhosfaTOR® pode ajudar a diminuir o estresse.

### Fosfolipídeos no corpo

Afosfatidilserina é um tipo específico de fosfolipídeo. Fosfolipídeos são os principais componentes das membranas celulares, fornecendo estrutura e suporte. Também, atuam como agentes ativos de superfície, facilitando funções biológicas nas superfícies água-ar nos pulmões e intestinos. Fosfolipídeos podem ser, ainda, processados por enzimas para fornecer hormônios ou neurotransmissores. Mesmo sendo encontrada em todas as membranas celulares, a fosfatidilserina (Figura 2) é encontrada em quantidades concentradas em células do cérebro. Como componente estrutural de membranas celular, a fosfatidilserina é importante para a membrana celular com o papel de fluidez e apoio. Ela também serve como um cofator enzimático e desempenha papel na apoptose ou morte celular programada. A pesquisa demonstrou que à medida que envelhecemos, a quantidade de fosfatidilserina das nossas células começam a diminuir.



**Figura 2.** Estrutura da fosfatisilserina e ácido fosfatídico, maiores componentes do PhosfaTOR ®.

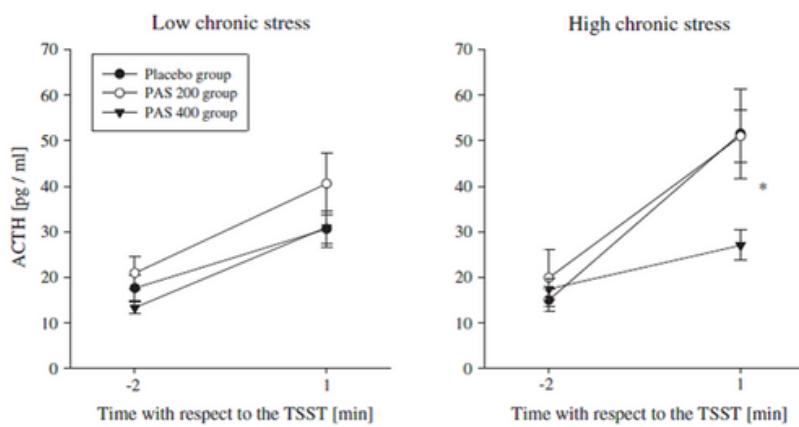
O ácido fosfatídico (Figura 2), é a forma mais simples de fosfolipídeo e é um importante precursor para outros fosfolipídeos, incluindo fosfatidilserina. Também atua como uma molécula sinalizadora na membrana celular e pode influenciar a curvatura da membrana.

### Saúde Cognitiva

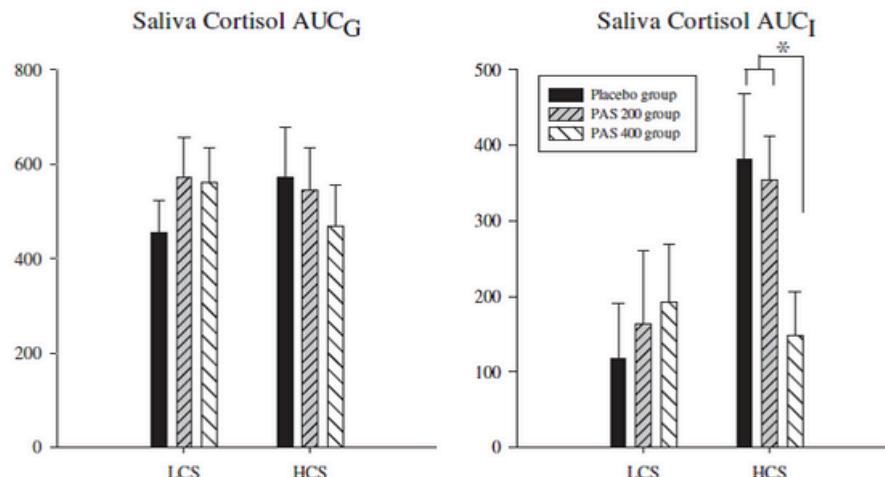
Fosfatidilserina tem sido amplamente estudada como um ingrediente para a saúde cognitiva. Numerosos estudos têm demonstrado que a fosfatisilserina ajuda a melhorar as funções cerebrais que, por sua vez, declinam com a idade. Especificamente, a fosfatidilserina tem sido mostrada para melhora da retenção de memória e suporte da concentração mental. Além disso, é o único ingrediente para a saúde cognitiva o qual o FDA permite uma alegação de saúde qualificada.

