

ACTIVE C PURE

DESCRIÇÃO

Gel triplo de alta potência com 20% de Vitamina C pura, 5% de Vitamina E e, 0,3% de retinol indicado para tratamento de rugas profundas, perda de elasticidade e firmeza, além de melhorar significativamente a tonalidade da pele.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da pele envolve a sobreposição de dois processos: o cronológico ou intrínseco, cuja causa é principalmente genética, e o extrínseco, resultante do contato com estressores do ambiente tais como a exposição ao sol ou fumo¹². O resultado cumulativo destas alterações biológicas e funcionais acaba trazendo alterações estéticas relevantes que incluem o aumento da rugosidade da pele e das rugas, perda da elasticidade e firmeza, redução da espessura da pele, além do aparecimento de manchas³.

Os mecanismos pelos quais a pele envelhece são diversos e envolvem desde a diminuição da proliferação celular, aumento da degradação da matriz extracelular como colágeno e elastina, até o estresse oxidativo, causado pelo desequilíbrio entre a maior presença de radicais livres e a redução da produção das defesas naturais antioxidantes da pele, entre outros². O estresse oxidativo, inclusive, atua de forma central neste processo, uma vez que estimula outras vias fisiológicas que aceleram diretamente as alterações estéticas relacionadas ao envelhecimento². Estudos conduzidos nos últimos anos forneceram a forte evidência que determinadas vitaminas, quando aplicadas topicamente, podem desempenhar um papel importante e benéfico na pele envelhecida.

De interesse particular são as Vitaminas A, E, C, pantenol (pró-vitamina B5) e seus derivados, os quais são agentes valiosos na profilaxia e tratamento de fotoenvelhecimento, câncer de pele e inúmeras desordens cutâneas, em parte, devido a suas habilidades como agentes antioxidantes⁴⁻⁵. Antioxidantes aplicados topicamente exercem seus benefícios oferecendo proteção contra os radicais livres prejudiciais⁷. Nesse sentido, formulações cosméticas que contenham antioxidantes em sua composição estão entre os produtos anti-envelhecimento mais populares disponíveis⁸.

O ácido ascórbico em formulações de cuidados da pele é frequentemente usado em combinação com outro parceiro redox, Vitamina E, para retardar sua degradação oxidativa⁹. A Vitamina C, ou ácido L-ascórbico, é o antioxidante natural mais abundante na pele humana¹⁰, usualmente incorporado em produtos cosméticos, com a finali-

dade de prevenir o envelhecimento cutâneo e tratar a pele danificada pela exposição ao sol. A maioria das plantas e animais têm a capacidade de sintetizar esta vitamina, porém em humanos, ela não pode ser sintetizada por causa da perda da capacidade de produzir a L-glucono-gamalactona oxidase, enzima necessária para sua produção¹¹. Por essa razão ela deve ser obtida de fontes alimentares, como frutas cítricas e vegetais verdes folhosos. Curiosamente, a suplementação oral com este ativo produz aumento limitado de sua concentração na pele. Isso porque mesmo com a ingestão de doses elevadas, a absorção de Vitamina C é limitada por mecanismos de transporte no intestino¹². Em função disso, esta vitamina tornou-se um ingrediente ativo popular para aplicação tópica.

A Vitamina C é hidrossolúvel e doa sequencialmente elétrons, neutralizando os radicais livres presentes no compartimento aquoso da célula. Após a doação do primeiro elétron, o radical de ascorbato é formado, e depois do segundo elétron doado o ácido dehidroascórbico é gerado. O ácido dehidroascórbico pode ser enzimaticamente convertido novamente em ácido L-ascórbico ou clivado, que também ajuda a regenerar a forma oxidativa da Vitamina E, um antioxidante lipossolúvel potente que é importante para a prevenção de danos oxidativos na membrana lipídica das células¹³.

A Vitamina C é também essencial para a biossíntese de colágeno, sendo um cofator para as enzimas responsáveis pela estabilização e reticulação de colágeno¹⁴. Além disso, ela estimula diretamente a síntese de colágeno¹² e impede a superprodução de metaloproteinase-1 (MMP-1)¹⁵ que degrada o colágeno existente. Por fim, estudos relatam que a Vitamina C inibe a produção de melanina e, possui efeito anti-inflamatório^{18,19}, sendo portanto, um dos ingredientes mais procurados e indicados para o tratamento do envelhecimento cutâneo.

