



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

**(11) PI 0921331-7 B1**

**(22) Data do Depósito:** 27/11/2009

**(45) Data de Concessão:** 31/01/2017



---

**(54) Título:** MISTURA HIDRATANTE COSMÉTICA, COMPOSIÇÕES COSMÉTICAS CONTENDO A MISTURA HIDRATANTE, USO DA MISTURA HIDRATANTE E MÉTODO COSMÉTICO .

**(51) Int.Cl.:** A61K 8/37; A61K 31/198; A61K 8/44; A61K 31/20; A61K 8/64; A61P 17/00; A61K 8/68; A61K 31/164

**(30) Prioridade Unionista:** 28/11/2008 FR 08 58116

**(73) Titular(es):** NATURA COSMÉTICOS S.A.

**(72) Inventor(es):** PATRICIA DA LUZ MOREIRA; ADRIANO TADEU SIQUEIRA JORGE; JULIANA PALMEIRA PORTUGAL MARQUES; JEAN-LUC GESZTESI; SARA ROCHA

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MISTURA HIDRATANTE COSMÉTICA, COMPOSIÇÕES COSMÉTICAS CONTENDO A MISTURA HIDRATANTE, USO DA MISTURA HIDRATANTE E MÉTODO COSMÉTICO**".

5 A presente invenção refere-se a uma mistura hidratante para peles sensíveis, dermatite atópica e/ou *Ichthyosis vulgaris* contendo uma combinação sinérgica entre seus constituintes e a composições cosméticas e/ou farmacêuticas contendo a dita mistura hidratante.

**Descrição do Estado da Técnica**

10 No universo cosmético e dermatológico são conhecidas composições que apresentam combinações de ingredientes hidratantes, reivindicando um potencial de hidratação da pele.

O pedido de patente brasileiro PI 0408373-3 revela composições para o tratamento da pele que reparam e aumentam a função da barreira cutânea. Estas composições contêm, em combinação, glicerina, vitamina B3 e aminoácidos. Como resultado, promovem hidratação da pele e, ainda, a vitamina B3 atua como elemento de reparo de barreira cutânea.

O documento norte-americano US 6,906,106 descreve uma composição de aplicação tópica sobre a pele que compreende fibras de comprimento especificado e pelo menos uma ubiquinona. Ainda, é dito neste documento que uma das opções de ubiquinonas que podem ser empregadas na dita composição é a coenzima Q10. A referida composição, adicionalmente, compreende um ingrediente ativo, que, por sua vez, pode ser selecionado dentre um grupo especificado, onde os agentes hidratantes, ceramidas, vitaminas e antioxidantes.

O documento norte-americano US 2007/0105996 descreve uma composição que compreende: uma fase aquosa dispersa em uma fase oleosa; pelo menos um componente de fórmula especificada com radicais hidroxialquila e seus sais e solvatos; e pelo menos um emulsionante poliolefinico com parte polar. O objetivo é prover um componente hidroxialquileia com propriedades hidratantes aprimoradas e uma composição cosmética para aplicação sobre matérias queratínicas, para cuidado e

maquilagem das mesmas.

Outro documento norte-americano, a patente US 6,136,851 revela ésteres de fórmula especificada, tais como: ésteres de alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gama tocoferol, entre outros.

5                    Ainda, uma composição cosmética e/ou farmacêutica também é definida neste documento, compreendendo um éster, conforme descrição acima, como ingrediente ativo da preparação e um veículo fisiologicamente aceitável. A referida composição compreende uma fase oleosa composta por pelo menos um óleo selecionado dentre um grupo específico, onde são  
10 listados triglicerídeos, óleo de jojoba, entre outros.

Como podemos observar, os documentos do estado da técnica não revelam misturas hidratantes destinadas essencialmente a peles sensíveis que contenham combinações sinérgicas entre seus constituintes a fim de que, quando aplicadas sobre a pele do usuário, promovam uma  
15 hidratação prolongada deste órgão acompanhada de benefícios de reparo da barreira cutânea.

#### **Objetivos e Breve Descrição da Invenção**

A presente invenção tem como objetivo prover uma mistura hidratante destinada a peles sensíveis que apresenta uma combinação  
20 sinérgica entre seus componentes. Esta mistura hidratante compreende uma combinação sinérgica entre:

a) pelo menos um agente de reparo da barreira cutânea;  
b) pelo menos um aminoácido precursor de NMF; e  
c) pelo menos um agente estimulador da síntese de  
25 filagrina.

É também objetivo desta invenção prover bases cosméticas e/ou farmacêuticas onde a mistura hidratante está aplicada. Esta composição cosmética e/ou farmacêutica compreende:

a. uma mistura hidratante sinérgica contendo pelo menos um  
30 agente de reparo da barreira cutânea; pelo menos um aminoácido precursor de NMF; e pelo menos um agente estimulador da síntese de filagrina; e

b. um veículo fisiologicamente aceitável.

### **Breve Descrição dos Desenhos**

A presente invenção será, a seguir, mais detalhadamente descrita com base em exemplos representados nos desenhos. As figuras

5 ilustram:

figura 1 - uma vista esquemática em corte da estrutura da epiderme com suas diversas camadas: (1) estrato córneo; (2) lipídeos extracelulares; e (3) corneócitos;

10 figura 2 - uma estrutura do envelope cornificado abaixo da membrana plasmática;

figura 3 - uma estrutura molecular de uma ceramida;

figura 4 - um gráfico de resultados obtidos no teste de corneometria completa em uso;

15 figura 5 - um gráfico de curvas de regressão não-linear obtidas após 7 dias de teste TEWL em função do número de remoções de “tape-stripping”; e

figura 6 - um gráfico de curvas de regressão não-linear obtidas após 15 dias de teste TEWL em função do número de remoções de “tape-stripping”.

### **20 Descrição Detalhada da Invenção**

A pele é composta de diferentes camadas distintas morfolo-  
gicamente sendo a mais externa conhecida como estrato córneo (citado  
como SC no decorrer do relatório). Esta região superficial, com apenas 10-  
20 micrômetros de profundidade, é a barreira primária para absorção  
25 cutânea de compostos, bem como para perda de água. Abaixo do estrato  
córneo está a epiderme viável com 50-100 micrômetros de espessura, a  
qual é responsável pela geração do SC. A epiderme viável é um epitélio  
escamoso estratificado formado pelas camadas basais, espinosas e  
ganulares, conforme ilustrado na figura 1. Cada camada é definida pela  
30 posição, forma, morfologia e estado de diferenciação dos queratinócitos. A  
epiderme é um tecido dinâmico que se autorrenova constantemente na qual  
a perda de células da superfície do SC através do processo de descamação

é balanceada pelo crescimento celular na epiderme inferior (camada basal).

Após deixar a camada basal, os queratinócitos começam a se diferenciar e durante sua migração apical através do estrato espinoso e granuloso, eles sofrem uma série de mudanças tanto na estrutura quanto na sua composição, onde sintetizam e expressam numerosas e diferentes proteínas estruturais e lipídios durante sua maturação. Os passos finais da diferenciação dos queratinócitos estão associados com mudanças profundas na sua estrutura, resultando na sua transformação em corneócitos. Os corneócitos são células escamosas anucleadas, achatadas, concentradas em filamentos de queratina e envoltas em um envelope celular composto de proteínas reticuladas bem como um envelope lipídico externo ligado covalentemente, conforme ilustrado pela figura 2 (Candi *et. al*, 2005). Este envelope lipídico extracelular forma uma matriz hidrofóbica que também atua mantendo materiais osmoticamente ativos no interior dos corneócitos. Já no final do processo de diferenciação, organelas características (corpos lamelares) aparecem nas células da camada granular. Os corpos lamelares, o qual é essencial na formação do SC, são organelas ovóides enriquecidas principalmente por lipídios polares e enzimas, necessárias para a formação do SC. Em resposta a certos sinais (incluindo aumento na concentração de cálcio), os corpos lamelares movem-se para a superfície e periferia das células da camada granular e se fundem com a membrana plasmática para secretar seu conteúdo no espaço extracelular por exocitose. Os lipídios derivados dos corpos lamelares são subsequentemente modificados e rearranjados em uma lamela intercelular orientada aproximadamente paralela à superfície da célula.

Os corpos lamelares servem como carregadores dos precursores dos lipídios de barreira do SC, constituídos principalmente por glicoesfingolipídios, esteróis livres e fosfolipídios. Após a liberação dos lipídios na interface entre estrato granuloso e SC, os precursores polares de lipídios são enzimaticamente convertidos em produtos não polares e arrançados nas estruturas lamelares externas. A hidrólise de glicolipídios gera ceramidas enquanto os fosfolipídios são convertidos em ácidos graxos

livres.