## Redução de estresse

Asuplementação com PhosfaTOR® tem mostrado seu impacto sobre a resposta ao estresse, incluindo a diminuição dos níveis de cortisol e angústia. Em um estudo duplo cego, controlado por placebo, os participantes ingeriram PhosfaTOR® ou placebo, durante 3 (três) semanas. Depois de três semanas de suplementação, os participantes completaram o ‘Teste Social de Estresse’. O cortisol sérico e salivar foram mensurados, bem como, o estresse notado. Participantes do estudo que ingeriram 400mg de PhosfaTOR® tiveram resultados estatisticamente significativos, com diminuição dos níveis de cortisol e de angústia após o teste de estresse.



**Figure 1** ACTH response to acute stress; \*p < 0.05. PAS 200 group: 200 mg PA & 200 mg PS per day; PAS 400 group: 400 mg PA & 400 mg PS per day.



**Figure 3** Saliva cortisol response to acute stress; \*p < 0.05. PAS 200 group: 200 mg PA & 200 mg PS per day; PAS 400 group: 400 mg PA & 400 mg PS per day.

**Figura 2.** Resposta do cortisol sanguíneo para o estresse agudo. \*p<0,05. PAS 200 grupo: 200 mg PA & 200 mg PS por dia; PAS 400 grupo: 400 mg PA & 400 mg PS por dia.

## Recuperação do Exercício



A suplementação com PhosfaTOR® também pode ser benéfica na recuperação de esportes. Quando alguns indivíduos e os atletas estão engajados em programas de treinamentos vigorosos, os níveis de cortisol podem aumentar. Níveis muito elevados de cortisol, no entanto, podem impedir o processo de recuperação após o exercício. O cortisol é um hormônio catabólico, o que ocasiona a quebra das proteínas musculares em seus componentes menores, os aminoácidos. Cortisol, também, previne que os aminoácidos entrem nas células musculares dos tecidos de reparação e reconstrução. A diminuição dos níveis de cortisol pode ajudar os atletas a treinar mais arduamente e melhorar o processo de recuperação após

o exercício. Estudos têm mostrado que a fosfatidilserina não só reduz os níveis de cortisol após o exercício, mas também melhora a dor muscular e a percepção de bem-estar.

Vantagens do PhosfaTOR®: contém fosfatidilserina derivada da soja + ácido fosfatídico. PhosfaTOR® pode ajudar na redução do estresse, reduzindo a resposta neuroendócrina ao estresse. Sendo assim, PhosfaTOR® auxilia no aumento da função cognitiva, reduz estresse metabólico e ajuda na recuperação pós exercício.

**Efeitos Adversos:** Não foram relatados efeitos adversos com o uso do Phosfator®.

**Contraindicações /Precauções:** PhosfaTOR® é contraindicado em casos de câncer.

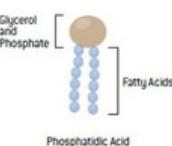
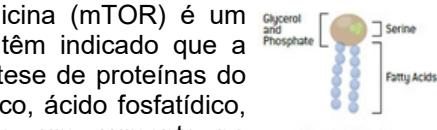
## Referências Científicas

### 1. Fosfatidilserina, Ácido Lisofosfatídico e Ácido Fosfatídico derivados da soja são suficientes para induzir umaumento da sinalização de mTOR

A proteína quinase, também conhecida como alvo mecanicista da rapamicina (mTOR) é um conhecido regulador de crescimento celular. Na verdade, vários estudos têm indicado que a atividade da quinase de mTOR é necessário para induzir o aumento na síntese de proteínas do músculo esquelético e hipertrofia. Estudos mostram que o mensageiro lipídico, ácido fosfatídico, desempenha um papel crucial no estímulo da sinalização de mTOR e, um aumento na concentração de ácido fosfatídico é suficiente para a ativação da sinalização desta proteína. No entanto, o mecanismo através do qual ácido fosfatídico estimula mTOR é atualmente desconhecido. O alvo principal de mTOR inclui a fosforilação do aminoácido treonina da p70 (P-p70-389). O ácido fosfatídico pode ser sintetizado a partir de uma variedade de reações.