Entretanto a formulação de produtos acabados com ácido ascórbico é bastante desafiadora, porque esta substância, prontamente solúvel em água, é extremamente instável²⁰⁻²², sofrendo oxidação, especialmente em condições aeróbias (cobre ou metais pesados em geral catalisam esta reação) e com a exposição à luz. Estas reações ocorrem rapidamente em condições básicas e o composto se degrada irreversivelmente em uma forma biologicamente inativa. Por este motivo, a combinação da Vitamina C com compostos que auxiliam na sua estabilidade como a Vitamina E é essencial para um tratamento eficaz.

A Vitamina E está disponível em várias formas, mais comumente encontrada como alfa-tocoferol ou acetato de tocoferol. É um antioxidante lipossolúvel, que desempenha papéis-chave na proteção de membranas celulares de peroxidação lipídica por radicais livres que contribuem significativamente para o envelhecimento exógeno da pele.²³.

Antioxidantes, como o alfa-tocoferol, modulam este dano por eliminação de radicais livres e radicais lipídicos peróxidos²⁴. Estudos recentes demonstraram que mesmo o uso de produtos enxaguáveis contendo alfatocoferol

leva a níveis significativamente aumentados de Vitamina E no estrato córneo da pele humana e protege contra a peroxidação lipídica *in vivo*²⁵. Além de sua capacidade de proteção contra danos UV, a Vitamina E também exerce outras funções cosméticas. Ela ajuda a retardar a progressão do envelhecimento e apresenta propriedades de hidratação da pele e emoliência devido ao aumento da hidratação do estrato córneo e melhoria da capacidade de ligação à água na superfície da pele^{25,26}.

Outra vitamina que merece destaque pela sua relevância no tratamento do envelhecimento é a Vitamina A. A Vitamina A é um termo que abrange um grupo de compostos orgânicos insaturados conhecidos como retinoides, que incluem retinol, retina e ácido retinóico. Os retinoides são uma família de compostos e seus derivados que se ligam a receptores específicos estimulando ações farmacológicas relacionadas à visão, reprodução, embriogênese, regulação da inflamação, proliferação, crescimento e diferenciação em células normais e neoplásicas^{27,28}.

Foram introduzidos na dermatologia no início dos anos 60 com a ampla comercialização de compostos sintéticos²⁸. Os retinoides estão entre os agentes terapêuticos dermatológicos mais prescritos para o tratamento de muitas doenças comuns de pele, mas clinicamente importantes, como acne, psoríase, rosácea, hiperpigmentação e ictiose, além de seus benefícios para o tratamento de envelhecimento intrínsecos e extrínsecos^{27,28}.

Biologicamente, os retinoides estimulam a proliferação e diferenciação epidérmica, a proliferação de fibroblastos, bem como a produção de colágeno, elastina e glicosaminoglicanos, componentes essenciais da matriz extracelular. Esta capacidade aumenta a elasticidade da pele e diminui o aparecimento de rugas. Também os torna aplicáveis ao tratamento e prevenção estrias²⁷.

Retinoides também regulam outros fatores, incluindo metaloproteinases, fatores de crescimento (TGF- β), mediadores imunes e inflamatórios motivados pela exposição da pele à radiação ultravioleta, sendo muito eficaz no tratamento de fotoenvelhecimento^{27,29}. Além disso, estudos têm demonstrado que a Vitamina A e seus derivados trabalham na redução de radicais livres gerados por processos inflamatórios e, portanto, podem atuar acelerando o processo de cicatrização da pele, bem como contribuir significativamente para a redução de prurido, ardência, ressecamento, aparecimento de rugas e hiperpigmentação associada a processos oxidativos^{30,31}.

Alguns outros estudos também relatam a estimulação do sistema de defesa antioxidante natural, como a catalase e a superóxido dismutase, que contribuirão para evitar a peroxidação lipídica, a degradação protéica e a modificação do material genético, sendo um efetivo tratamento para a pele envelhecida³².

Active C Pure foi desenvolvido para proporcionar a Active C Pure eficácia combinada da Vitamina C, E e A estabilizada em um gel-creme para combater os principais sinais do envelhecimento. Ao garantir a estabilidade de 20% da Vitamina C pura, Active C Pure se torna um indispensável aliado dermatológico.