Serão descritos, a seguir, os principais mecanismos de formação e composição da barreira cutânea e epiderme viável.

Composição lipídica do SC (estrato córneo):

5 Os componentes lipídicos majoritários do estrato córneo são as ceramidas, o colesterol e ácidos graxos livres, constituindo aproximadamente 50%, 25% e 10% da massa total de lipídeos, respectivamente. No entanto, esta proporção pode mudar nas camadas menos superiores da pele. As ceramidas consistem em cadeias longas ou bases esfingóides  
10 (cadeias alifáticas de aminas contendo 2 ou 3 grupos hidroxilas e uma ligação dupla tipo trans na posição 4 ligadas a um ácido graxo, via uma ligação amida).

Os grupos cabeça da ceramida (CER) são muito pequenos e contém diversos grupos funcionais que podem formar pontes de hidrogênio  
15 laterais com moléculas de CER adjacentes. A distribuição de tamanho da cadeia alifática da CER é bimodal como a maioria das cadeias com tamanho entre C24-C26. Apenas uma pequena porção de CER apresenta cadeias alifáticas de tamanho C16-C18. O tamanho de cadeia de C24 e C26 é muito mais longa que aquele dos fosfolipídios em membranas plasmáticas. Nove  
20 subclasses de ceramidas (CER) foram identificadas no estrato córneo humano. Elas diferem entre si pela arquitetura do grupo cabeça (esfingosina, fitoesfingosina ou 6-hidroxi esfingosina) ligada a um ácido graxo ou um alfa hidróxi ácido graxo com tamanho de cadeia variável.

Ceramidas tipo 1, 2 e 5 são baseadas na esfingosina; já as  
25 ceramidas do tipo 3, 4, 6, 7, 8 e 9 são formadas a partir da fitoesfingosina.

O Colesterol é o principal esteroide no SC humano. Conforme os fosfolipídios vão sendo degradados nas fases finais do processo de diferenciação, os ácidos graxos insaturados restantes, principalmente ácido oleico, são transferidos para o colesterol para produzir ésteres de colesterol.  
30 A fração dos ácidos graxos livres consiste principalmente de ácidos saturados com tamanho de cadeia de C22 e C24, mas podendo apresentar tamanho variável entre C14 e C28. Esta fração é a única ionizável no SC

humano e, portanto, é essencial na formação das lamelas.

Envelope cornificado do SC e NMF (Fator de Hidratação Natural):

5 O envelope cornificado consiste de uma mistura complexa de proteínas covalentemente reticuladas acopladas à membrana plasmática das células. Do lado citoplasmático, filamentos de queratina estão envoltos pelo envelope cornificado.

10 Os componentes do envelope são reticulados principalmente por ligações via  $\epsilon$ -( $\gamma$ -glutamil) isopeptídeo de lisinas, catalisada por transglutaminases dependentes de cálcio (Candi et. al, 2005). Essas ligações levam a um complexo de proteínas que é altamente insolúvel e resistente aos procedimentos de extração bioquímicos convencionais.

15 Diversos componentes proteicos do envelope foram identificados: involucrinas, pequena proteína rica em prolina (SPR), loricrina, cystatina, desmoplaquina, envoplaquina, periplaquina, elafina, filagrina, proteínas S100, repetinas e diversas queratinas.

20 A profilagrina é expressa na camada granular da epiderme e rapidamente processada enquanto os queratinócitos continuam o processo de diferenciação terminal para a camada cornificada. O processamento da profilagrina envolve a ação de duas ou mais fosfatases que desfosforilam a profilagrina que é especificamente proteolisada por endoproteínases para gerar a filagrina e o peptídeo N-terminal.

25 O peptídeo N-terminal acumula-se no núcleo das células da camada granular e de transição e é colocalizado na cromatina condensada das células de transição que estão no processo de quebra nuclear (apoptose). Devido a este fato, acredita-se que o peptídeo N-terminal deva estar relacionado direta ou indiretamente no processo de apoptose dos queratinócitos da camada granular em corneócitos.

30 Nas camadas granulares superiores, a filagrina é degradada em aminoácidos livres formando o componente conhecido como fator de hidratação natural (NMF). O NMF é importante para a manutenção da flexibilidade e osmolaridade da pele. O processo degradativo inicia-se após

as queratinas (principalmente K1) e a filagrina sofrerem desaminação pela enzima peptidil argenina desaminase (PAD) a qual converte a ligação peptídica arginina em citrulina. Essa modificação química altera a carga tanto da filagrina quanto da queratina, fazendo com que essas proteínas se desassociem. A Filagrina é, subsequentemente, hidrolisada em aminoácidos livres por proteinases tais como catepsina L e B no meio ácido do SC.

Uma pequena quantidade de filagrina escapa da proteólise completa e é incorporada no envelope celular, onde é usualmente encontrada reticulada com a loricrina.

10 Ichthyosis vulgaris (IV) é uma desordem genética de pele que ocorre mundialmente e afeta todas as raças (Irvine and Paller, 2002). Clinicamente, ela se apresenta nos primeiros meses/anos de vida com a descamação da pele sendo geralmente mais pronunciada nas extremidades, indicando uma barreira cutânea deficiente. Aproximadamente 15 8% dos pacientes que apresentam dermatite atópica também apresentam sinais clínicos de IV (Tay et al., 1999). Estudos de imuno-histoquímica, ELISA (Seguchi et al., 1996) e microarranjo (Sugiura et al., 2005) demonstraram previamente um decréscimo no nível de filagrina bem como no nível de expressão de RNA de filagrina em peles com dermatite atópica e 20 certas mutações no gene que a codifica (Palmer et al., 2006). Recentemente, identificaram-se também mutações no gene da filagrina como sendo a causa do quadro apresentado por pacientes com IV (Smith et al., 2006). Desta forma, fica evidente a importância desta proteína na pele para que a mesma exerça sua função de barreira protetora adequadamente.

25 Mistura hidratante de efeito sinérgico da presente invenção:

A presente invenção descreve uma mistura hidratante particularmente indicada para pele sensível que compreende uma combinação sinérgica entre:

- a) pelo menos um agente de reparo da barreira cutânea;
- 30 b) pelo menos um aminoácido precursor de NMF; e
- c) pelo menos um agente estimulador da síntese de filagrina.

Esta mistura promove hidratação diferenciada e prolongada, pois trabalha com mecanismos distintos de hidratação, apresentando sinergia e atuando em nível celular. Esta mistura combina de forma sinérgica duas estratégias de hidratação: reparo de barreira cutânea e mecanismos celulares.

Esta mistura oferece hidratação devido ao:

✓ reforço de barreira cutânea, tanto pela adição de lipídios exogenamente quanto o estímulo da produção de lipídios pelas próprias células;

- 10 ✓ adição de aminoácidos que compõe o NMF da pele;  
 ✓ estímulo da síntese de filagrina  
 ✓ estímulo da síntese de AQ3

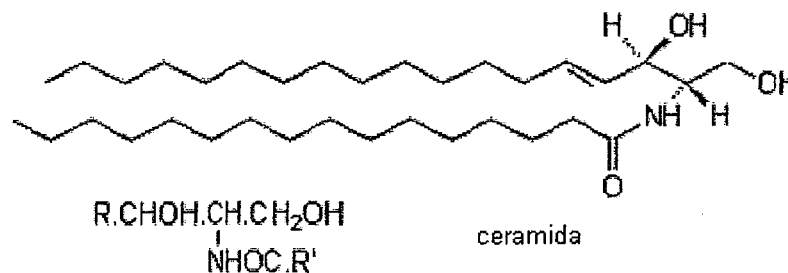
Os componentes presentes na mistura hidratante objeto da presente invenção serão detalhados a seguir:

15 **a) Agente de reparo da barreira cutânea:**

Preferencialmente, o agente de reparo de barreira cutânea é selecionado dentre o grupo:

- *Lipídeos exógenos:*

- 20 i) ceramidas e seus análogos de estrutura química espacial tal qual à demonstrada a seguir:



em que R refere-se a C16-30:0;2; e/ou

- 25 ii) triglicerídeos (manteigas e óleos) compostos individualmente e/ou em mistura de 2 ou mais ácidos graxos pertencentes ao grupo: ácido caprílico (C8:0); ácido cáprico (C10:0); ácido láurico (C12:0); ácido mirístico (C14:0); ácido palmítico (C16:0); ácido palmitoleico (C16:1); ácido margárico (C17:0); ácido margaroleico (C17:1); ácido esteárico (C18:0); ácido oleico

(C18:1); ácido linoleico (C18:2); ácido linolênico (C18:3); ácido araquídico (C20:0); ácido gadoleico (C20:1); e/ou

iii) ácidos graxos cíclicos com anel ciclopentânico de cadeia longa como o ácido chaulmoougrico, ácido hidnocárpico e ácido górrico.

