



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

**(21) PI 0714256-0 A2**



\* B R P I 0 7 1 4 2 5 6 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 07/08/2007  
(43) Data da Publicação: 18/06/2013  
(RPI 2215)

**(51) Int.Cl.:**  
**A61K 31/4743**

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO TÓPICA, FORMULAÇÃO TÓPICA, MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO TÓPICA, MÉTODO PARA TRATAR UMA CONDIÇÃO DE PELE, MÉTODO PARA TRATAR UMA IRRITAÇÃO DE PELE E MÉTODO PARA FORTALECER, FIRMAR, REJUVENESCER OU RESTAURAR A CONDIÇÃO DA PELE

**(30) Prioridade Unionista:** 09/08/2006 US 60/821,890

**(73) Titular(es):** LIPO CHEMICALS INC., TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION (U.S.A)

**(72) Inventor(es):** NAVA DAYAN

**(74) Procurador(es):** Antonio Mauricio Pedras Arnaud

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2007075365 de 07/08/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/021829de 21/02/2008

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÃO TÓPICA, FORMULAÇÃO TÓPICA, MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO TÓPICA, MÉTODO PARA TRATAR UMA CONDIÇÃO DE PELE, MÉTODO PARA TRATAR UMA IRRITAÇÃO DE PELE E MÉTODO PARA FORTALECER, FIRMAR, REJUVENESCER OU RESTAURAR A CONDIÇÃO DA PELE. Ceramida NS e butileno glicol podem formar uma composição tópica na qual a ceramida NS é lamelar. As composições tópicas podem ser utilizadas em formulações tais como, loções, géis ou cremes e podem ser usadas para tratar uma condição de pele relacionada à idade, a pele seca, a irritação de pele, a pele enrugada, ou outras condições nas quais a barreira da pele é comprometida, danificada ou perturbada. Estas composições podem ser fabricadas por dispersão de ceramida NS em butileno glicol enquanto é aquecida e agitada.

"COMPOSIÇÃO TÓPICA, FORMULAÇÃO TÓPICA, MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO TÓPICA, MÉTODO PARA TRATAR UMA CONDIÇÃO DE PELE, MÉTODO PARA TRATAR UMA IRRITAÇÃO DE PELE E MÉTODO PARA FORTALECER, FIRMAR, REJUVENESCEM OU RESTAURAR A CONDIÇÃO DA PELE".

#### Campo da invenção

A presente invenção provê composições tópicas compreendendo ceramida NS lamelar e butileno glicol. As composições tópicas da invenção podem ser utilizadas em uma formulação tal como um gel ou um creme e pode ser utilizada para tratar uma condição de pele relacionada com a idade, com pele seca, com irritação de pele, com pele enrugada, ou outras condições nas quais a barreira da pele seja comprometida, danificada ou prejudicada. As composições da invenção podem ser fabricadas por dispersão da ceramida NS em butileno glicol durante o aquecimento e a agitação.

#### Histórico da invenção

Apesar do estrato córneo ser menor que 10% da pele, mais de 80% da função da barreira da permeabilidade da pele é derivada a partir desta camada de epiderme. O estrato córneo é composto de corneócitos circundado por uma matriz de lipídios em duas camadas que é composto, principalmente, de ácidos graxos, colesterol e ceramidas. A matriz é geralmente em um estado sólido, gel não-permeável com alguns domínios existentes em um estado cristalino líquido permeável.

As ceramidas são simplesmente esfingolipídios e são compostos de esfingosinas (uma cadeia de 18 carbonos com grupos hidroxila e amina) com uma amida ligada ao ácido graxo. As ceramidas são também uma das muitas moléculas hidrofóbicas na natureza tornando a permeabilidade das ceramidas aplicadas à pele baixa. As nove classes de ceramidas (ceramida 1 a ceramida 9) são essenciais aos processos biológicos múltiplos incluindo apoptose, transdução de sinal, e mitose e participam de uma regra chave na função da barreira do estrato córneo incluindo

perda de água na trans-epiderme (TEWL). Ceramida 2 (ou ceramida NS) é derivada de esfingomielina SM-1 epidérmica e tem demonstrado inibir a proliferação celular e induzir a apoptose. A patente norte-americana No. 6,355,232  
5 descreve um método para sintetizar 99% de ceramida NS pura opticamente (2S, 3R) que é o isômero encontrado no corpo, seu perfil de solubilidade nos solventes selecionados, e sua capacidade em agir como uma barreira da água.