MECANISMO DE AÇÃO

Impede a superprodução de metaloproteinase-1 (MMP-1)

Estimula síntese de colágeno

Estímulo de CAT e SOD

Reduz radicais livres

Inibe produção de melanina

Inibe peroxidação lipídica

DIFERENCIAIS/VANTAGENS

- Contém 20% de Vitamina C pura, 5% de Vitamina E e, 0,3% de retinol estabilizados em um gelcreme dermatologicamente testado;
- Melhora a firmeza e elasticidade da pele ao estimular a produção de colágeno em 63%;
- Reduz a produção de melanina em 72%;
- Proporciona a permeação da Vitamina C até as camadas mais profundas da pele;
- É indicado para tratamento de rugas profundas e outros sinais do envelhecimento.

FABRICANTE

Chemyunion Ltda

ESTUDOS DE EFICÁCIA

1. Eficácia Ex Vivo

1.1. Síntese de colágeno

Fragmentos de pele humana provenientes de bleforoplastia em pacientes saudáveis com idade entre 35 – 70 anos foram tratados, durante 72 horas, com 12mg/cm² de Active C Pure . Sessão de 10um dos fragmentos foram coletadas, incubadas com anticorpo primário Anti-Collagen 1 (Abcam; ab90395); seguida incubação com Goat AntiMouse (Invitrogen A11001), seguida de incubação com DAPI (4'-6-Diamidino-2-Fenilindol; DNA marker). A intensidade de fluorescência emitida pelos anticorpos específicos utilizados no tratamento dos cortes foi analisada

com Microscópio de Fluorescência (Leica-DM1000/LAS-Leica Application Suite). As imagens obtidas foram tratadas com Software ImageJ® para quantificação dos pixels gerados pela proteína alvo. A análise estatística foi realizada utilizando-se ANOVA e Teste de Dunnett. Os grupos estudados são considerados estatisticamente significantes quando o valor de P é menor ou igual a 0.05.

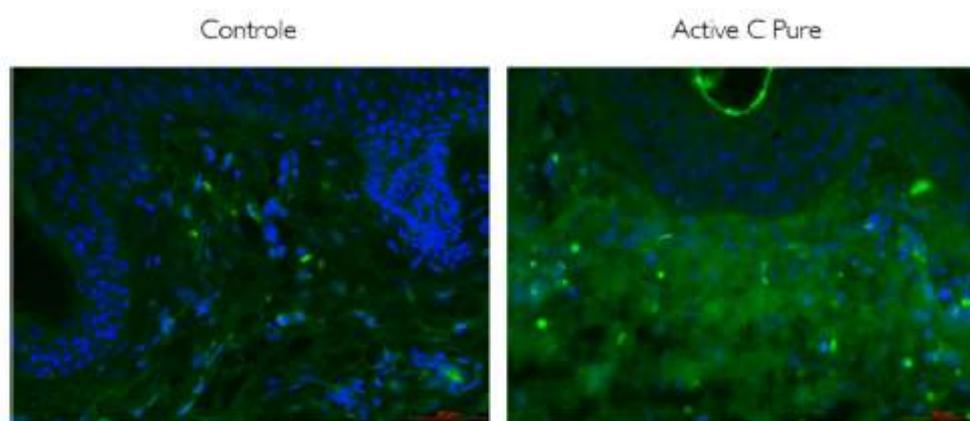


Figura1: Avaliação, por imunofluorescência, de Anti-colágeno I (verde) e contra-coloração com DAPI (azul, marcador de núcleos celular). Imagens de microscópio com ampliação de 40x. Secções histológicas de 10 µm em fragmentos de pele humana (ex vivo) incubados em meio de cultura (controle basal) ou tratados com Active C Pure.

A avaliação dos efeitos de Active C Pure na produção de colágeno tipo I pode ser facilmente identificada pela intensa fluorescência verde na Figura 1, sendo 63% estatisticamente maior que o controle basal. Estes dados corroboram o efeito de redensificação dérmica indicando importante atividade no processo de regeneração tecidual, prevenindo o envelhecimento da pele e a formação de rugas.

1.2. Produção de Melanina

Produção de Melanina dução de Melanina Explantes de pele humana provenientes de bleforopastia de pacientes saudáveis com idade entre 35 – 70 anos foram cortados em fragmentos de 0,5 cm² e tratados por 72 horas com 12mg/cm² de Active C Pure Active C Pure e grupo controle em paralelo. Após o período de tratamento, os fragmentos de pele foram fixados e criopreservados. Depois foram seccionados em cortes de 10µm e coletados para lâminas silanizadas, em seguida, procedeu-se com a coloração pela técnica de Fontana-Masson. A síntese de melanina nos cortes foi analisada em Microscópio óptico (DM6000 B, acoplado com câmera DFC7000 T, Leica Microsystems) e as imagens foram capturadas por meio do software LAS v.4.12 (Leica Application Suite). As

imagens obtidas foram analisadas pelo Software ImageJ® para semi-quantificação dos pixels gerados pelos pigmentos de melanina. A análise estatística foi realizada utilizando-se ANOVA e Teste de Tukey-Kramer. Os grupos estudados foram considerados estatisticamente significantes quando o valor de P foi menor ou igual a 0.05.