5 - Estímulo da síntese de lipídeos: o principal exemplo desta classe é o produto Recoverine, fornecido pela fabricante Silab.

- Estímulo da síntese de proteínas do envelope: o principal exemplo desta classe é o produto Recoverine - involucrina, fornecido pela fabricante Silab.

10 Nas concretizações preferidas, adiciona-se pelo menos um agente de reparo de barreira cutânea à mistura hidratante objeto da presente invenção em uma quantidade que varia de 0,1% a 5,0%, em peso, com base no peso total da composição cosmética e da composição farmacêutica e varia de 1,0% a 49,0%, em peso, com base no peso total da  
15 mistura hidratante.

**b) Aminoácidos precursores de NMF:**

NMF é uma mistura complexa de umectantes de baixo peso molecular (Tabela 1) que incluem o ácido carboxílico pirrolidônico (PCA), um derivativo ciclado de glutamina; ácido urocânico, derivado da histidina por  
20 ação de histidase e citrulina, produzido da arginina pelo PAD. Esses aminoácidos livres derivados da filagrina são altamente higroscópicos e podem absorver uma grande quantidade de água mesmo em ambiente com baixa umidade relativa.

A tabela 1 a seguir lista os componentes do NMF:

25 TABELA 1

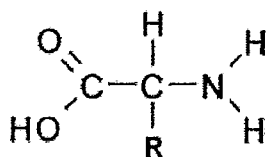
<b>Componentes do NMF</b>	<b>% na Composição</b>
aminoácidos livres	40
ácido carboxílico pirrolidônico	12
Lactato (sebo)	12
Açúcares (glicosilceramida)	8,5
Uréia (sebo)	7
Cloreto	6
Sódio	5
Potássio	4
Amônia, ácido úrico, glucosamina e creatina	1,5
Cálcio	1,5
Magnésio	1,5
Fosfato	0,5
Citrato e formiato	0,5

Os aminoácidos que constituem o grupo precursor de NMF são selecionados respeitando a proporção descrita abaixo, pela tabela 2:

TABELA 2

Item	Composição (%)
Aminoácidos ácidos	11
Hidróxi - Aminoácidos	31
Aminoácidos neutros	36
Aminoácidos aromáticos	3
Aminoácidos cíclicos	2
Aminoácidos básicos	15
Outros	2

- 5 Os referidos aminoácidos precursores de NMF são selecionados dentre o grupo de compostos que apresentam a seguinte estrutura química espacial:



- R pode ser H; CH<sub>3</sub>; COH<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>OH<sub>4</sub>; C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H<sub>3</sub>; C<sub>3</sub>O<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; C<sub>4</sub>NH<sub>10</sub>; C<sub>4</sub>N<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>4</sub>N<sub>3</sub>H<sub>10</sub>; C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>; C<sub>7</sub>OH<sub>8</sub>.

- 10 Exemplos de aminoácidos precursores de NMF que podem ser adicionados à mistura hidratante da presente invenção são ProdeW 500 + alanina + serina, fornecidos pela fabricante Ajinomoto.

- 15 Nas concretizações preferidas, adicionam-se os aminoácidos precursores de NMF à mistura hidratante objeto da presente invenção em uma quantidade que varia de 0,1% a 10,0%, em peso, com base no peso total da composição cosmética e da composição farmacêutica e varia de 1,0% a 98,0%, em peso, com base no peso total da mistura hidratante.

**c) Agente estimulador da síntese de filagrina:**

- 20 Preferencialmente, o agente estimulado da síntese de filagrina é o produto Filaggryl<sup>®</sup> de Cognis Corporation.

Conforme a folha de informações de segurança (*Material Safety*

Data Sheet) disponível pelo fabricante, o Filaggryl® refere-se a uma preparação complexa de origem natural, de uso cosmético, compreendendo a seguinte formulação mostrada na Tabela 3:

TABELA 3

FILAGGRYL®	
Composto químico	Concentração (%)
Manitol (CAS 69-65-8)	> 50,0
Caseína hidrolisada (CAS 65072-00-6)	10,0-25,0
Arginina (CAS 74-79-3)	10,0-25,0
Serina (CAS 56-45-1)	5,0-10,0
Treonina (CAS 72-19-5)	1,0000-5,00
Proteína de soja hidrolisada (CAS 68607-88-5)	1,0000-5,00
Cloridrato de histidina (CAS 1007-42-7)	1,0000-5,00
Pantotenato de cálcio (CAS 137-08-6)	1,0000-5,00

5 Nas concretizações preferidas, adiciona-se agente estimulador da síntese de filagrina à mistura hidratante objeto da presente invenção em uma quantidade que varia de 0,1% a 5,0%, em peso, com base no peso total da composição cosmética e da composição farmacêutica e varia de 1,0% a 49,0%, em peso, com base no peso total da mistura hidratante.

10 **Aquaporina:**

Opcionalmente, a mistura hidratante objeto da presente invenção ainda pode conter um agente estimulador da expressão de aquaporinas.

15 As aquaporinas são famílias de pequenas proteínas ( $\approx$  30 Kda/monômero), hidrofóbicas e integrais da membrana que são expressas em uma variedade de animais e reino vegetal. Nos mamíferos 13 aquaporinas foram descritas até o momento (Verkman, 2005), estas são expressas em muitos epitélios e endotélios envolvendo o transporte de fluidos, bem como em alguns tipos celulares que não fazem transporte de fluidos necessariamente como a pele, gordura e células da bexiga.

20 A tabela 3 a seguir detalha funções e expressões de aquaporinas:

TABELA 4

AQ	Permeabilidade	Tecido Expresso
0	água	olhos
1	água	rim, endotélio, eritrócitos, intestino, córnea
2	água	rim
3	água, glicerol	rim, epiderme, conjuntiva, trato respiratório, bexiga
4	água	cérebro, espinha dorsal, rim, epitélio glandular, músculo esquelético, estômago, retina
5	água	epitélio glandular, córnea, epitélio pulmão, trato gastrointestinal
6	cloro?	rim
7	água, glicerol	tecido adiposo, testículo, rim
8	água	fígado, pâncreas, intestino, glândula salivar, testículo, coração
9	água, pequenos solutos	fígado, células brancas do sangue, testículo, cérebro
10	água, glicerol	intestino
11	?	rim, fígado
12	?	pâncreas

As camadas basais de queratinócitos expressam aquaporina-3 (AQ3) que facilitam o transporte de água da derme ao SC.

5 O Glicerol é um importante intermediário do metabolismo energético, substrato para biossíntese de diversos lipídios, regulador de osmolaridade e um chaperone químico, responsável por uma série de processos biológicos como a glicogênese, síntese de lipídios, homeostase de glicose, osmoregulação e apoptose (Zheng et. al, 2003). Há anos, o glicerol tem sido usado em formulações cosméticas como umectante e agente de hidratação.

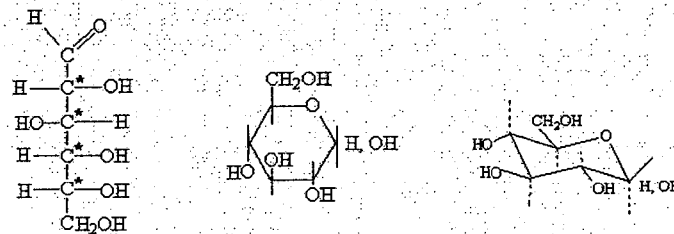
15 A maior importância do glicerol x transporte de água pela AQ3 é entendido através de uma perspectiva biofísica. A AQ3 é expressa na camada basal dos queratinócitos onde o movimento de água da derme para as camadas superficiais da epiderme e SC é direcionado por pequenos gradientes osmóticos produzido pela lenta perda de água pela evaporação da superfície do SC. A perda de água transepidermal indica um fluxo de água de 10 nl/min/cm<sup>2</sup> de pele em condições basais o que pode aumentar para >100 nl/min/cm<sup>2</sup> após a remoção de SC (Ghadially et. al, 1996; Haratake et. al, 1997).

25 Esses fluxos são muito inferiores daquele > 5 x 10<sup>10</sup> nl/min/cm<sup>2</sup> nos túbulos renais e glândulas exócrinas tais como salivares onde o transporte de água mediado por aquaporina é muito importante (Schnermann et. al, 1998). No entanto, o transporte de glicerol na epiderme é muito lento e, portanto sua taxa de transporte é sensível à permeabilidade intrínseca do glicerol na camada basal dos queratinócitos (Hara et. al, 2003).