10 Com o envelhecimento da pele, o conteúdo total de lipídio na pele diminui em 30%. A proporção de lipídios na pele também muda. Uma diminuição no conteúdo total de ceramida durante o envelhecimento resulta em distúrbios da pele causados pela diminuição da função da barreira da pele.  
15 As formulações contendo ceramidas, incluindo ceramida 2, pode melhorar estas condições da pele.

A ceramida 2 é encontrada em formulações cosméticas em uma variedade de combinações que permitem sua incorporação dentro de uma composição com bezoato de  
20 alquila C<sub>12-15</sub>, tribehenina, oligopeptídeo palmitoila e esterol de semente de colza PEG-10 (a composição também é conhecida como Dermaxyl®). A ceramida 2 também pode ser incorporada dentro de uma composição com água, álcool, colesterol, lecitina hidrogenada, ceramida 3, ácido  
25 palmítico e ácido oléico (a composição também é conhecida como cerassoma). A ceramida 2 também pode ser incorporada dentro de uma composição com óleo de rícino hidrogenado PEG-60 e PEG-8 (a composição também é conhecida como ceramida 2 solução a 2%). Entretanto, nenhuma destas  
30 composições contém butileno glicol e nenhuma foi testada quanto a sua biodisponibilidade. Além disso, estas composições contém ceramida 2 que é uma mistura de diferentes isômeros.

Assim, continua existindo uma necessidade na técnica para  
35 identificar composições contendo uma alta porcentagem de isômeros naturais de ceramida NS (Ceramida NS (2S, 3R)) em sua forma lamelar, biodisponível. Estas composições

podem ser aplicadas topicamente de modo que a ceramida lamelar NS seja incorporada dentro do estrato córneo para aumentar a função da barreira da pele.

#### Sumário da invenção

5 A presente invenção inclui uma composição compreendendo ceramida NS e butileno glicol. A composição pode incluir ceramida NS que é lamelar. A ceramida NS da composição pode estar na forma de isômero, ceramida NS (2S, 3R). A  
10 composição pode ser anidra e incluir ceramida em uma quantidade de até cerca de 5% (ceramida em peso/volume de butileno glicol) da composição. A composição pode ser combinada com um excipiente farmacologicamente aceitável para formar uma formulação tópica tal como um creme, uma loção ou um gel.

15 Métodos para preparar a composição estão também incluídos na presente invenção. Estes métodos incluem dispersão de pó de ceramida NS em butileno glicol e aquecimento da dispersão com agitação constante. Os métodos para  
20 tratamento de uma condição de pele relacionada ao envelhecimento, com pele seca, com irritação de pele, com pele enrugada, com uma condição na qual a barreira da pele seja comprometida, danificada ou perturbada, ou com uma combinação destas condições em um indivíduo, compreendendo a administração de uma quantidade  
25 farmacologicamente aceitável da composição também estão incluídos na presente invenção. Métodos adicionais de fortalecimento da pele, para firmeza da pele, rejuvenescimento da pele ou para restaurar a condição da pele em um indivíduo compreendendo a administração de uma  
30 quantidade farmacologicamente aceitável da composição também estão incluídos. Por exemplo, a presente invenção inclui um método para tratar uma irritação de pele após danos sofridos por mulheres na menopausa compreendendo a administração de uma quantidade farmacologicamente  
35 aceitável da composição.

As características acima e muitas outras vantagens da presente invenção se tornarão melhor compreendidas com

referência à descrição detalhada a seguir quando tomada em conjunto com as figuras que acompanham a presente solução.