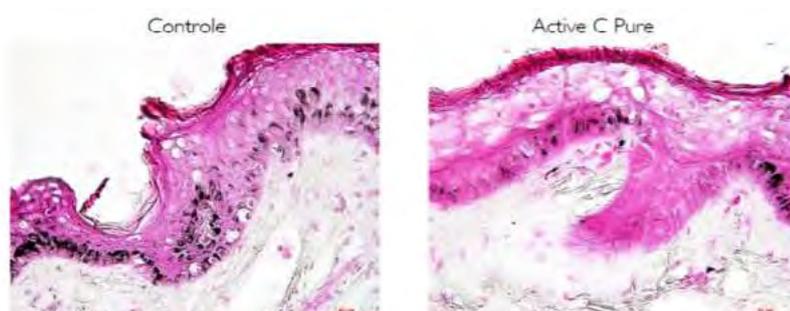


Figura 2: Avaliação por Fontana-Masson, imagens do microscópio na ampliação de 400x. Seções histológicas de 10 µm em fragmentos de pele humana (*ex vivo*) incubados em meio cultural (Controle basal), tratados com o produto **Active C Pure**.

Active C Pure proporcionou uma redução significativa de melanina em comparação com o grupo controle (redução de 72%), demonstrando sua excelente capacidade de uniformizar e melhorar o tom da pele.

2. Eficácia In Vivo

2.1. Permeação de Vitamina C por Espectroscopia Confocal Raman

Para avaliar a permeação da Vitamina C, um total de 8 voluntários participaram do estudo. Foram realizadas medidas na região do antebraço dos participantes, em uma área delimitada de 1cm². As regiões foram limpas, retirando quaisquer sujidades que poderiam influenciar os resultados e as medidas realizadas antes da aplicação de Active C Pure e após 1, 2 e 3 horas de única aplicação. As medidas foram realizadas pelo método da Espectroscopia Raman Confocal, utilizando-se o equipamento Modelo 3510 Skin Composition Analyzer (River Diagnostics), com laser de excitação 785 nm e potência de 18 Mw. O espalhamento medido se dá entre 400-1800 cm⁻¹. Para a análise dos espectros Raman, os dados espectrais foram comparados com o espectro do Active C Pure e do padrão de Vitamina C utilizando o software Pure e Skintools®e, posterior análise pelo software Origin 8.5 Pro.

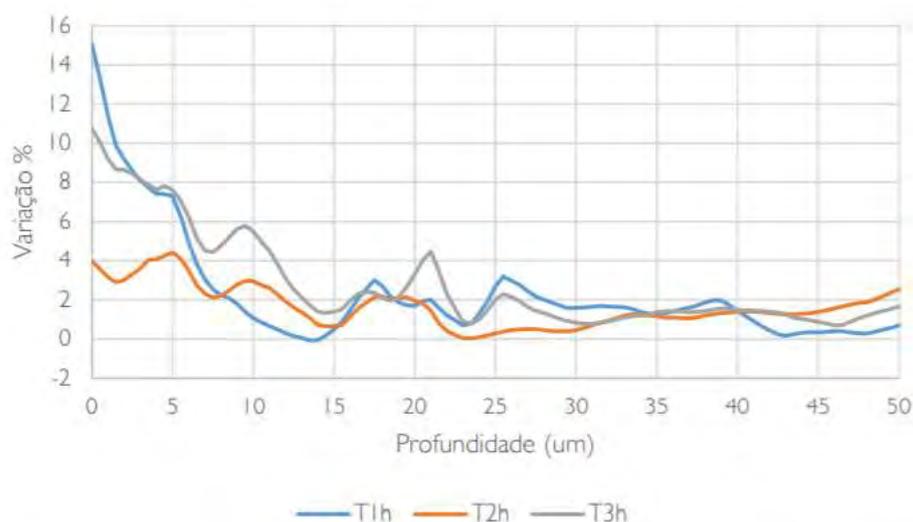


Figura 3: Permeação de Vitamina C do **Active C Pure** representado em porcentagem de variação frente às medidas em T0 (sem aplicação de produto).