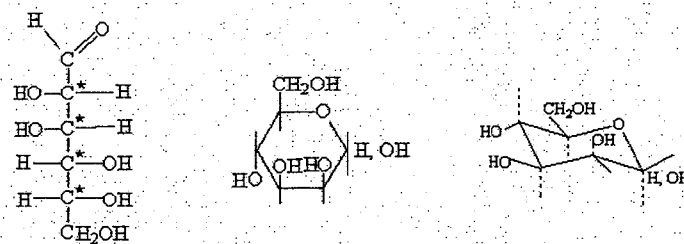
- Agente estimulador da expressão de aquaporinas:

Um exemplo preferido de ativo para estímulo da síntese de aquaporina-3 é o Aquafilina, fornecido pela fabricante Silab.

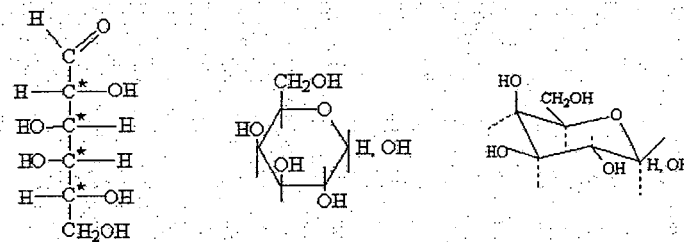
O agente estimulador da síntese de aquaporina, opcionalmente, empregado na mistura hidratante sinérgica objeto da presente invenção, é selecionado dentre os polissacarídeos  $(CH_2O)_n$ , incluindo os ácidos urônicos, representados pelas estruturas químicas espaciais abaixo:



*D-(+)-glucosa D-(+)-glucopiranososa D(+)-glucopiranososa*



*D(+)-manosa D(+)-manopiranososa D(+)-manopiranososa (C<sub>6</sub>)*



*D(+)-galactosa D(+)-galactopiranososa D(+)-galactopiranososa (C<sub>6</sub>)*

10 Em concretizações opcionais, adiciona-se pelo menos um agente estimulador da expressão de aquaporinas à mistura hidratante objeto da presente invenção em uma quantidade que varia de 0,1% a 5,0%, em peso, com base no peso total da composição cosmética e da composição farmacêutica e varia de 1,0% a 49,0%, em peso, com base no peso total da

15 mistura hidratante.

#### Composições cosmética e farmacêutica

As composições cosmética e farmacêutica compreendem de

0,3% a 10,2% da mistura hidratante objeto da presente invenção, em peso, com base no peso total das ditas composições e um veículo.

Em concretizações preferidas, as composições cosmética e farmacêutica compreendem

- 5 a) uma mistura hidratante sinérgica contendo pelo menos um agente de reparo da barreira cutânea; aminoácidos precursores de NMF; e pelo menos um agente estimulador da síntese de filagrina; e
- b) um veículo fisiologicamente aceitável.

As composições cosmética e farmacêutica que compreendem a  
10 mistura hidratante da presente invenção também podem compreender alguns componentes já conhecidos do estado da técnica.

As composições cosmética e farmacêutica que compreendem a  
mistura hidratante da presente invenção podem ainda conter diversos  
componentes que apresentem funções específicas requeridas para cada  
15 situação específica.

Alguns destes compostos que podem ser adicionados às referidas composições são os seguintes:

- Princípios ativos (encapsulados ou não): podem ser lipofílicos ou hidrofílicos como, extratos de algas marinhas, combinação de palmitoil  
20 hidroxipropil trimônio aminopectina, glicerina crospolímero, lecitina e extrato de semente de uva, a bisabolol (ativo anti-inflamatório), D-pantenol (ativo condicionador), goma bio-sacarídica 2 e goma bio-sacarídica 3 e outros ativos comumente adicionados a composições de produtos para uso tópico;
- Bacteriostáticos, bactericidas ou antimicrobianos;
- 25 • Emulsionante como cetilfosfato de potássio, dentre outros;
- Emolientes;
- Umectantes;
- Agentes estabilizantes como cloreto de sódio, dentre outros;
- Agente sequestrante como ácido etilenodiaminotetracético  
30 (EDTA) e seus sais, dentre outros;
- Agente ajustador de pH como trietanolamina, hidróxido de sódio, dentre outros;

- Agente conservante como fenoxietanol, Coccoato de PEG-5 e dicoccoato de PEG-8 e iodopropinil butilcarbamato e PEG-4, dentre outros;
  - Corantes de origem natural ou sintética;
  - Agentes espessantes como goma xantana e carbômero,
- 5 dentre outros;
- Extratos de plantas: camomila, alecrim, tomilho, calêndula, extrato de cenoura, extrato de zimbro, extrato de genciana, extrato de pepino, dentre outros;
  - Agentes condicionadores da pele; e
- 10 • Outros componentes cosmeticamente aceitos, que sejam compatíveis com a mistura hidratante da presente invenção.

Os principais exemplos de produtos que podem ser preparados partindo-se da mistura hidratante da presente invenção ou a partir de composições cosmética e farmacêutica compreendendo a referida mistura

15 são:

- ❖ Leite hidratante corporal;
- ❖ Leite hidratante para o rosto;
- ❖ Loção hidratante corporal;
- ❖ Loção hidratante para o rosto;
- 20 ❖ Géis;
- ❖ Produtos para o couro cabeludo;
- ❖ Protetores ou bloqueadores solares de uso adulto ou infantil, voltados ou não ao uso concomitante à prática de esportes;
- ❖ Hidratantes corporais ou faciais;
- 25 ❖ Produtos antissinais corporais ou faciais;
- ❖ Produtos firmadores corporais ou faciais;
- ❖ Produtos autobronzeadores;
- ❖ Produtos repelentes de insetos;
- ❖ Hidratantes corporais ou faciais iluminadores da pele;
- 30 ❖ Preparações farmacêuticas de aplicação tópica;
- ❖ Preparações cosméticas corporais ou faciais para uso infantil;

- ❖ Preparações cosméticas de ação localizada, específicas para região periocular, contorno dos lábios, lábios, antimanchas, antiolheiras, entre outras;
- ❖ Produtos antiacne;
- 5       ❖ Produtos para clareamento da pele;
- ❖ Composições farmacêuticas para o tratamento de dermatoses específicas;
- ❖ Batons e bases cerosas;
- ❖ Blushes e Bases pigmentadas;
- 10      ❖ Qualquer produto de maquiagem para área dos olhos;
- ❖ Outros produtos cosméticos e farmacêuticos.

Descrição dos testes:

- Teste de corneometria (*screening*):

15       Este teste foi realizado em 42 mulheres (10 mulheres/produto) entre 18 e 45 anos com característica de pele seca na região do antebraço. A cinética de hidratação utilizada foi de 2h, 8h, 12h e 24h. A comparação estatística foi realizada por ANOVA e teste de Tukey ( $p < 0,05$ ) entre produtos versus placebo e versus controle. As aferições foram realizadas com o Corneometer® 525.

20       - Teste de corneometria completo:

O mesmo protocolo detalhado acima foi seguido, mas 20 mulheres/produto foram utilizadas neste caso, totalizando 120 mulheres e as avaliações de cinética foram feitas com 2h, 8h e 24h em T0 e T15. Os produtos foram utilizados duas vezes ao dia durante 15 dias.

25       - Teste TEWL (*Transepidermal Water Loss*):

Este teste avalia a quantidade de água que migra da derme para as camadas epidérmicas e conseqüentemente, para a atmosfera via difusão e evaporação.

30       No teste TEWL, 90 mulheres entre 18 e 45 anos com característica de pele seca na região do antebraço foram utilizadas (10 mulheres/produto). A avaliação foi realizada após cada 10 "tapes stripping", totalizando 30 tapes em T7 e T14. A comparação estatística foi realizada por

ANOVA e teste de Tukey ( $p < 0,05$ ) entre produtos versus placebo e versus controle. As aferições foram realizadas com o Tewameter® 300.