Breve descrição dos desenhos

5 A figura 1 ilustra uma cromatografia HPLC quiral da ceramida NS (2S, 3R). A cromatografia foi obtida por  
adição de 20 mL de THF a 50 mg de ceramida NS (2S, 3R) e  
pelo aquecimento da mistura para dissolvê-la. Após  
resfriamento, THF foi adicionado à solução para fazer um  
10 total de 50 mL. Dois mL da solução resultante foram  
combinados com uma mistura de n-hexano e etanol (95:5  
(vol:vol)) para obter um total de 10 mL da solução de  
teste. Dez microlitros da solução de teste foram  
analisados por HPLC usando as condições a seguir:

15 Detector: Espectrofotômetro de absorção de UV (210 nm)

Coluna: tubo de coloração (diâmetro interno de 4 mm x  
cerca de 25 cm). SUMICHIRAK® AO-4600 (4,6 mm x 25 cm,  
"Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.", Osaka, Japão).

Fase estacionária da coluna: sílica gel de aminopropil 5  
20 micron que é ligada covalentemente ao N-[(S)-1-(alfa-  
naftil)etilaminocarbonil]-L-ter-leucina.

Temperatura da Coluna: 25 graus Celsius

Fase móvel: mistura de n-hexano e etanol (95:5 (vol:vol))

Proporção de fluxo: ajustada de modo que o tempo de  
25 retenção da ceramida NS (2S, 3R) é de cerca de 14  
minutos.

(%) de Pureza óptica: (área para pico de cerca de 14  
minutos / área total para todos os picos entre 10 e 20  
minutos) x 100.

30 A figura 2 ilustra a transmissão das micrografias de  
elétron de (A) 0,05% (peso/volume) de 97% em peso de  
ceramida NS (2S, 3R), dispersas em butileno glicol e (B)  
0,05% (peso/volume) de 97% em peso de ceramida NS (2S,  
3R) dispersos em pentileno glicol.

35 Descrição detalhada da invenção

A presente invenção é baseada na descoberta surpreendente  
de que a ceramida NS (2S, 3R) pode ser solubilizada em

butileno glicol, mas não pode ser solubilizada em outros solventes, tais como propileno glicol. Neste sistema, a ceramida NS existe em um estado lamelar não-cristalino.

A ceramida NS em um estado lamelar é altamente desejada para uso em formulações tópicas. A ceramida NS cristalina não típica, ceramida NS lamelar é disponível e, assim, interage efetivamente com os lipídios intracelulares do estrato córneo para aumentar a função da barreira da pele. A ceramida NS também é a única ceramida conhecida a ser convertida dentro de outras ceramidas. A ceramida NS lamelar, isometricamente pura (2S, 3R) administrada topicamente à pele pode servir como um substrato enzimático reconhecido eficientemente para conversão em outras ceramidas tais como ceramidas 8, 5 e 7 (também conhecidas como ceramida NH, AS, AH, respectivamente). Assim, sem estar ligado a qualquer teoria particular, composições contendo a ceramida NS lamelar como que é contra as outras ceramidas são altamente desejáveis devido a criação de uma variedade de ceramidas pode conduzir a um rápido reparo da barreira da pele, na inibição da proliferação celular, na indução da apoptose e, conseqüentemente, na promoção da saúde da pele.

Os termos "cerca de" ou "aproximadamente" significa dentro de uma faixa aceitável para o parâmetro particular especificado como determinado por um técnico no assunto, que irá depender em parte de qual o valor é medido ou determinado, por exemplo, as limitações do sistema de medidas. Por exemplo, "cerca de" pode significar uma faixa de até 20% de um determinado valor. Alternativamente, particularmente com relação aos sistemas ou processos biológicos, o termo pode significar dentro de uma ordem de magnitude, preferivelmente dentro de 5-vezes, e mais preferivelmente dentro de 2-vezes, de um valor.

35 Composições compreendendo Ceramida lamelar NS e Butileno Glicol.

As composições da presente invenção contêm ceramida NS

(também conhecida como ceramida 2) na forma lamelar e butileno glicol.

A ceramida NS utilizada na presente invenção está presente em uma quantidade a ser lamelar em uma  
5 composição contendo butileno glicol e, é preferivelmente ceramida NS (2S, 3R), que é o isômero natural da ceramida NS (também relacionada aqui como "ceramida NS idêntica a natural"). 97% de ceramida pura NS (2S, 3R) tem uma cromatografia HPLC quiral provida na figura 1 e está  
10 disponível na "Takasago International Corporation" (Rockleigh, NJ). Ver também "Dayan e Wertz ("Intl. Symp. Cont. Rel.", Austria, "Proceeding #980, 2006) discutindo a pureza isomérica de duas preparações de ceramida NS sintética..