O objetivo do presente estudo foi comparar os efeitos de vários precursores de ácido fosfatídico na sua capacidade de estimular a sinalização mTOR e determinar se qualquer outra espécie de fosfolipídios é também capaz de estimular a sinalização de mTOR.

**Métodos:** Mioblastos C2C12 foram plaqueados a aproximadamente 30% de confluência e cultivados durante 24 horas em 10% FBS em meio de alta concentração de glicose (DMEM). As células foram transferidas para um poço de soro contendo 2mL, alto teor de glicose livre (sem antibióticos), 16 horas antes do experimento. As células foram, aproximadamente, 70% confluentes no momento da experiência. As células foram então estimuladas durante 20 minutos com veículo (controle) ou 10, 30 ou 100µm de fosfatidilserina derivados de soja (S-PS, SerinAid, Chemi Nutra, White Bear Lake, MN), fosfatidilinositol (S-PI), fosfatidiletanolamina (S-PE), fosfatidilcolina (PC-S), ácido fosfatídico (S-PA), ácido lisofosfatídico (S-LPA), diacilglicerol (DAG), glicerol-3-fosfato (G3P) e derivados do ovo. As células foram colhidas em tampão de lise e sujeita a imunotransferência. A razão de P-p70-389 para p70 total foi utilizada como leitura para a sinalização de mTOR.



**Resultados:** S-PI, PE-S, S-PC, DAG e G3P não provocaram nenhum aumento na proporção de P-p70-389 para p70 total em comparação com veículo das células estimuladas. Em contraste, foi observado que a sinalização de mTOR foi elevada em todas as concentrações testadas de S-PS (529, 588, 457%), S-LPA (649,866 e 1132%) e S-PA (679, 76 e 957%;  $p<0,05$ ). Os derivados do ovo induziram um aumento de 873% na sinalização de mTOR com a dose de 100µm ( $p<0,05$ ), considerando que não foi observado aumento significativo com a dose de 10 ou 30µm.

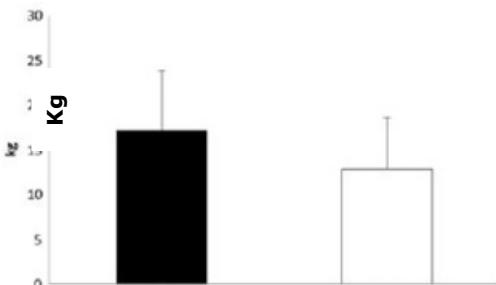
**Conclusão:** S-PA, S-LPA e S-PS são suficientes para induzir um aumento da sinalização de mTOR. Portanto, eles podem ser capazes de aumentar os efeitos anabólicos da resistência e, contribuir assim, para o acréscimo muscular ao longo do tempo. Além disso, S-PA é um estimulador mais potente de sinalização mTOR. **A eficácia de ingestão de ácido fosfatídico em massa magra corporal, espessura muscular e ganhos de força em treinos de força**

## 2. masculinos

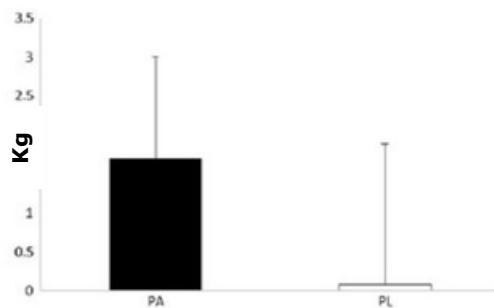
O objetivo do presente estudo piloto foi examinar se a administração oral de ácido fosfatídico pode aumentar a força, espessura muscular e massa magra corporal durante um programa de treinamento de resistência de 8 semanas.