A seguir, a tabela 5 indica as formulações utilizadas nos testes, bem como a concentração de ativos presentes nas mesmas:

5

TABELA 5

Ref.	Formulações	Hidratação <i>screening</i>	Hidratação completa em uso	TEWL
1	placebo	x	x	x
2	ceramidas de Maracujá	x		x
3	Recoverine	x		x
4	Irwinol	x		x
5	Filaggryl	x	x	
6	Aquaphyline	x	x	
7	Irwinol Pro dew alanina serina	x		x
8	ceramidas Pro dew alanina serina Filaggryl	x	x	x
9	Recoverine Aquaphyline Pro dew alanina serina Filaggryl	x		x

10	ceramidas			
	aquafilina			
	Prodew			
	alanina			
	serina			
	Filaggryl	x	x	x
11	Prodew			
	alanina			
	serina	x	x	
12	glicerina	x		

Resultado dos testes:

- Teste de corneometria (screening):

Segue abaixo a tabela 6, referente ao resultado do teste de corneometria screening realizado:

5

TABELA 6

Ref.	Função	Hidratação máxima		
		2h	12h	24h
1	n/a	x		
2	barreira	x		
3	barreira		x	
4	barreira	x		
5	filagrina	x		
6	aquaporina	x		
12	adsorção de água			x
7	barreira, NMF		x	
8	barreira, NMF e filagrina		x	
9	barreira, NMF, filagrina e aquaporina	x		

10	barreira, NMF, filagrina e aquaporina	x		
11	NMF	x		

Obs: O placebo é a formulação (idêntica) sem os ativos (Tabela 7).

Com base neste resultado, conclui-se que há sinergia de hidratação entre os ativos ceramidas + ProdeW/alanina/serina + Filagryl.

5 Nota-se que o teste realizado para estes mesmos ativos individualizados resulta em uma hidratação máxima de 2 horas, não se diferenciando estatisticamente do placebo ( $p > 0,5$ ), enquanto que as suas misturas resultaram em uma hidratação máxima de 12 horas - Formulações 7 e 8, respectivamente.

10 - Teste de corneometria completa em uso:

O gráfico que demonstra o resultado deste teste é ilustrado na figura 3 deste relatório.

15 Pôde-se perceber que a formulação ceramida + aminoácidos NMF + Filagrina proporcionou uma hidratação por até 12 horas com uma única aplicação (T0) diferenciando inclusive do placebo ( $p < 0,05$ ). Esta combinação após 15 dias de uso contínuo proporciona uma hidratação por até 24 horas. Novamente, verifica-se que existe uma sinergia de hidratação entre os componentes da formulação 8.

- Teste TEWL:

20 Este teste foi realizado para verificar a perda de água transepidérmica após danos mecânicos (*tapes stripping*) na pele de pessoas saudáveis. Quanto menor o TEWL, menor a perda de água e melhor a barreira cutânea. Desta forma, conclui-se que o produto utilizado reforça a estrutura de barreira cutânea não permitindo grandes perdas de água transepidérmicas.

25

Os resultados aferidos após 7 dias e quinze dias de teste, respectivamente, estão ilustrados nas figuras 4 e 5, respectivamente.

O controle considerado para este teste foi um grupo de pessoas sem utilização de quaisquer produtos na região do antebraço.

Pôde-se observar que quanto mais complexa a mistura, menor a perda de água transepidermal e, portanto, melhor o reforço de barreira alcançado. Todas as formulações diferenciam da região controle em 7 e 15 dias ( $p < 0,05$ ).

5 Em 7 dias, todas as fórmulas testadas com os compostos individualmente não apresentaram diferenciação do placebo ( $p > 0,05$ ). No entanto, todas as misturas são diferentes do placebo ( $p < 0,05$ ).

Em 15 dias, tanto as fórmulas contendo os compostos individuais quanto as misturas são estatisticamente diferentes do placebo (10  $p < 0,05$ ). As misturas ceramida ou Recoverine + Filagrina + Aquaporina + NMF foram as que demonstraram menor perda de água transepidermal e, portanto, conclui-se que a aquaporina exerce papel chave no processo de construção da barreira cutânea até então desconhecido.

15 A Tabela 7 lista a formulação placebo utilizada no decorrer dos testes acima descritos.

**TABELA 7**

Nome do Componente	Concentração %
GOMA XANTANA	0,2500
ALQUIL ACRILATO TR-1	0,6500
ÁGUA DESMINERALIZADA	87,9000
ISONONANOATO DE ISONONILA	1,0000
DICAPRILIL CARBONATO	3,5000
MONOESTEARATO DE GLICERILA E ESTEARATO DE PEG 100	1,0000
BENZOATO DE ALQUILA C 12-15	2,5000
LACTATO DE CETILA	2,0000
BUTILCARBAMATO DE IODOPROPINILA	0,2000
FENOXIETANOL F	1,0000

Exemplos de composições cosméticas e/ou farmacêuticas:

Os exemplos a seguir são variações preferenciais de composições cosméticas e/ou farmacêuticas compreendendo a mistura hidratante de efeito sinérgico entre seus componentes, objeto da presente invenção. Nesse sentido, deve ser entendido que o escopo da presente invenção abrange outras possíveis variações, sendo limitado tão somente pelo teor das reivindicações apenas, aí incluídos os possíveis equivalentes.

Exemplo 1: A tabela 8 lista uma série de componentes e suas respectivas concentrações que constituem uma emulsão O/A para pele sensível seca:

TABELA 8

5

Fases da emulsão	Nome dos componentes	Concentração (%)
Fase 1	EDTA dissódico	0,2000
Fase 1	Água desmineralizada	56,5000
Fase 2	Glicerina bidestilada BXR vegetal	9,0000
Fase 3	Alquil acrilato TR-1	0,5000
Fase 3	Goma xantana	0,3000
Fase 4	Ceramidas de maracujá	0,2500
Fase 4	Monoestearato de glicerila e estearato de PEG 100	3,4000
Fase 4	Triglicerídeo cáprico/caprílico	3,8200
Fase 4	Álcool cetoestearílico	2,2000
Fase 5	Água desmineralizada	11,5000
Fase 5	Serina	0,4900
Fase 5	Alanina	0,4900
Fase 6	Prodew 500	3,5000
Fase 7	Trietanolamina	0,6500
Fase 7	Água desmineralizada	2,0000
Fase 8	Acetato de tocoferila (Vit. E)	0,5000
Fase 9	Filaggryl LS	2,0000
Fase 10	Fenoxietanol F	0,7000

Sendo todas as porcentagens calculadas com base no peso total (g/kg) da composição:

- 10 - Descrição do processo de preparo da composição descrita na tabela 8 acima: pesar e misturar os componentes da fase 1 e iniciar aquecimento sob agitação mecânica (75°C); pesar e misturar os componentes da fase 2 sob agitação; pesar e adicionar, sob agitação, os componentes da fase 3 e componentes da fase 4 aos componentes previamente misturados

- da fase 2; aquecer a 75°C; quando ambas as fases 1 e “2” estiverem na mesma temperatura (75°C), verter fase 2 em 1 sob agitação durante 15 minutos; iniciar resfriamento sob agitação mecânica; preparar fase 5 e quando a temperatura estiver próxima a 60°C, adicionar fase 5 à mistura
- 5 prévia, também sob agitação; adicionar fase 6; neutralizar a mistura com fase 7 previamente preparada; e quando a temperatura estiver próxima a 40°C, adicionar os componentes das fases sequenciais (08, 09 e 10) sob agitação mecânica homogeneizando após a adição de cada uma.

- Exemplo 2: A tabela 9 lista uma série de componentes e suas respectivas concentrações que constituem uma emulsão O/A para pele sensível normal:
- 10

TABELA 9

Fases da emulsão	Nome dos componentes	Concentração (%)
Fase 1	EDTA dissódico	0,1000
Fase 1	Água desmineralizada	52,3000
Fase 2	Glicerina bidestilada BXR vegetal	9,0000
Fase 3	Alquil acrilato TR-1	0,5000
Fase 3	Goma xantana	0,3000
Fase 4	Ceramidas de maracujá	0,2500
Fase 4	Benzoato de Alquila C12-15	3,4000
Fase 4	Cetearet-20	3,8200
Fase 4	Álcool cetoestearílico	2,2000
Fase 5	Água desmineralizada	11,5000
Fase 5	Serina Alanina	0,4900
Fase 6	Prodew 500	3,5000
Fase 7	Hidróxido de sódio	0,1800
Fase 7	Água desmineralizada	4,0000
Fase 8	Acetato de tocoferila (Vit. E)	0,5000
Fase 9	Aquaphyline	2,0000
Fase 10	Filaggryl LS	2,0000

Fase 11	Nylon 12	3,0000
Fase 12	Fenoxietanol F	0,9600

Sendo todas as porcentagens calculadas com base no peso total (g/kg) da composição:

- Descrição do processo de preparo da composição descrita na tabela 9 acima: pesar e misturar os componentes da fase 1 e iniciar aquecimento sob agitação mecânica (75°C);
- 5    pesar e misturar os componentes da fase 2 sob agitação; pesar e adicionar, sob agitação, os componentes da fase 3 e componentes da fase 4 aos componentes previamente misturados da fase 2; aquecer a 75°C; quando ambas as fases 1 e "2" estiverem na mesma temperatura (75°C), verter fase 2 em 1 sob agitação durante 15
- 10   minutos; iniciar resfriamento sob agitação mecânica; preparar fase 5 e quando a temperatura estiver próxima a 60°C, adicionar fase 5 à mistura prévia, também sob agitação; adicionar fase 6; neutralizar com fase 7 previamente preparada; e quando a temperatura estiver próxima a 40°C,
- 15   adicionar os componentes das fases sequenciais (08, 09, 10 e 11) sob agitação mecânica homogeneizando após a adição de cada uma.