15 Em butileno glicol, a ceramida NS lamelar pode estar presente em uma quantidade de até e incluindo cerca de 5% (peso/volume), preferivelmente de até a e incluindo cerca de 2% (em peso/volume) e, mais preferivelmente, de até a e incluindo cerca de 1,5% (peso/volume). Em butileno  
20 glicol, a ceramida NS lamelar também pode também estar presente em uma quantidade de cerca de 0,001% (peso/volume) a cerca de 5% (peso/volume), de cerca de 0,001% (peso/volume) a cerca de 2% (peso/volume), de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 5% (peso/volume),  
25 e de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 2% (peso/volume).

A lameralidade da ceramida NS pode ser observada usando um microscópio de transmissão de elétrons (TEM). Por exemplo, preparações de ceramida NS em butileno glicol  
30 podem ser observadas usando TEM após uma coloração negativa por montagem de uma gota da preparação diluída em uma rede de cobre, aplicação de ácido fosfotungstênico (PTA) ou um corante negativo de acetato de uranila (UA), e secagem da preparação da grade. A espécie preparada  
35 pode ser observada sob um TEM em uma voltagem acelerada de 100 kv.

Butileno glicol, preferivelmente 1,3 butileno glicol, é

utilizado na composição com ceramida NS. 1,3-butileno glicol está disponível na "Roger Chemicals (Linden NJ). 1,2-butileno glicol; 1,4-butileno glicol; e 2,3-butileno glicol estão disponíveis na "Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Butileno glicol pode estar presente em uma composição da invenção em uma quantidade suficiente tal que a ceramida NS da composição seja lamelar. Em uma solução contendo ceramida NS, butileno glicol pode estar presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de 95% (peso/volume), preferivelmente, maior do que ou igual a cerca de 98% (peso/volume) e, mais preferivelmente, maior do que ou igual a cerca de 98,5% (peso/volume). Em uma solução contendo ceramida NS, butileno glicol pode também estar presente em uma quantidade de cerca de 95% (peso/volume) a cerca de 99,999% (peso/volume), a cerca de 98% (peso/volume) a cerca de 99,999% (peso/volume), a cerca de 95% (peso/volume) a cerca de 99,5% (peso/volume), e de cerca de 98% (peso/volume) a cerca de 99,5% (peso/volume).

Uma composição compreendendo ceramida lamelar NS e butileno glicol da presente invenção é preferivelmente anidra. Composições anidra contendo ceramida NS são desejáveis uma vez que elas não requerem conservantes.

Método para preparar composições compreendendo ceramida lamelar NS e butileno glicol.

As composições contendo ceramida NS lamelar e butileno glicol podem ser feitas por dispersão do pó de ceramida NS em butileno glicol e por aquecimento da dispersão para uma faixa de temperatura de cerca de 50 a cerca de 85 graus Celsius e, preferivelmente, de cerca de 70 a cerca de 80 graus Celsius, com agitação constante.

Formulações tópicas contendo uma composição compreendendo ceramida lamelar NS e butileno glicol e um excipiente farmacologicamente aceitável.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição compreendendo ceramida NS lamelar e butileno glicol pode ser adicionada à fase oleosa de uma formulação tópica.

Por exemplo, quando presente em uma formulação terapêutica ou farmacêutica, a quantidade de ceramida NS lamelar pode estar na faixa de cerca de 0,001% (peso/volume) a cerca de 2% (peso/volume) da formulação e, preferivelmente, na faixa de cerca de 0,01% (peso/volume) a cerca de 0,50% (peso/volume) da formulação. A ceramida lamelar NS em butileno glicol pode também ser adicionada à fase aquosa de uma formulação ou pode ser adicionada a cerca de 40 graus a cerca de 45 graus Celsius durante o procedimento de resfriamento de uma formulação.