**Métodos:** Dezesseis homens treinados em exercícios de resistência foram aleatoriamente separados em dois grupos: suplementados com 750mg de ácido fosfatídico (PA) e o grupo placebo (PL). Durante cada sessão de testes, os indivíduos foram avaliados quanto à força e composição corporal. A espessura muscular e ângulo de penação também foram medidos no músculo lateral da perna do sujeito.

**Resultados:** Indivíduos que ingeriram ácido fosfatídico demonstraram um aumento de 12,7% na força de agachamento e um aumento de 2,6% de massa magra; enquanto os indivíduos que consumiram placebo apresentaram uma melhora de 9,3% na força de agachamento e 0,1% na massa magra. Embora a análise paramétrica tenha sido incapaz de demonstrar diferenças significativas, algumas inferências indicaram que a mudança no agachamento mostrou um provável benefício do ácido fosfatídico no aumento da força do corpo e, um provável benefício para aumentar a massa magra corporal.



**Figura 1.** Alterações no delta 1-RM de força de agachamento. Todos dados são reportados como média ± DP.



**Figura 2.** Alterações no delta de massa magra corporal. Todos dados são reportados como média ± DP.

**Conclusão:** S-PA, S-LPA e S-PS são suficientes para induzir um aumento da sinalização de mTOR. Portanto, eles podem ser capazes de aumentar os efeitos anabólicos dos exercícios de resistência, contribuindo assim, para o crescimento muscular ao longo do tempo. Além disso, o S-PA é um estimulador mais potente de mTOR comparado ao ácido fosfatídico derivado de ovo.

## 3. Segurança da suplementação de ácido fosfatídico derivado de soja em jovens saudáveis

AmTOR, em mamíferos, regula a síntese de proteínas musculares e, como um ativador nutricional de mTOR, é o ácido fosfatídico. Recentemente, foi descoberto que a suplementação de ácido fosfatídico em mais de 8 semanas de treinamento de resistência contribui para o aumento da hipertrofia e resistência do músculo esquelético. O objetivo do estudo foi investigar os efeitos de 8 semanas de suplementação, bem como os parâmetros de segurança, com a ingestão de 750mg de ácido fosfatídico por dia, em indivíduos do sexo masculino.





**Métodos:** Vinte e oito homens adultos jovens saudáveis ( $21 \pm 3$  anos de idade, peso corporal de  $76 \pm 9$ kg e  $176 \pm 9$  centímetros de altura) participaram do estudo. Os indivíduos foram distribuídos igualmente em: suplementados com 750mg de ácido fosfatídico derivado da soja, ou com placebo visualmente idêntico (farinha de arroz), constituindo o grupo controle. Parâmetros das funções cardiovascular, renal e hepática, hemograma completo e um painel metabólico abrangente foram analisados antes e nas 8 (oito) semanas seguintes de suplementação. Dentre eles, estão: colesterol total, lipoproteínas de alta e baixa densidade, glicemia, nitrogênio ureico no sangue, creatinina, eGFR, Na (sódio), K (potássio), Cl (Cloro), CO<sub>2</sub>, Ca (cálcio), proteína, albumina, globulina, bilirrubina total, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase. Além disso, uma amostra de urina foi submetida à análise de gravidade específica e pH.

**Resultados:** Não houve diferença no tempo basal em relação aos exames bioquímicos e hematológicos nos grupos suplementados. Além disso, não foram observadas diferenças na análise de urina entre ambos os grupos. Não foram observados também, efeitos entre os grupos e grupo *versus* tempo após 8 semanas de suplementação.

**Conclusão:** De acordo com o estudo, o ácido fosfatídico derivado de soja é um suplemento nutricional seguro para adultos jovens saudáveis, na dosagem de 750mg.

#### 4. Phosfator® auxilia no alívio dos sintomas pré-menstruais

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido em 48 mulheres para avaliar a influência da suplementação de Phosfator® na melhora dos sintomas pré-menstruais. As voluntárias foram distribuídas em dois grupos, Phosfator® (n = 24) e Placebo (n = 24), e foram feitas avaliações ao longo de 5 visitas, de acordo com os parâmetros descritos na Tabela 1 abaixo. Todas as visitas ocorreram durante a fase folicular do ciclo menstrual.