Observa-se que a Vitamina C presente na composição do Active C Pure alcança as camadas mais profundas da pele (Figura 3) mesmo em 1 hora após sua aplicação, ultrapassando o estrato córneo (até 10 μm) e penetrando até a derme (após 32 μm). Notam-se variações entre 1-6% do sinal da Vitamina C entre a epiderme e derme em todos os tempos avaliados, comprovando a permeação desta vitamina.

APLICAÇÕES/INDICAÇÕES

- Firmeza e elasticidade
- Clareamento
- Melhora das rugas

FARMACOTÉCNICA

- Ativos apolares (solúveis em óleo) poderão ser adicionados ao produto, contanto que seja observada a possível incompatibilidade com os componentes da formulação. A formulação não é apropriada para inclusão de ativos solúveis em água.

- Por se tratar de derivado de ácido ascórbico não é aconselhável o aquecimento do produto à temperaturas maiores que 40°C, por um período de tempo muito longo, pois poderá resultar na degradação do produto.
- Por se tratar de formulação rica em ácido ascórbico, é aconselhável que a embalagem adotada para o produto final seja opaca (evitar contato constante com luz) e que possua sistema de fechamento com boa vedação (evitar contato com umidade do ar).
- Devido às características da Vitamina C e da Vitamina A, é aconselhável o uso noturno do produto.

Estabilidade: Produto estável em condições normais de uso

Compatibilidade: A formulação pode ser acrescida de até 2% de ativos lipossolúveis

pH: Não aplicável

ASPECTOS FÍSICO-QUÍMICOS

Aparência: Sólido pastoso, homogêneo, sem grumos

Cor: Branco a bege

Odor: Característico

INCI

Cyclopentasiloxane (and) Stearoxymethicone/Dimethicone Copolymer (and) Ascorbic Acid (and) C12-15 Alkyl Benzoate (and) Tocopheryl Acetate (and) Xylityl Sesquicaprilate (and) Retinyl Palmitate

CONCENTRAÇÃO SUGERIDA

98% a 100% (p/p)

SUGESTÕES DE FÓRMULAS

VITAMINAS A,C e E

Active C Pure	50g
---------------	-----

Posologia: Aplicar sobre a pele da face à noite.

Active C Pure +

Physavie	2%
Active C Pure	qsp 50g

Posologia: Aplicar sobre a pele da face à noite.

CONSERVAÇÃO/ARMAZENAMENTO

Condições adequadas: Conservar numa área protegida, seca e ventilada, à temperatura ambiente. O produto permanece estável até a data de expiração indicada se armazenada na embalagem selada original. Agitar antes de usar ou amostrar. Selar a embalagem corretamente após o uso ou amostragem.

Condições que devem ser evitadas, incluindo qualquer incompatibilidade: Evite altas temperaturas. Evite congelar. Evite a exposição ao ar e à umidade. Evite o contato com agentes oxidantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomas JR, Dixon TK, Bhattacharyya TK. Effects of Topicals on the Aging Skin Process. Facial Plast Surg Clin N Am 2013; 21: 55–60.
2. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. Biomolecules. 2015; 5: 545-89.
3. Crisan D, Roman I, Crisan M, Scharffetter-Kochanek K, Badea R. The role of vitamin C in pushing back the boundaries of skin aging: an ultrasonographic approach. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015; 8: 463–470.
4. Shapiro SS, Saliou C. Role of vitamins in skin care. Nutrition. 2001;17(10):839-44.

