



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102016019619-1 A2

(22) Data do Depósito: 25/08/2016

(43) Data da Publicação: 13/03/2018



(54) **Título:** CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE

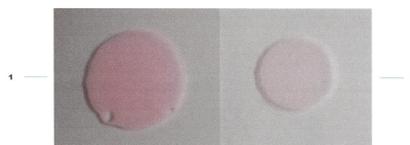
(51) **Int. Cl.:** A61K 8/67; A61Q 19/00

(52) **CPC:** A61K 8/673, A61Q 19/00

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

(72) **Inventor(es):** ÉRICO MUNIZ DE ARRUDA FALCÃO; ALBERTO GALDINO DA SILVA JR.; MARIA DANIELLY LIMA DE OLIVEIRA; CÉSAR AUGUSTO SOUZA DE ANDRADE

(57) **Resumo:** CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE é mistura de creme base e concentrações de folato, cobalamina e piridoxina de 1 a 10⁻⁸ M, 1 a 10⁻⁹ M e 1 a 10⁻⁷ M, respectivamente. Estas concentrações correspondem a concentrações peso por volume de creme base (% p/v) para folato, cobalamina e piridoxina de 10⁻² a 30%, 10⁻² a 30% e 10⁻² a 30%, respectivamente. O processo de obtenção compreende a preparação de alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas: folato, cobalamina e piridoxina. O CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE (1) é submetido a testes de estabilidade acelerada através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minutos a 10 a 50° C durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por uma a dez horas e congelamento a -5 a -50 +/- 1° C por 5 a 50 horas seguido de descongelamento a 20 a 40 +/- 1° C por 2 a 12 horas. A associação de folato, cobalamina e piridoxina constitui-se uma alternativa inovadora tópica na manutenção da integridade e vitalidade da pele por estímulo à replicação celular da pele, aument(...)



CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE

[001] O presente relatório trata do produto e processo de síntese de creme contendo vitaminas do complexo B para manutenção da integridade e vitalidade da pele. Neste produto, a associação específica de folato, cobalamina e piridoxina constitui-se uma alternativa inovadora tópica na manutenção da integridade e vitalidade da pele por estímulo à replicação celular da pele, aumento na síntese e estabilidade das proteínas integrantes das junções celulares da epiderme, aumento na síntese e estabilidade das proteínas estruturais da derme, aumento no aporte sanguíneo à microcirculação da derme, além de efeito antioxidante local.

[002] A pele é o maior órgão do corpo humano e é constituída pela epiderme e derme que apresentam células em contínuos ciclos de replicação celular. Além dessa característica de contínua multiplicação celular, a partir da camada espinhosa, há formação de junções celulares que possibilitam maior aderência intercelular e integridade da pele. Essas junções são constituídas por proteínas especiais como as caderinas e integrinas. Na derme, há outras proteínas estruturais como o colágeno e a elastina que possibilitam integridade à matriz extracelular e estruturas como os vasos sanguíneos e linfáticos responsáveis pela oxigenação e drenagem de fluidos. Estas características em conjunto determinam a manutenção da integridade e vitalidade da pele.

[003] **CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE** descrito neste relatório, caracteriza-se pelo desenvolvimento e formulação de creme contendo associação de folato, cobalamina e piridoxina (1). As vitaminas folato,