## REIVINDICAÇÕES

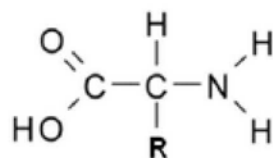
1. Mistura hidratante cosmética, particularmente indicada para pele sensível, caracterizada por compreender:

5

a) pelo menos um agente de reparo da barreira cutânea selecionado dentre um lipídeo exógeno e/ou um agente estimulador de síntese de lipídeos da barreira cutânea, presente em uma quantidade que varia de 1,0% a 49,0%, em peso, com base no peso total da mistura;

10

b) pelo menos um aminoácido precursor de NMF selecionado dentre



15

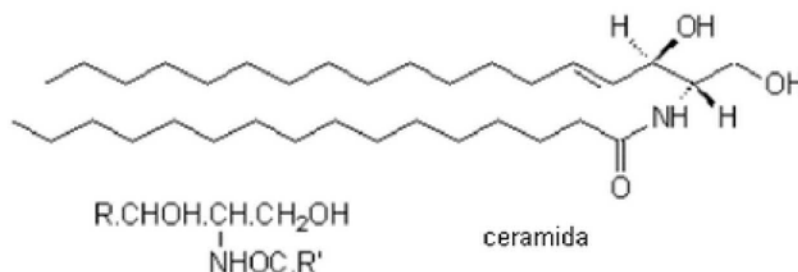
em que R pode ser H; CH<sub>3</sub>; COH<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>OH<sub>4</sub>; C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H<sub>3</sub>; C<sub>3</sub>O<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; C<sub>4</sub>NH<sub>10</sub>; C<sub>4</sub>N<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>4</sub>N<sub>3</sub>H<sub>10</sub>; C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>; C<sub>7</sub>OH<sub>8</sub> e combinações entre estes, presente em uma quantidade que varia de 1,0% a 98,0%, em peso, com base no peso total da mistura; e

a) c) pelo menos um agente estimulador da síntese de filagrina presente em uma quantidade que varia de 1,0% a 49,0%, em peso, com base no peso total da mistura.

20

2. Mistura hidratante cosmética de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o lipídeo é selecionado dentre:

i) ceramidas e seus análogos de estrutura química espacial:



onde R refere-se a C16-30:0:2;

25

ii) triglicerídeos (manteigas e óleos) compostos individualmente e/ou em mistura de 2 ou mais ácidos graxos pertencentes ao grupo:

ácido caprílico (C8:0); ácido cáprico (C10:0); ácido láurico (C12:0); ácido mirístico (C14:0); ácido palmítico (C16:0); ácido palmitoleico (C16:1); ácido margárico (C17:0); ácido margaroleico (C17:1); ácido esteárico (C18:0); ácido oleico (C18:1); ácido linoleico (C18:2); ácido linolênico (C18:3); ácido araquídico (C20:0); ácido gadoleico (C20:1);

iii) ácidos graxos cíclicos com anel ciclopentânico de cadeia longa como o ácido chaulmoougrico, ácido hidnocárpico e ácido górrico, e

iv) combinação entre estes.

3. Mistura hidratante cosmética de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender ainda um agente estimulador da expressão de aquaporinas.

4. Mistura hidratante cosmética de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o agente estimulador da expressão de aquaporinas é selecionado dentre os polissacarídeos (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, incluindo os ácidos urôcanicos.

5. Composição cosmética, caracterizada por compreender:

a) uma mistura hidratante cosmética tal como definida na reivindicação 1; e

b) um veículo cosmeticamente aceitável.

6. Composição cosmética de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que compreende:

a) de 0,1% a 5,0%, em peso, de pelo menos um agente de reparo da barreira cutânea;

b) de 0,1% a 10,0%, em peso, de pelo menos um aminoácido precursor de NMF;

c) de 0,1% a 5,0%, em peso, de pelo menos um agente estimulador da síntese de filagrina;

d) de 80% a 99,7%, em peso, de veículo cosmeticamente aceitável.

7. Composição cosmética de acordo com a reivindicação 6 ou 8, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um agente estimulador da expressão de aquaporinas.

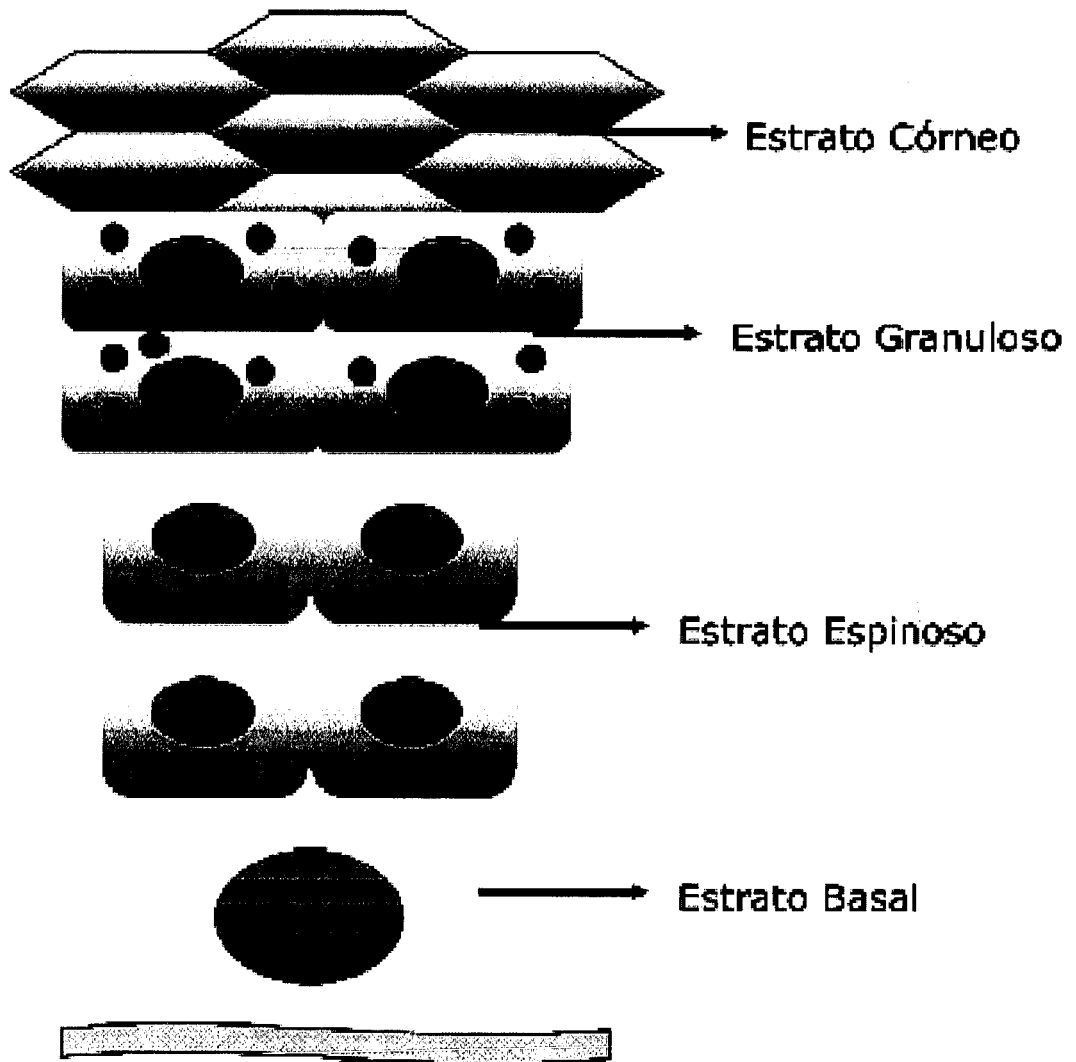
8. Uso de uma mistura hidratante cosmética tal como definida na reivindicação 1 , caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição cosmética indicada para hidratação de pele sensível.

5 9. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de a pele sensível apresentar dermatite atópica e/ou *Ichthyosis vulgaris*.

10. Método cosmético para hidratação da pele sensível, caracterizado pelo fato de:

a) selecionar área da pele a ser hidratada;

10 b) aplicar na dita área da pele uma mistura hidratante cosmética tal como definida na reivindicação 1 .