5. Keller KL, Fenske NA. Uses of vitamins A, C, and E and related compounds in dermatology: a review. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39(4 Pt 1):611-25.
6. Kessler M, Ubeaud G, Walter T, Sturm F, Jung L. Free radical scavenging and skin penetration of troxerutin and vitamin derivatives. *Journal of dermatological treatment,* 2002: 13(3), 133-141.
7. Lee CM. Fifty years of research and development of cosmeceuticals: a contemporary review. *Journal of cosmetic dermatology,* 2016: 15(4), 527-539.
8. Stamford, NP. Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. *Journal of cosmetic dermatology,* 2012: 11(4), 310-317.
9. Ravetti S, Clemente C, Brignone S, Hergert L, Allemandi D, Palma S. Ascorbic Acid in Skin Health. *Cosmetics,* 2019: 6(4), 58.
10. May JM, Qu ZC, Mendriatta S. Protection and recycling of alphas-tocopherol in human erythrocytes by Intracellular ascorbic acid. *Arch Biochem Biophys* 1998;349:281-9.
11. Kivirikko KI, Myllyla R. Post-translational processing of procollagens. *Ann N Y Acad Sci* 1985;460:187-201.
12. Tajima S, Pinnell SR. Ascorbic acid preferentially enhances type I and III collagen gene transcription in human skin fibroblasts. *J Dermatol Sci* 1996;11:250-3.
13. Elizabeth A. Offord, Jean-Charles Gautier, Ornella Avanti, Corinne Scaletta, Frank Runge, Klaus Krämer, Lee Ann Applegate, Photoprotective potential of lycopene, β -carotene, vitamin E, vitamin C and carnosis acid in UVA-irradiated human skin fibroblasts, *Free Radical Biology and Medicine* 2002; 32(12):1293-1303.
14. Lemer AB, Fitzpatrick TB. Biochemistry of melanin formation. *Physiol Rev* 1950;30:9 1-126.
15. Ros JR, Rodriguez-Lopes JN, Garcia-Canovas F. Effect of L-ascorbic acid on the monophelase activity of yrosinase. *Biochem J* 1993;295:309- 12.
16. Carcamo JM, Pedraza A, Borquez-Ojeda O, Golde DS. Vitamin C suppresses TNF alpha-induced NF kappa B activation by inhibiting I kappa B alpha phosphorylation. *Biochemistry* 2002;41:12995-30002.
17. Senftleben U, Karin M. The IKK/NF-B pathway. *Crit Care Med* 2002;30:S18-26.
18. Chaitanya NC, Muthukrishnan A, Krishnaprasad CMS, Sanjuprasanna G, Pillay P, Mounika B. An Insight and Update on the Analgesic Properties of Vitamin C. *J Pharm Bioallied Sci.* 2018 Jul-Sep;10(3):119-125.
19. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, Vissers MCM. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans.* 2018 Oct 19;46(5):1147-1159.
20. Caritá AC, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine.* 2019 Oct 30;24:102117.
21. Nomura H. Ishiguro T, Morimoto S. Studies on L-ascorbic acid derivatives. II. L-Ascorbic acid 3-phosphate and 3- pyrophosphate. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1989; 17:3X I-6.

22. Mima H, Nomura H, Imai Y, et al. Chemistry and application of ascorbic acid phosphate. *Vitamins (Japan)* 1970; 41:387-98.
23. Lupo MP. Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin Dermatol.* 2001; 19(4):467-73.
24. Chiu A, Kimball AB (2003) Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. *British Journal of Dermatology*, 149: (4): 681-691.
25. Ekanayake-Mudiyanselage S, Hamburger M, Elsner P, Thiele JJ (2003). Ultraviolet A induces generation of squalene monohydroperoxide isomers in human sebum and skin surface lipids in vitro and in vivo. *J. Invest.Dermatol.* 120, 915–922.
26. Thiele JJ, Ekanayake-Mudiyanselage S (2007) Vitamin E in human skin: organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology. *Molecular aspects of medicine*, 28: (5-6): 646-667.
27. Beckenbach L, Baron JM, Merk HF, Löffler H, Amann PM (2015) Retinoid treatment of skin diseases. *Eur J Dermatol* 25: 384-391.
28. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G (2006) Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging* 1: 327-348.
29. Pople PV, Singh KK (2006) Development and evaluation of topical formulation containing solid lipid nanoparticles of vitamin A. *Aaps Pharmscitech*, 7: (4): E63-E69.
30. Darlenski R, Surber C, Fluhr JW. (2010) Topical retinoids in the management of photodamaged skin: from theory to evidence-based practical approach. *Brit J Dermatol* 163: 1157-1165.
31. Wölfle U, Seelinger G, Bauer G, Meinke MC, Lademann J, Schempp CM (2014) Reactive molecule species and antioxidative mechanisms in normal skin and skin aging. *Skin Pharmacol Physiol.* 27: 316-332.
32. Gelain DP, Pasquali MAB, Zanotto-Filho A, Souza LF, Oliveira RB, Klamt F, Moreira JCF (2008) Retinol increases catalase activity and protein content by a reactive species-dependent mechanism in Sertoli cells. *Chem Biol Interact* 174: 38-43.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE DOCUMENTO: (06/09/2020 – RW – Rev. 01)