cobalamina e piridoxina possuem propriedades antioxidantes e propiciam estímulo a multiplicação celular. A atuação dessas três vitaminas determina elevação nos níveis locais de glutathione através da via de transsulfuração da homocisteína. A glutathione é importante sistema tampão do organismo e o principal sistema tampão intracelular. Ela se oxida e evita que moléculas importantes sofram oxidação e comprometam o funcionamento normal das células. O estresse oxidativo ao nível da pele determina desnaturação das proteínas responsáveis pelas junções celulares, além da desnaturação do colágeno e elastina constituintes e responsáveis pela integridade da matriz extracelular. Há também disfunção da microcirculação ao nível do endotélio, determinando hipóxia tecidual. Além disso, folato, cobalamina e piridoxina participam do metabolismo de purinas e pirimidinas e da síntese de ácidos nucleicos (DNA/RNA) essenciais aos ciclos de multiplicação celular da pele. A perspectiva inovadora surge da percepção de que as vitaminas folato, cobalamina e piridoxina determinam diminuição do estresse oxidativo ao nível da pele, determinando adequada homeostase local e multiplicação celular indispensáveis para a manutenção da integridade e vitalidade da pele.

[004] Os documentos de patentes relacionados ao produto supracitado, a título de exemplo, são: WO 2008006484 A1, WO 2003005974 A2, US 20020150601 A1, EP 2399648 A2, US 20020035087 A1, US 20090137523 A1, EP 1689495 B1, US 3186996 A, US 5496827 A, WO 2009093925 A1, WO 1998042303 A1. Nas três primeiras patentes (WO 2008006484 A1, WO 2003005974 A2, US 20020150601 A1), há menção da utilização do folato em composições para uso cosmético, incluindo emulsões (WO 2003005974 A2), com o intuito de proteção e prevenção de danos ao DNA ocasionados pela

exposição aos raios ultravioletas. A utilização da cobalamina é demonstrada nas patentes EP 2399648 A2, US 20020035087 A1 e US 20090137523 A1 e a utilização da piridoxina nas patentes EP 1689495 B1, US 3186996 A. Estas duas vitaminas são requeridas em processos inflamatórios de pele como eczemas e psoríase, além da proteção e prevenção de danos ao DNA ocasionados pela exposição aos raios ultravioletas (US 20020035087 A1) e como substâncias que agem contra o envelhecimento precoce da pele (US 3186996 A). A utilização conjunta das vitaminas folato, cobalamina e piridoxina é encontrada no relatório descritivo das patentes US 5496827 A e WO 2009093925 A1 e nas reivindicações da patente WO 1998042303 A1. Nesta última patente, as vitaminas são utilizadas na renovação da pele com consequente remoção de tampões queratósicos de poros da pele. Do exposto acima, conclui-se que as vitaminas, no caso folato, cobalamina e piridoxina, possuem ação benéfica sobre o metabolismo celular ao nível do tegumento. A ação inovadora surge da percepção de que essas três vitaminas não apenas atuam no metabolismo celular de forma direta, como na proteção do DNA contra a ação nociva dos raios ultravioletas, como, indiretamente, promovem elevação nos níveis locais de glutathione através da via de transsulfuração da homocisteína. A glutathione é o principal sistema tampão intracelular. Desta forma, folato, cobalamina e piridoxina em concentrações específicas ao nível da pele, constitui alternativa eficaz para adequada homeostase local e multiplicação celular indispensáveis para a manutenção da integridade e vitalidade da pele pela diminuição do estresse oxidativo local.

[005] A presente composição farmacêutica contém creme base, folato na concentração 1 a 10^{-8} M, cobalamina na concentração 1 a 10^{-9} M e piridoxina na

concentração 1 a 10^{-7} M. Estas concentrações correspondem a concentrações peso por volume de creme base (% p/v) para folato, cobalamina e piridoxina de 10^{-2} a 30%, 10^{-2} a 30% e 10^{-2} a 30%, respectivamente.

[006] As figuras em anexo e a descrição abaixo são apresentadas com o objetivo de servir como exemplo para a síntese da composição farmacêutica. Portanto, os elementos aqui divulgados não devem ser interpretados como uma limitação, mas apenas como uma base para as reivindicações. Atua como referência no ensino de um perito de como utilizar e pôr em prática o desenvolvimento do objeto representado por CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE doravante descrito.

[007] **CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE** descrito neste relatório, caracteriza-se pelo desenvolvimento e formulação de creme base contendo folato, cobalamina e piridoxina (1). Este composto é de utilização tópica periódica e diária.

