



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2020 00718

(22) Data de depozit: 10/11/2020

(41) Data publicării cererii:
29/04/2021 BOPI nr. 4/2021

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
ȘTIINȚE BIOLOGICE, BUCUREȘTI,
SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR. 296,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
• LABORATOARELE MEDICA S.R.L.,
STR. FRASINULUI NR. 11, OTOPENI, IF,
RO

(72) Inventatori:
• OANCEA ANCA OLGUȚA, STR.PAȘCANI,
NR.5, BL.D7, SC.E, ET.2, AP.45,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
• MOLDOVAN LUCIA,
BD.CONSTRUCTORILOR NR.24, BL.19,
SC.A, AP.13, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;

• STEFAN LAURA MIHAELA,
STR. DEALUL ȚUGULEA NR. 54, BL. B9,
AP. 26, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
• SECIU GRAMA ANA MARIA,
BD. 1 DECEMBRIE 1918, NR.22, BL.3, SC.1,
ET.6, AP.28, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;
• CIUCAN TEODORA CRISTINA,
ALEEA CIUCEA, NR.1, BL.P19BIS, SC.1,
PARTER, AP.2, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;
• COROIU VIORICA,
STR.DEALUL ȚUGULEA NR.46-50, BL.12,
SC.B, AP.50, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;
• MORARU IONUȚ, STR. PETRICANI
NR. 1R, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
• MORARU ANGELA, STR. PETRICANI
NR. 1R, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO

(54) COMPOZIȚIE COSMECEUTICĂ CU EFECT HIDRATANT,
PROTECTOR ȘI CICATRIZANT

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție cosmetică cu efect hidratant, protector și cicatrizant asupra pielii. Compoziția, conform invenției, este constituită în procente în greutate din 3...6% pulbere de peptide cu masa moleculară medie de 3 kDa, rezultate în urma fermentării bacteriene a colostrului bovin cu kefir optimizat, 0,4...2,5% amestec atomizat de extracte hidroalcoolice din plante medicinale cu efect regenerativ, 1...3,5%

nanoceluloză bacteriană, 0,3...1,5% acid hialuronic, 0,001...0,01% argint coloidal, respectiv, ulei esențial Ylang-Ylang, 7...8%, o bază de emulsie uzuală, și în rest, apă filtrată microbiologic, produsul având un aspect de lichid vâscos omogen, de tip emulsie U/A, condiționată ca loțiune de corp, cu pH 4,5...6,5.

Revendicări: 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2020 00718
Data depozit 10-11-2020

261

COMPOZITIE COSMECEUTICA CU EFECT HIDRATANT, PROTECTOR SI CICATRIZANT

Prezenta inventie se refera la o compozitie cosmeceutica pe baza de peptide bioactive din colostru fermentat cu kefir, combinate cu un amestec atomizat de extracte hidroalcoolice din plante medicinale cu proprietati reparatorii, nanoceluloza bacteriana, acid hialuronic si argint coloidal. Produsul, conform inventiei, se prezinta sub forma de emulsie U/A conditionata ca lotiune de corp si are efect emolient, antiinflamator, cicatrizant si de protectie fata de procesul de imbatranire a pielii.

Este cunoscut faptul ca pielea care este formata din trei straturi (epiderma, derma si hipoderma) actioneaza ca o bariera pentru a proteja organismul impotriva poluantilor si a factorilor care afecteaza integritatea acestui tesut precum: substante chimice nocive, radiatii ultraviolete, modificari de temperatura, diverse tipuri de leziuni, etc. De asemenea, se cunoaste ca studiile actuale in domeniul tratamentelor ce implica pastrarea integritatii pielii raporteaza folosirea intensa de formule cosmeceutice care constau in folosirea ingredientelor biologice active in pofida faptului ca foarte multi compusi de sinteza sunt disponibili pe piata mondiala. Compusii bioactivi derivati din plante sau lactate sunt folositi de secole pentru o varietate de tratamente pentru piele, fata, buze, par si unghii, avand actiuni benefice impotriva fotoimbatranirii, inflamatiei, caderii parului, ingrijirii buzelor, psoriazisului, vindecarii ranilor precum si in reglarea functiilor imunologice.