Days since start of the individual menstruation		
	-4, -3 (luteal phase)	5 (follicular phase)
		8, 9 (follicular phase)
Cycle 1		V1: Blood sample • Cortisol • CBG • Estradiol • Progesterone
Cycle 2	Salivary cortisol: • CAR: 0, 30, 45 and 60 min after awakening • 8 pm	V2: SIPS
Cycle 3		V3: SIPS
Cycle 4		V4: SIPS
Cycle 5	Salivary cortisol: • CAR: 0, 30, 45 and 60 min after awakening • 8 pm	V5: SIPS Blood sample • Cortisol • CBG • Estradiol • Progesterone

DRSP was assessed every evening during the entire study.  
PAS or placebo intake took place daily starting with V2.

**Tabela 1.** Desenho clínico do estudo.

Uma vez que vários biomarcadores estão associados com sintomas pré-menstruais, este estudo também avaliou os níveis hormonais de cortisol salivar, bem como, níveis séricos de globulina ligadora do cortisol (CBG), estradiol e progesterona.

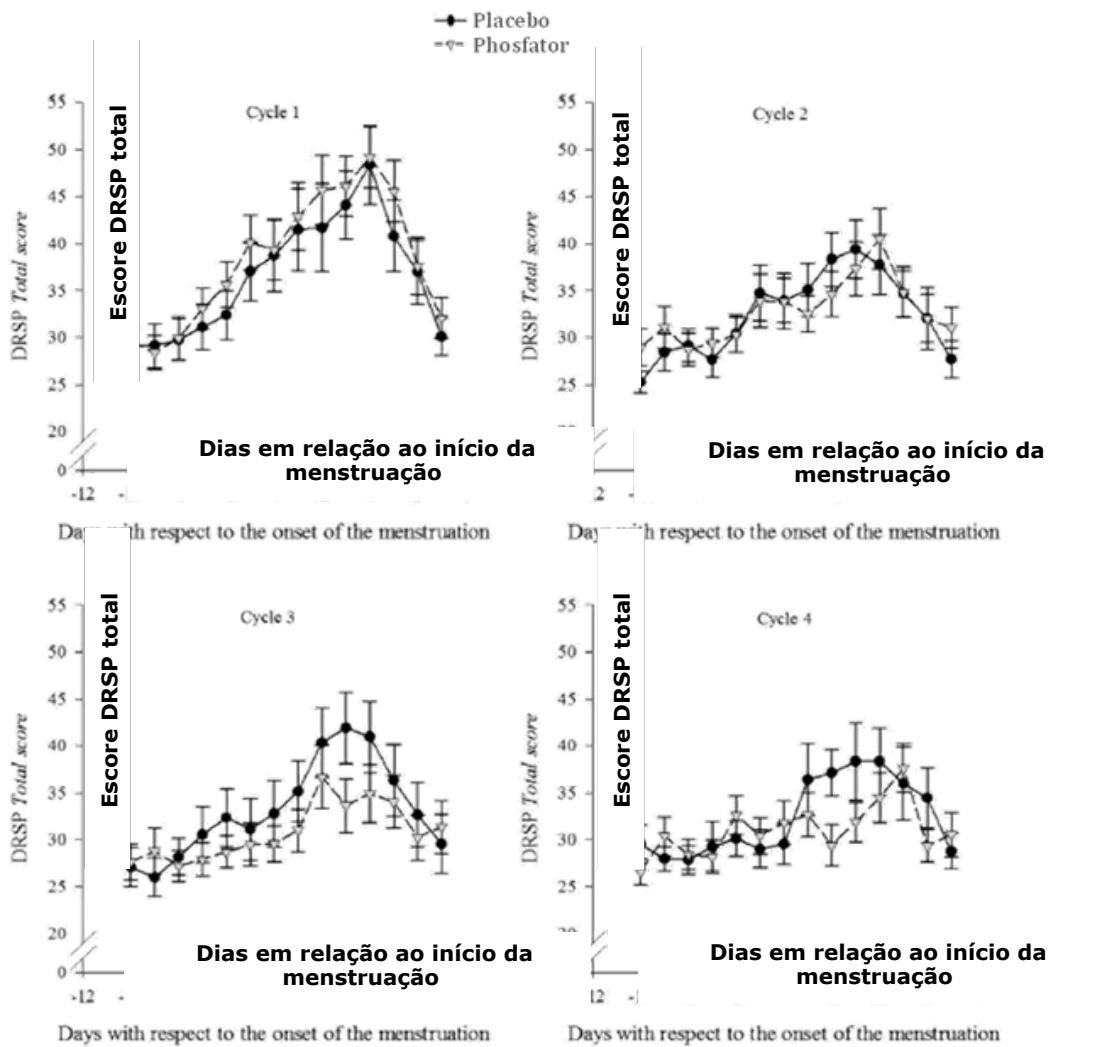
As associações entre os sintomas pré-menstruais e os níveis de cortisol são relatadas em diversos estudos. Em um estudo anterior, foi demonstrado que os efeitos do Phosfator® sobre os níveis de cortisol são mediados pela CBG. Portanto, a CBG e os níveis séricos de cortisol foram avaliados no início e após 3 ciclos do tratamento.