[008] Na figura 1, observa-se o aspecto morfológico do CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE antes (1) e após (2) a realização dos testes de estabilidade.

[009] Na figura 2, observa-se o CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE (2) com aumentos de 10x (3), 20x (4) e 40x (5). Observa-se um padrão homogêneo de distribuição das vitaminas. Imagens obtidas através de microscópio ótico.

[010] Nas figuras 3, 4 e 5, observa-se a liberação das vitaminas contidas no creme (2) no transcorrer de horas. Folato (6), cobalamina (7) e piridoxina (8). A liberação máxima das três vitaminas ocorre em torno de 72 horas após a síntese do creme com vitaminas. A partir deste momento, há queda progressiva da liberação das vitaminas até 144 horas após a síntese do creme com vitaminas. Em virtude do exposto, conclui-se ser possível obter liberação das vitaminas em níveis crescentes até três dias após uma possível aplicação cutânea com conseqüente prolongamento dos efeitos anti-oxidantes sobre o tegumento.

[011] CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE se caracteriza por mistura de creme base com concentrações de folato, cobalamina e piridoxina de 1 a 10^{-8} M, 1 a 10^{-9} M e 1 a 10^{-7} M, respectivamente. No processo de obtenção das vitaminas, é preparada uma solução estoque com elevada concentração e, a partir desta, são obtidas alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas. Posteriormente, mistura-se o creme base com alíquotas específicas das três vitaminas. A mistura é realizada em agitador mecânico. A rotação empregada é de 30 a 500 rpm por período de tempo que vai de 5 a 50 minutos. Após síntese do creme com vitaminas do complexo B (1), é feita a análise morfológica em microscópio ótico, para se verificar o padrão homogêneo apresentado na figura 2. O creme com vitaminas do complexo B encontra-se com pH entre 1 e 10. Ele é submetido a testes de estabilidade acelerada utilizando-se estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minuto a 10 a 50° C durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por uma a dez horas e congelamento a -5 a -50 +/- 1° c por 5 a 50 horas seguido de

descongelamento a 20 a 40 +/- 1° c por 2 a 12 horas. Na figura 1, observa-se o aspecto do CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE antes (1) e após (2) a realização dos testes de estabilidade.

REIVINDICAÇÕES

1. CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE é produto contendo creme base e mistura de folato, cobalamina e piridoxina em concentrações respectivas de 1 a 10^{-8} M, 1 a 10^{-9} M e 1 a 10^{-7} (1) para a obtenção de produto tópico aplicável à pele humana. Estas concentrações correspondem a concentrações peso por volume de creme base (% p/v) para folato, cobalamina e piridoxina de 10^{-2} a 30%, 10^{-2} a 30% e 10^{-2} a 30%, respectivamente.

2. CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE, descreve processo de obtenção de produto tópico aplicável à pele humana, contido na reivindicação 1, caracterizado por compreender as seguintes etapas:

- Preparação de uma solução estoque das vitaminas com elevada concentração;
- Obtenção de alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas: folato, cobalamina e piridoxina;
- Homogeneizar as alíquotas das três vitaminas e creme base em agitador mecânico;
- Mensurar a liberação das três vitaminas (6, 7 e 8) contidas no CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE (2);
- Submeter o CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE (1) a testes de estabilidade acelerada através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minuto a 10 a 50° C durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por

uma a dez horas e congelamento a -5 a $-50 \pm 1^\circ \text{C}$ por 5 a 50 horas seguido de descongelamento a 20 a $40 \pm 1^\circ \text{C}$ por 2 a 12 horas.

3. CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pela rotação utilizada no agitador mecânico ser de 30 a 500 rpm por período de tempo compreendido entre 5 a 50 minutos;

4. CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo pH do composto oleoso com vitaminas estar compreendido entre 1 e 10;

5. CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pela análise morfológica em microscópio ótico verificar padrão homogêneo do composto oleoso com vitaminas (3, 4 e 5).

6. CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo perfil da cinética de liberação do folato (6), cobalamina (7) e piridoxina (8) ser avaliado através de espectrofotometria de absorção utilizando espectrofotômetro.

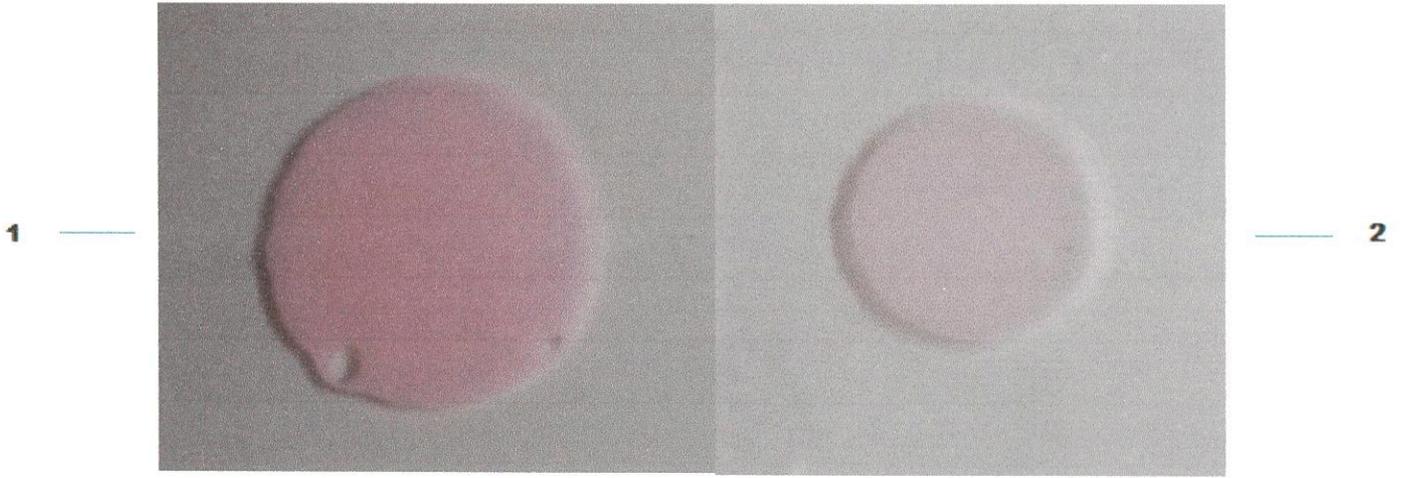


Figura 1

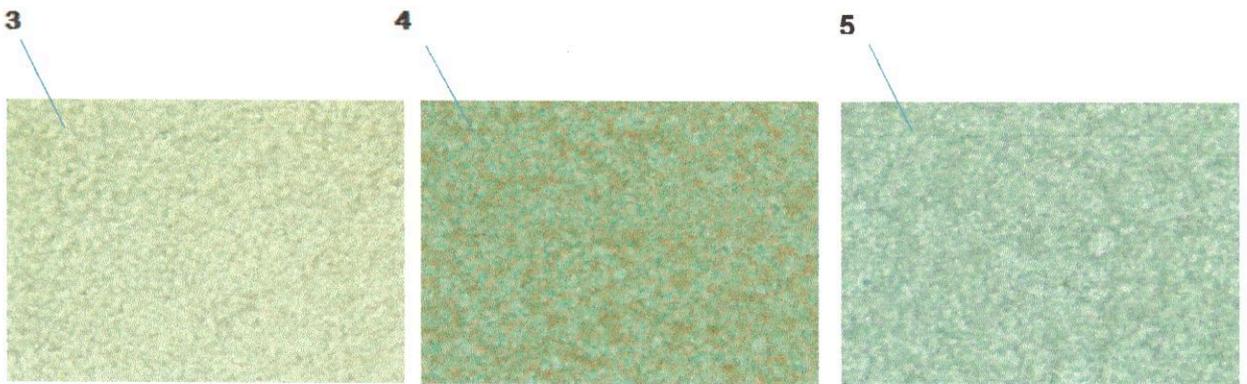


Figura 2

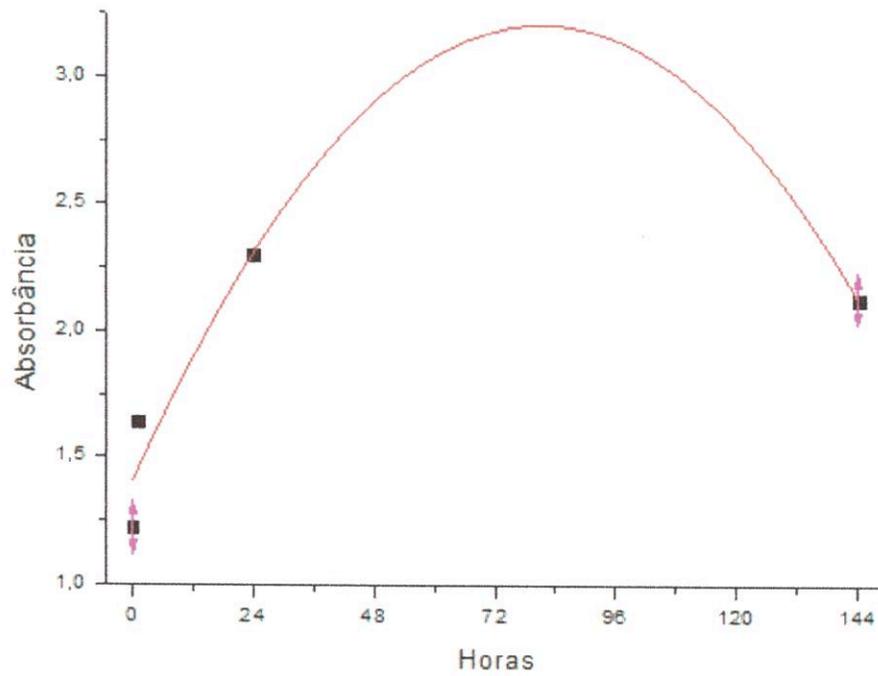


Figura 3

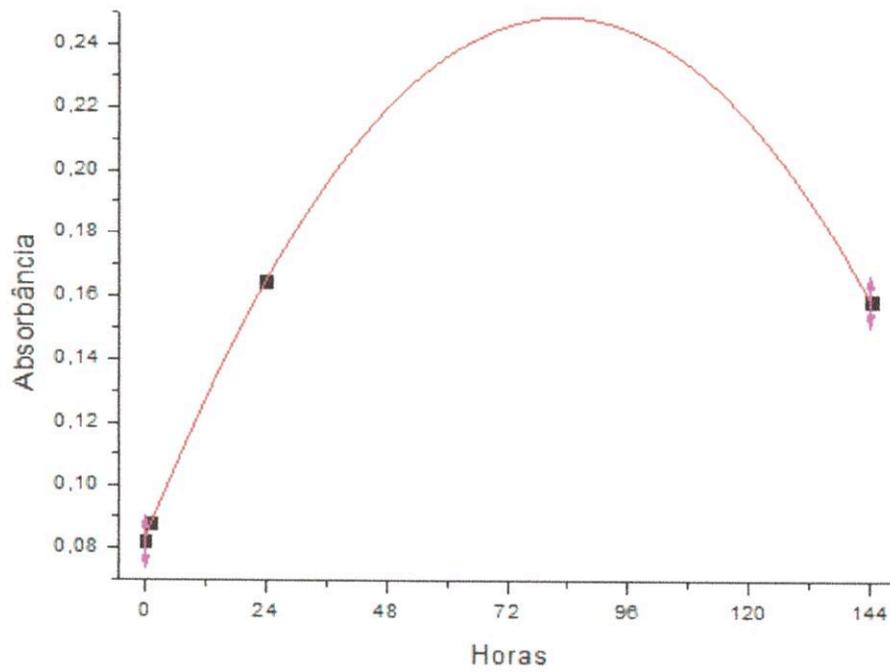


Figura 4

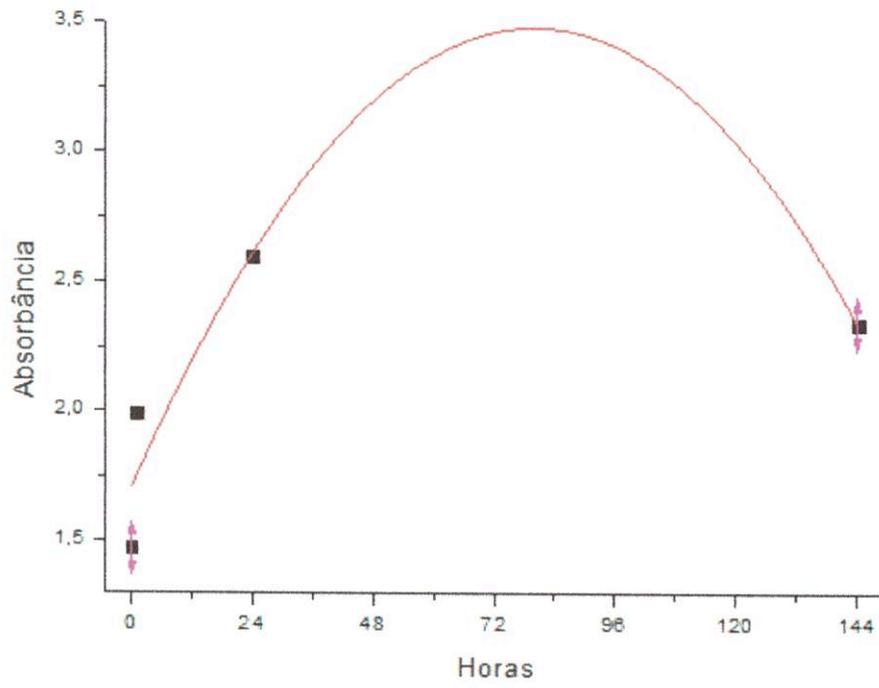


Figura 5

RESUMO

CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE é mistura de creme base e concentrações de folato, cobalamina e piridoxina de 1 a 10^{-8} M, 1 a 10^{-9} M e 1 a 10^{-7} M, respectivamente. Estas concentrações correspondem a concentrações peso por volume de creme base (% p/v) para folato, cobalamina e piridoxina de 10^{-2} a 30%, 10^{-2} a 30% e 10^{-2} a 30%, respectivamente. O processo de obtenção compreende a preparação de alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas: folato, cobalamina e piridoxina. O CREME CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA MANUTENÇÃO DA INTEGRIDADE E VITALIDADE DA PELE (1) é submetido a testes de estabilidade acelerada através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minutos a 10 a 50° C durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por uma a dez horas e congelamento a -5 a -50 +/- 1° C por 5 a 50 horas seguido de descongelamento a 20 a 40 +/- 1° C por 2 a 12 horas. A associação de folato, cobalamina e piridoxina constitui-se uma alternativa inovadora tópica na manutenção da integridade e vitalidade da pele por estímulo à replicação celular da pele, aumento na síntese e estabilidade das proteínas integrantes das junções celulares da epiderme, aumento na síntese e estabilidade das proteínas estruturais da derme, aumento no aporte sanguíneo à microcirculação da derme, além de efeito antioxidante local.