S-a raportat ca proprietatea cosmeceuticelor de a imbunatati functionarea pielii depinde de tipul de compusi biologici activi din compozitia lor, de incorporarea acestora intr-un vehicul care sa mentina integritatea acestora, de modul in care este cedat principiul activ la locul tinta astfel incat sa fie o cantitate suficienta pentru a exercita efect terapeutic si a fi eliberat in mod corespunzator (Draelos Z. D. 2005, *Journal of Cosmetics Dermatology*, 4,149- 151). O atentie considerabila este acordata utilizarii in cosmeceutica a peptidelor, datorita actiunii lor de protectie a pielii precum si a unei excelente bioactivitati, biocompatibilitati si capacitati de penetrare si reparare a pielii. Studiile *in vitro* au demonstrat ca peptidele bioactive obtinute sub forma de extracte, hidrolizate sau peptide individuale, prezinta proprietati biologice antioxidante, antimicrobiene si antiinflamatorii, pe langa proprietatile lor de a inhiba enzimele legate de imbatranire, cum ar fi elastaza, colagenaza, tirozinaza si hialuronidaza (Aguilar-Toalaa J. E. et al, 2019, *Peptides* 122, 1-13).

Sunt cunoscute diferite produse farmaceutice pe bază de peptide bioactive provenite din colostru simplu sau fermentat cu diferite microorganisme (Korhonen & Pihlanto, 2007, *Current Pharmaceutical Design*, 13(8), 829-843). Fermentarea produselor lactate cu kefir determina o imbunatatire semnificativa a proprietatilor biologice ale acestora prin formarea de peptide noi care exercita o actiune sinergica biostimulatoare a peptidelor existente in lapte. Kefirul este cunoscut ca are in compozitia sa pe langa o varietate de probiotice si compusi bioactivi de tipul peptidelor, polizaharidelor si acizilor organici care au rol important in ingrijirea pielii. De asemenea, s-a raportat efectul administrarii orale a kefirului atat asupra inhibarii unor tumori la animale cat si activitatii de neutralizare a radicalilor liberi care sunt implicati in procesul de imbatranire (Liu J. R. et al, 2005, *Asian-Aust. J. Anim. Sci.*, 18: 567-573; Liu J. R. et al, 2005, *J. Agr. Food Chem.* 53: 2467-2474). S-a raportat obtinerea unor creme cosmetice pe baza de iaurt si kefir – produse lactate conditionate prin liofilizare - care amelioreaza proprietatile emoliente si hidratante ale pielii avand si efect de protectie fata de agentii nocivi ai mediului inconjurator (Brevet EP 0315541 A1, Brevet EP 1722744 A4). Compoziția sub formă de pulbere descrisa in brevetul EP 0315541 A1 poate conține, de asemenea, alte ingrediente în special substanțe nutritive cum sunt extractele placentare liofilizate, colagenul liofilizat, pulberea de avocado sau pulberea de brusture.

Studii anterioare privind efectele peptidelor obtinute din produse lactate fermentate cu kefir asupra pielii au raportat ca aceste componente biologice prezinta proprietati functionale in procesul de ingrijire a pielii, respectiv de depigmentare si activitate antioxidanta pronuntata (Chen M. J. et al, 2005, *Asian-Aust. J. Anim. Sci.*, vol 19, no. 6: 905-908).

Cercetari recente s-au axat pe obtinerea de peptide bioactive si hidrolizate proteice cu aplicatii terapeutice utilizand tehnici de inginerie genetica (Shavandi A. et al., 2019, *Adv. Food Nutr. Res.*, 87, 187-254). Dezavantajul acestor peptide este ca au mase moleculare mari, grad ridicat de degradare in fluidele enzimatic, capacitate redusa de penetrare in membrana celulelor, respectiv in tesuturi.