Para avaliar se o Phosfator® possui efeito sobre estes hormônios, os níveis de progesterona sérica e de estradiol foram determinados antes e após o tratamento.

## Avaliação dos Sintomas Pré-menstruais

Houve uma redução significativamente maior dos sintomas pré-menstruais para o grupo Phosfator® ao longo de 4 ciclos menstruais quando comparado ao grupo que recebeu o placebo (Figura 3). Em termos de percentual, houve uma redução média dos sintomas em 8,92% no grupo de placebo e em 19,40% no grupo suplementado com Phosfator®.

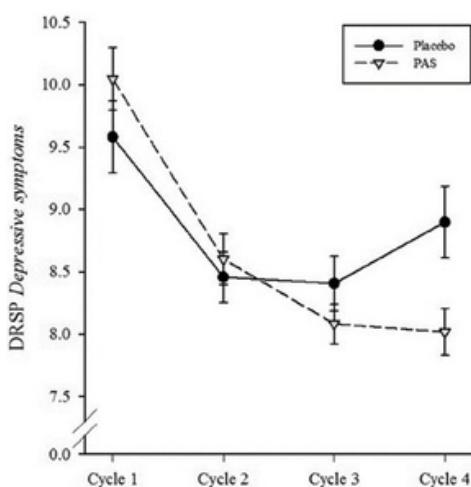
**Figura 3.** Gravidade dos sintomas no início de cada ciclo menstrual (Placebo versus Phosfator®).



#### 4.1. Questionário

Sintomas psicológicos como depressão, ansiedade, mudanças de humor, irritabilidade e dificuldades de concentração, bem como, sintomas físicos, entre eles, dor nas mamas, dor de cabeça ou ganho de peso foram avaliados por meio de um questionário. A avaliação do questionário mostrou uma redução significativa nos sintomas físicos e psicológicos (depressivos) ao longo dos 4 ciclos menstruais para o grupo Phosfator® comparado ao grupo que recebeu o placebo. Os resultados mostram que houve uma redução em 20,14% nos sintomas físicos para o grupo que recebeu tratamento com Phosfator® comparado com o grupo placebo, onde observou-se uma redução em 12,10% nesses sintomas. Em relação aos sintomas depressivos, para o grupo Phosfator®, houve uma redução de 20,18% comparado ao grupo placebo, que obteve redução de 7,11%, de acordo com a Figura 4.

**Figura 4.** Pontuação média da gravidade dos sintomas depressivos para cada ciclo menstrual. A redução dos sintomas depressivos foi significativamente maior para o grupo Phosfator® quando comparado ao grupo placebo ( $p \leq 0,068$ ,  $n = 165$  observações).



Os níveis séricos de cortisol aumentaram cerca de 19,77% no grupo placebo e diminuiu cerca de 2,72% no grupo Phosfator®. Esse resultado atingiu significância estatística ( $p \leq 0,043$ ; Tabela 2).