**FIG. 1**

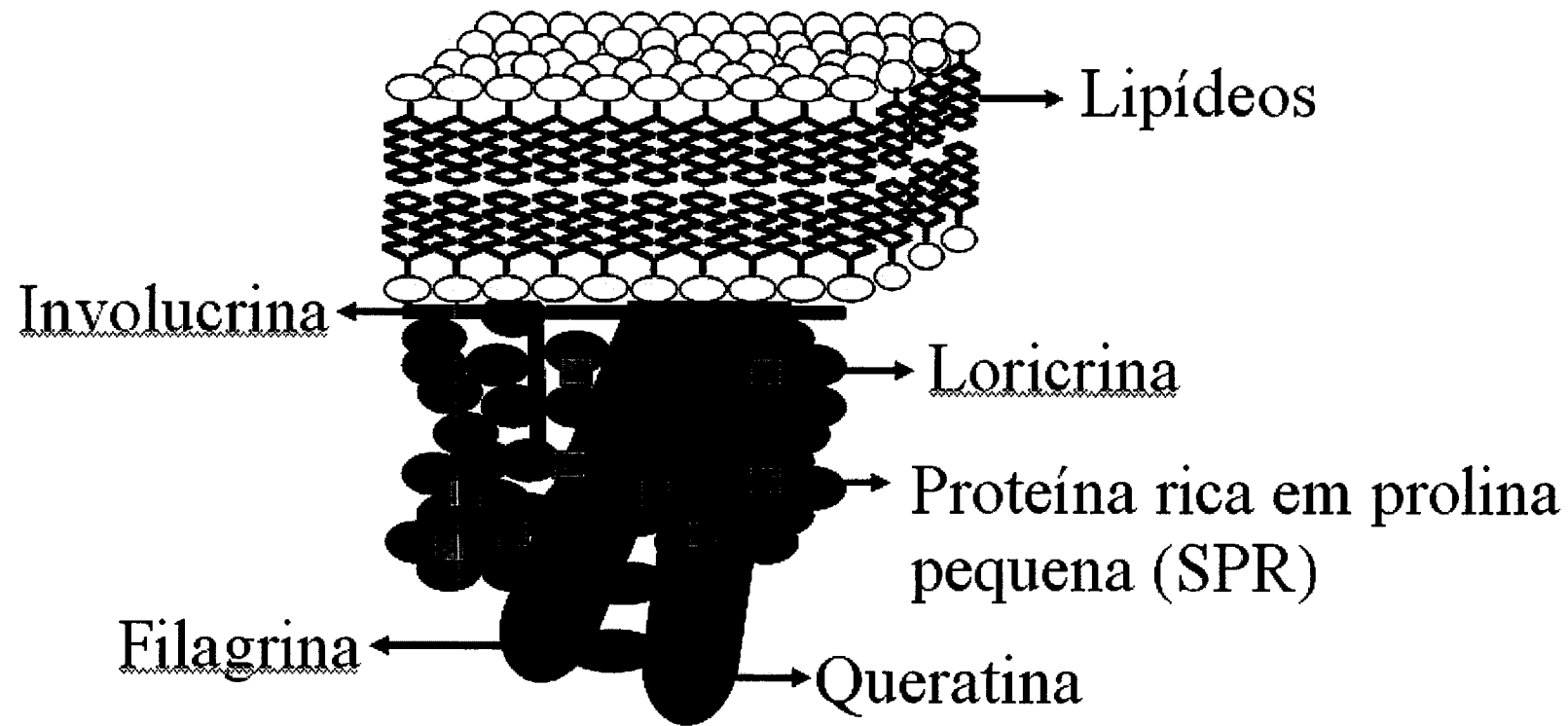


Fig. 2

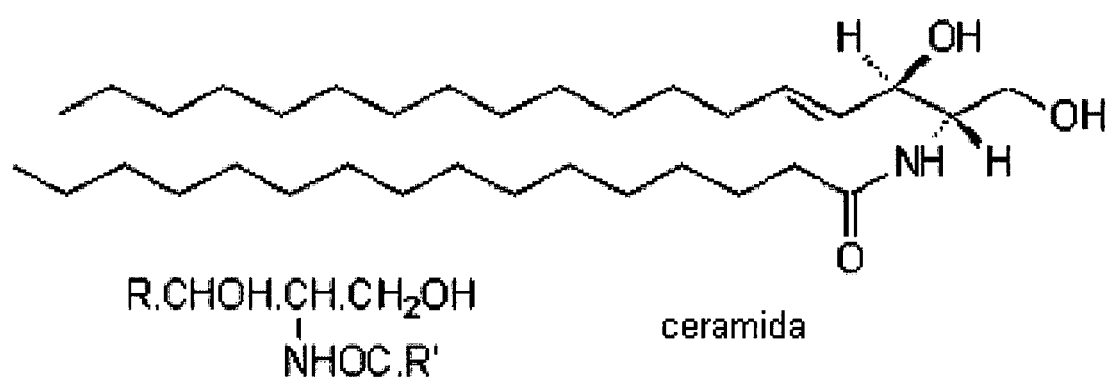


Fig. 3

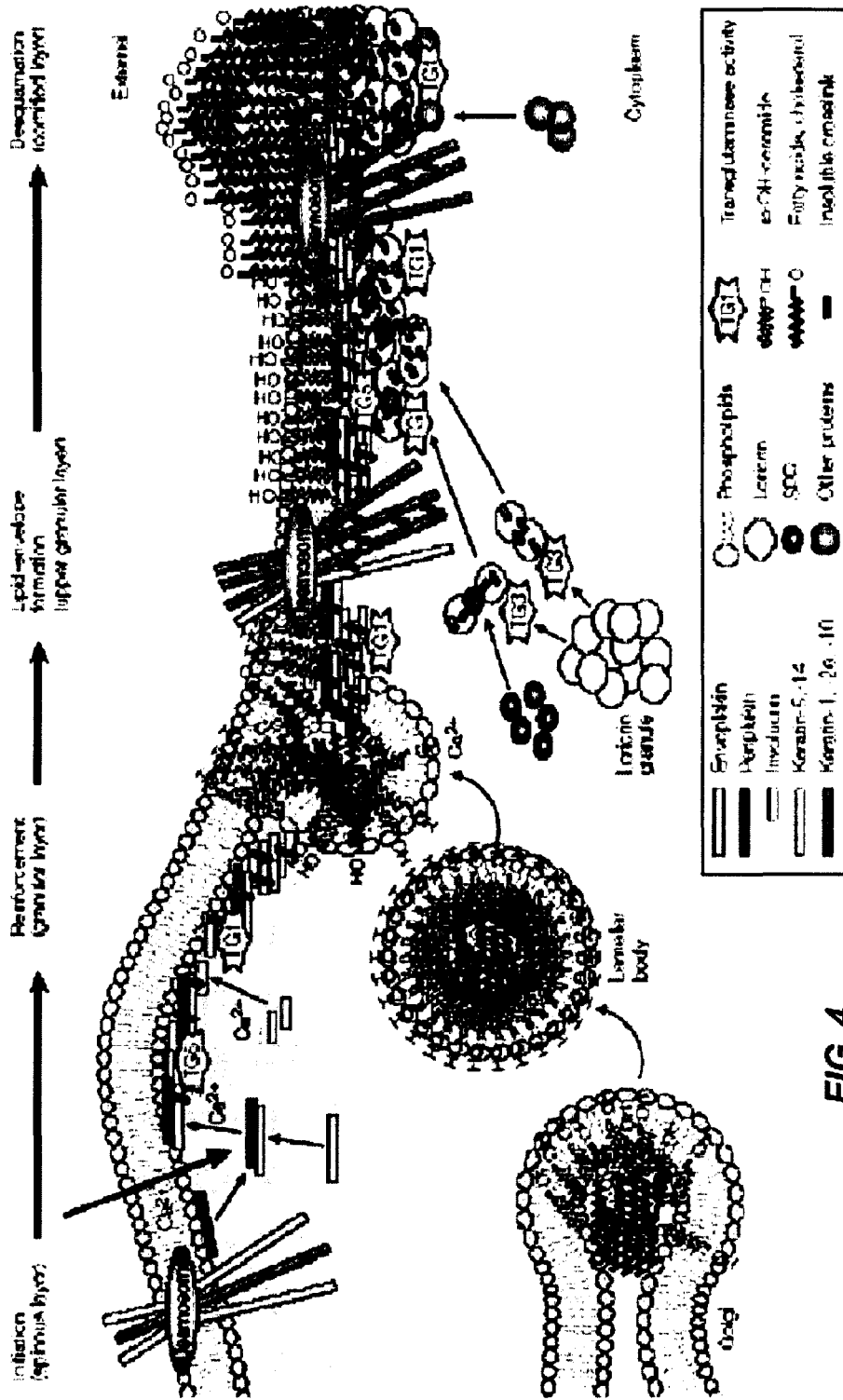