Problema tehnica pe care o rezolva inventia consta in obtinerea unei noi compozitii cosmeceutice naturale cu efect hidratant, protector si cicatrizant asupra pielii prin asocierea optima a peptidelor bioactive cu masa moleculara mica (sub 3 KDa) obtinute din colostru fermentat cu kefir, ce poseda capacitate mare de penetrare in piele, cu un amestec de extracte din plante medicinale, acid hialuronic, nanoceluloza bacteriana si argint coloidal.

Compozitia cosmeceutica cu efect hidratant, protector si cicatrizant, conform inventiei, este o emulsie U/A, conditionata ca lotiune de corp, cu pH 4,5-6,5, constituita din 3...6 % pulbere de peptide cu masa moleculara medie de 3 kDa, obtinute in urma fermentarii bacteriene a colostrului bovin cu kefir optimizat, 0,4...2,5 % amestec atomizat de extracte hidroalcoolice din plante medicinale cu efect regenerant, 1,0...3,5% nanoceluloza bacteriana, 0,3...1,5 % acid hialuronic, 0,001...0,01 % argint coloidal, 0,001...0,01 %, ulei esential Ylang- Ylang, 7,0...8,5% saboderm (polietilen glicol PEG/ creemer CCOR EHP), 4,0...6,5% ulei siliconic, 2,5...4,0 % glicerina, 1,2...3,2% rapithis A-60, 1,0...2,5% euxyl PE 9010 si apa filtrata microbiologic pana la 100 procente in greutate.

Compozitia cosmeceutica, obtinuta in conformitate cu prezenta inventie, prezinta urmatoarele avantaje:

- este biocompatibila, bacteriostatica, nu creeaza fenomenul de sensibilizare si nici mediul prielnic de dezvoltare a microorganismelor la nivelul pielii;
- contine in formula sa componente naturale (peptide bioactive, extracte vegetale, acid hialuronic, nanoceluloza bacteriana) asociate optim, care prin actiunea lor sinergica amplifica capacitatea de regenerare si cicatrizare a leziunilor superficiale ale pielii (julituri, crapaturi, iritatii, arsuri solare, leziuni dupa proceduri dermatologice);
- are actiune emolienta si de protectie a pielii fata de procesul de imbatranire datorita proprietatilor hidratante, antioxidante si a capacitatii de penetrare in tesut ;
- imbunatateste circulatia la nivelul pielii si neutralizarea radicalilor liberi, proprietati ce contribuie la mentinerea aspectului de piele normala si neteda;
- compozitia obtinuta este calmanta, actioneaza ca o bariera impotriva infectiilor si mentine hidratarea normala a tesutului lezat;
- procedeul de obtinere al compozitiei cosmeceutice este simplu si fezabil.

In continuare, se prezinta doua exemple de realizare a inventiei:

Exemplul 1.

Pentru a obtine 1000 g produs cosmeceutic, se asociaza 50 g pulbere de peptide din colostru fermentat cu kefir, 5 g atomizat de amestec de extracte hidroalcoolice din plante medicinale cu efect regenerant , 15 g nanoceluloza bacteriana, 5 g acid hialuronic, 0,05 g argint coloidal, 0,01 g ulei esential Ylang-Ylang, 75 g saboderm, 40 g ulei siliconic, 30 g glicerina, 20 g rapithix A-60, 15 g euxyl PE 9010 si apa filtrata microbiologic pana la 1000g.

Procedeul de obtinere a compozitiei cosmeceutice consta, intr-o prima etapa, in obtinerea bazei de emulsie de tip U/A, in care se incorporeaza componentele biologice active. Intr-un vas de inox, prevazut cu agitator de tip ancora, se introduc 40 g ulei silionic , 75 g saboderm, 15 g euxyl PE 9010, 20 g rapithix A-60, 30 g glicerina si 744,94 g apa filtrata microbiologic. Se amesteca in continuu, la temperatura camerei pana la obtinerea unui lichid vascos omogen, timp de minim 25 min.