**Tabela 2.** Mudança nos parâmetros sanguíneos entre as visitas V1 e V5.

	V5 – V1		p-value <sup>a</sup>
	Placebo (n = 20)	PAS (n = 20)	
Serum cortisol [ng/ml]			
Mean (SD)	23.52 (45.49)	-3.77 (36.32)	0.043
95% CI	[32.22, 43.82]	[-20.77, 13.23]	
CBG [µg/ml]			
Mean (SD)	-5.70 (11.74)	-2.98 (6.21)	0.482
95% CI	[-11.19, -0.21]	[-5.75, -0.21]	
Estradiol [pg/ml]			
Mean (SD)	-4.98 (82.93)	23.81 (77.85)	0.398
95% CI	[-43.80, 33.83]	[-10.93, 58.55]	
Progesterone [ng/ml]			
Mean (SD)	0.59 (1.83)	0.19 (0.32)	0.617
95% CI	[-0.27, 1.44]	[0.04, 0.33]	

CI = confidence interval, µg = microgram, ml = milliliter, n = sample size, ng = nanogram, pg = picogram, V = visit.

<sup>a</sup> Obtained by using a two-sample t-test or alternatively a Wilcoxon Rank Sum Test.

Assim, conclui-se que este estudo comprova os efeitos benéficos da ingestão diária de Phosfator® no alívio dos sintomas pré-menstruais, fornecendo uma alternativa segura ao tratamento farmacológico padrão.

## Farmacotécnica

**Estabilidade (produto final):** Estável sob condições recomendadas de armazenamento.

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

**Solubilidade:** Insolúvel em água.

**Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula:** Utilizar excipiente padronizado para produtos hidrofóbicos. Sugerimos utilizar DiluCap® PSD ou DiluCap® Antioxi como excipiente. Cápsula vegetal TSafe ou CleanLabel TSafe.

**Orientações Farmacotécnicas:** Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

**Compatibilidades (paraveículos):** Não aplicável.

**Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (paraveículos):** Não aplicável.

**Incompatibilidades:** Agentes oxidantes fortes.

**Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante:** Estocar a 10 – 25°C, protegido da luz.

**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 em **temperaturas entre 10 a 25°C e a briga da luz**, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

## Formulações

### Uso Oral

Aumento de força muscular	
PhosfaTOR	1,5g
Leucina	750mg
Magnésio quelato	100mg
Vitamina B6	30mg
Posologia: Tomar 1 dose longe dos treinos.	

Saúde Cognitiva	
PhosfaTOR	400mg
Ácido alfa lipoico	54mg
Inositol	100mg
Coenzima Q10	125mg
Posologia: Tomar 1 dose ao dia, pela manhã.	



<b>Ganho de massa muscular</b>	
PhosfaTOR	1,5g
Zinco quelato	20mg
Vitamina B6	20mg
Aspartato de Potássio	200mg
Aspartato de Magnésio	200mg
Posologia: Tomar 1 dose ao dia longe dos treinos.	

## Referências Bibliográficas

1. Dossiê Técnico do Fabricante.
2. Gundermann et al. Journal of the International Society of Sports Nutrition 2013, 10(Suppl 1):P7.
3. Kato-Kataoka A et al. (2010) J Clin Biochem Nutr 47:246-255.
4. Kingsley MI et al. (2006) Med Sci Sports Exerc 38(1):64-71.
5. Gundermann et al.: Soy-derived Phosphatidic Acid, Lysophosphatidic acid Phosphatidylserine are sufficient to induce an increase in mTOR signaling. Journal of the International Society of Sports Nutrition 2013 10(Suppl 1):P7.
6. Dudeck et al.: Safety of soy-derived phosphatidic acid supplementation in healthy young males. Journal of the International Society of Sports Nutrition 2013 10(Suppl 1):P6.
7. Hellhammer et al. A soy-based phosphatidylserine/ phosphatidic acid complex (PAS) normalizes the stress reactivity of hypothalamus-pituitary-adrenal-axis in chronically stressed male subjects: a randomized, placebo-controlled study. Lipids Health Dis. 2014 Jul 31;13:121.
8. Katja Schmidt, Nicole Weber, Meir Steiner, Nadin Meyer, Anne Dubberke, David Rutenberg, Juliane Hellhammer. A lecithin phosphatidylserine and phosphatidic acid complex (PAS) reduces symptoms of the premenstrual syndrome (PMS): Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Clinical Nutrition ESPEN xxx (2018) e1-e9.