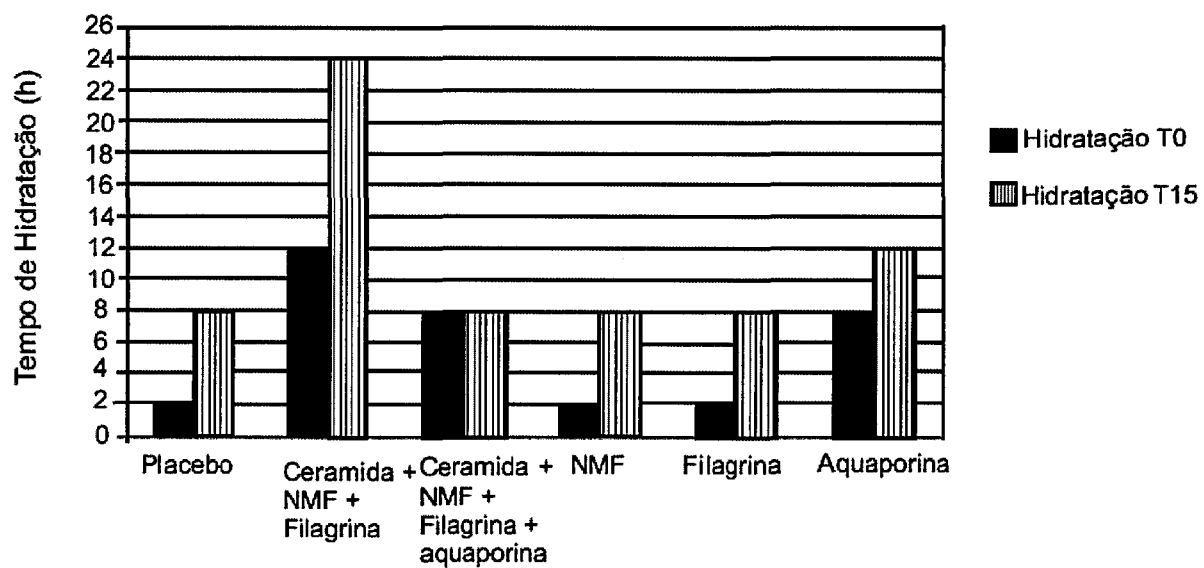
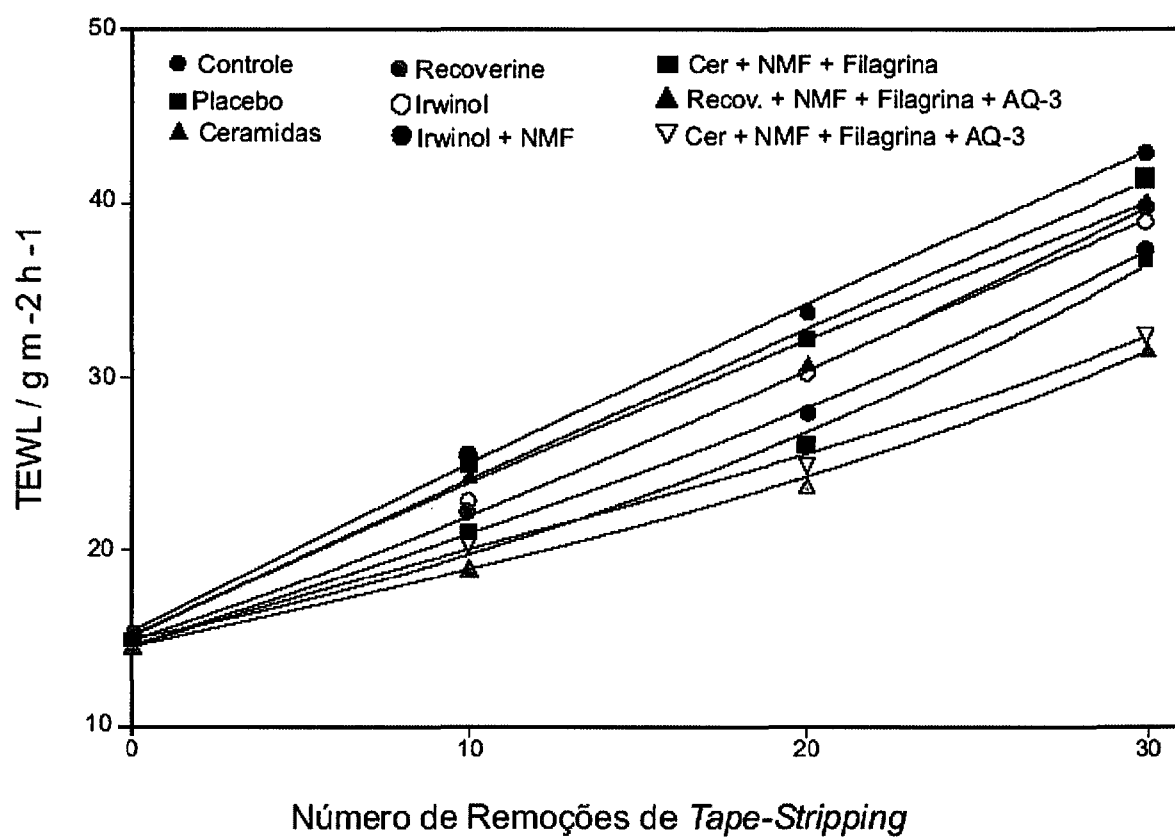
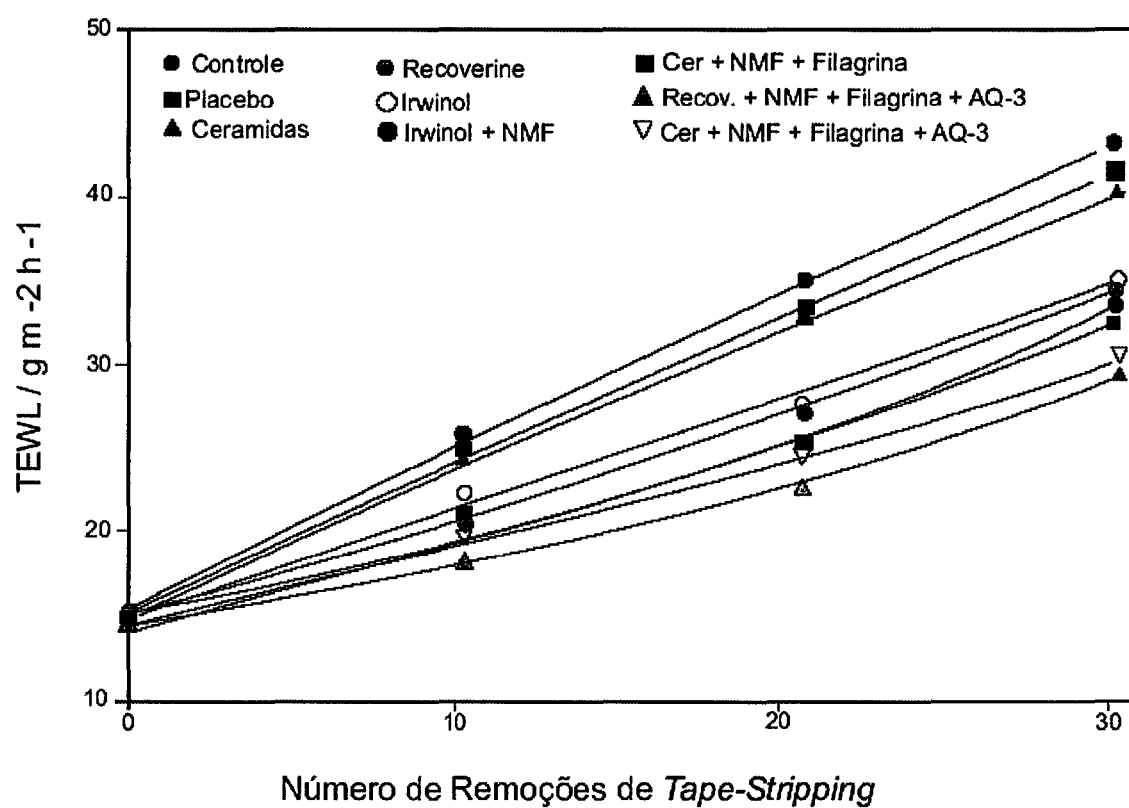


FIG. 4

**FIG. 5**

**FIG. 6**

**FIG. 7**