Cea de-a doua etapa consta in incorporarea principiilor active (pulbera de peptide din colostru, atomizatul de extracte vegetale, nanoceluloza bacteriana si acidul hialuronic) in baza de emulsie. Intr-un omogenizator se introduc pulberile de principi active dupa cum urmeaza: 50 g peptide din colostru, 5 g atomizat de amestec de extracte hidroalcoolice din plante medicinale, 15 g nanoceluloza bacteriana si 5 g acid hialuronic, care se amesteca continuu la temperatura camerei timp de 10 min. Dupa omogenizare, amestecul de pulberi se incorporeaza in baza de emulgel, cu agitare usoara si in portiuni mici pentru o inglobare totala a acestor componente.

Ultima etapa consta in obtinerea compozitiei finale prin adaugarea in picatura a 0,05 g argint coloidal si 0,01 g ulei esential Ylang-Ylang cu agitare continua timp de minim 5 min.

Emulsia de tip U/A obtinuta are aspectul unui lichid vascos omogen, de culoare alba, cu un miros slab, placut, caracteristic uleiului esential de Ylang-Ylang si pH-ul cuprins in domeniul 4,5- 6,5. Produsul se ambaleaza in flacoane de 200 ml si se pastreaza la temperaturi cuprinse intre 4- 25 °C.

Exemplul 2.

Pentru a obtine 1000 g produs cosmeceutic, se asociaza 40 g pulbere de peptide din colostru fermentat cu kefir, 10 g atomizat de amestec de extracte hidroalcoolice din plante medicinale cu efect regenerativ , 10 g nanoceluloza bacteriana, 4 g acid hialuronic, 0,01 g argint coloidal, 0,015 g ulei esential Ylang-Ylang, 80g saboderm, 50 g ulei silionic, 35 g glicerina, 15 g rapithix A-60, 12 g euxyl PE 9010 si apa filtrata microbiologic pana la 1000g.

Procedeul de obtinere este cel descris la exemplul 1.

Principalele ingrediente din compozitia cosmeceutica sunt peptidele bioactive obtinute din colostru bovin fermentat cu kefir, filtrate cu ajutorul unitatilor de filtrare cu membrane de 3 kDa si conditionate sub forma de pulbere prin atomizare. Peptidele au fost testate din punct de vedere al activitatilor: antioxidante prin metoda ABTS (Craciunescu O. et al.,2012, *Chemistry Central*

Journal, 6:97), antiinflamatoare prin evaluarea cantitativa a citokinelor TNF- α , IL-6 si IL- β (Badea N. et al., 2020, *Materials Science & Engineering C*, 108, 110412) si al biocompatibilitatii pe fibroblaste ale tesutului conjunctiv, in conformitate cu standardul international ISO/EN 10993-5/2009. Rezultatele obtinute au evidentiat ca pulberea de peptide provenita din colostru este biocompatibila cu celulele pielii, prezinta activitate de neutralizare a radicalilor liberi ABTS si are efect antiinflamator prin scaderea cantitatii de citochine pro-inflamatoare testate.

Amestecul atomizat de extracte vegetale este obtinut in urma extractiei hidroalcoolice din plante medicinale cu activitate de regenerare tisulara precum: brusture, busuioc, lavanda, galbenele, musetel, sunatoare, pelin, rostopasca, tataneasa si rozmarin.

Nanoceluloza bacteriana este folosita in compozitia emulsiei U/A datorita caracteristicilor sale biocompatibile, nonalergice si de mimare a proprietatilor matricei extracelulare ale pielii. De asemenea, acest component faciliteaza o reepitelizare rapida a leziunilor pielii, fara infectii si efecte secundare (cerere de brevet OSIM RO133820(A0) din 30.01.2020).

Acidul hialuronic este ingredientul care hidrateaza si mentine elasticitatea pielii, indiferent de tipul de piele, datorita capacitatii mari de a retine apa in tesut. In plus, reduce efectul de imbatranire prin stimularea sintezei de colagen si protejarea tesutului impotriva radicalilor liberi, reduce inflamatia si accelereaza procesul de regenerare a pielii, cand apar leziuni la nivel cutanat. Argintul coloidal din formula lotiunii de corp intervine in activitatea antibacteriana si antiinflamatoare a produsului.

Baza de emulgel este formata din: ulei siliconic care are efect emolient, saboderm folosit ca agent de ingrosare, euxyl ca si conservant, rapithix A60 ca agent emulsificator si modificador de reologie si glicerina cu actiune hidratanta. Uleiul esential Ylang-Ylang se utilizeaza pentru parfumarea lotiunii de corp.

Emulsia obtinuta prin asocierea optima a peptidelor bioactive din colostru fermentat cu kefir cu alte componente biologice active, respectiv amestec atomizat de extracte din plante medicinale cu efect reparator, nanoceluloza bacteriana, acid hialuronic si argint coloidal a fost testata *in vitro* in vederea evaluarii bioactivitatii si functionalitatii acesteia prin metode biologice precum: determinarea viabilitatii, proliferarii si morfologiei celulelor fibroblaste si keratinocite in cultura si capacitatea de a induce refacerea unei leziuni cutanate. Testele pe doua linii celulare stabilizate (fibroblaste- linia NCTC clona L929 si keratinocite umane- linia HaCaT) au indicat un

grad ridicat de biocompatibilitate a produsului prin stimularea viabilitatii si proliferarii fibroblastelor si keratinocitelor umane precum si mentinerea morfologiei normale a celulelor.

Efectul compozitiei cosmeceutice asupra vindecarii ranilor pielii s-a investigat pe un model experimental *in vitro* care consta in zgarierea unui monostrat de celule fibroblaste si observatii la microscopul optic in vederea evidentierii migrarii celulelor la locul leziunii, pana la atingerea confluenta acestora. Rezultatele au aratat ca rata de migrare a celulelor in prezenta produsului testat a fost semnificativ mai mare comparativ cu martorul de cultura netratat si ca refacerea completa a monostratului celular ranit s-a realizat dupa numai 24 de ore de aplicare a emulsiei biocompatibile.

Datele obtinute in urma testelor realizate *in vitro* demonstreaza ca noua compozitie cosmeceutica, conform prezentei inventii, este biocompatibila cu celulele pielii, are efect de protectie fata de procesul de imbatranire prin activitatea antioxidanta pronuntata a peptidelor, este antiinflamatoare si induce vindecarea ranilor acestui tesut.

REVENDICARE

Compozitia cosmeceutica cu efect hidratant, protector si cicatrizant, conform inventiei, este o emulsie U/A, conditionata ca lotiune de corp cu pH 4,5-6.5, **caracterizata prin aceea ca** este constituita din 3...6 % pulbere de peptide cu masa moleculara medie de 3 kDa, obtinute in urma fermentarii bacteriene a colostrului bovin cu kefir optimizat, 0,4...2,5 % amestec atomizat de extracte hidroalcoolice din plante medicinale cu efect regenerant, 1,0...3,5% nanoceluloza bacteriana, 0,3...1,5 % acid hialuronic, 0,001...0,01 % argint coloidal, 0,001...0,01 %, ulei esential Ylang- Ylang, 7,0...8,5% saboderm (polietilen glicol PEG/ creemer CCOR EHP), 4,0...6,5% ulei siliconic, 2,5...4,0 % glicerina, 1,2...3,2% rapithis A-60, 1,0...2,5% euxyl PE 9010 si apa filtrata microbiologic pana la 100 procente in greutate.