As formulações tópicas podem estar em, por exemplo, na forma de uma solução, suspensão, gel, pasta, bálsamo, creme, loção, produto de aplicação de esfoliante ("leave-on exfoliating product"), tratamento ocular, tratamento de escalpo, creme hidratante de uso diário, protetor solar, produto pós-sol, e produto de cabelo, com ou sem um agente ativo adicional. As formulações tópicas podem ser fabricadas usando técnicas bem conhecidas de um técnico no assunto.

Diluentes farmacêuticamente aceitáveis, agentes auxiliares, e excipientes para uso tópico são bem conhecidos no campo farmacêutico ou cosmético, e são descritos, por exemplo, em "Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.", (A. R. Gennaro Edit., 1995). Os materiais são não-tóxicos para um recipiente em dosagens e concentrações empregadas, e incluem tampões tais como fosfato, citrato, acetato ou outros sais de ácido orgânico; antioxidantes tais como ácido ascórbico; baixo peso molecular (menor que cerca de 10 resíduos) peptídeos tais como poliarginina; proteínas tais como albumina do soro, gelatina, ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tais como pilivinilpirrolidinona; óleos naturais ou sintéticos, incluindo óleos vegetais, ceras; glicerina; aminoácidos tais como glicina, ácido glutâmico, ácido aspártico, ou arginina; monossacarídeos, dissacarídeos, e outros carboidratos incluindo celulose

ou seus derivados, glicose, lactose, manose ou dextrinas; agentes quelantes tais como EDTA; alcoóis de açúcar tais como manitol ou sorbitol; sais tais como cloreto de sódio; surfactantes não-iônicos tais como Tween®, Pluronic® ou polietilenoglicol; e outros detergentes. Outros excipientes apropriados ou veículos são descritos durante a presente descrição incluindo os exemplos.

Agentes ativos adicionais que podem ser adicionados à formulação incluem ácidos alfa-hidroxi (AHAs), ácido láctico, ácidos beta-hidroxi (BHAs), tais como ácido salicílico, agentes clareadores da pele, tais como ácido Kojic, ácido cinânico hidroxi, extrato de licopódio, outros extratos de planta, plamitato de retinila, Coenzima (Q10), vitamina A, vitamina E, avobenzona, octinoxato, octisalato, oxibenzona, ou outros agentes que tratam o envelhecimento.

Uma formulação tópica da presente invenção pode também incluir ácido ascórbico e seus derivados, ácido ursólico, nicotinamida, outros compostos que induzem a produção de ceramida, ou combinações dos mesmos. Os glicóis adicionais também podem estar incluídos em uma formulação da presente invenção.

A formulação tópica pode também ser uma cobertura ou enfeite de pele contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz da ceramida NS lamelar impregnada dentro, covalentemente ligada, ou de outra forma associada com um material de cobertura ou curativo. A cobertura ou curativo para a pele pode permitir a liberação da composição. A liberação da composição pode ser de uma maneira não controlada ou de uma maneira controlada. Uma vez que a cobertura ou o curativo do ferimento com a invenção pode prover uma liberação lenta ou controlada da composição sobre a pele. A cobertura da pele e os materiais de cura podem ser em qualquer material utilizado na técnica, por exemplo, bandagem, gaze, embalagens estéreis, hidrogel, hidrocolóide e materiais similares.

### Métodos de tratamento

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição, contendo ceramida lamelar NS e butileno glicol pode ser administrada a um indivíduo necessitando da mesma para  
5 tratar:

- (a) uma condição de pele relacionada ao envelhecimento;
- (b) uma pele seca;
- (c) uma pele enrugada;
- (d) outras condições nas quais a barreira da pele é  
10 comprometida, danificada ou perturbada; ou
- (f) combinação dos mesmos.

Como usado aqui, os termos "tratar", "tratando" ou "tratamento" significa a prevenção, redução, melhoramento, alívio parcial ou completo, ou cura.

15 Uma condição de pele relacionada ao envelhecimento é qualquer condição de pele ou distúrbio associado com, causado por, ou afetada por, envelhecimento intrínseco e/ou envelhecimento extrínseco. Condições de pele relacionadas ao envelhecimento, as quais podem ser  
20 tratadas usando os métodos e as composições da presente invenção incluem, mas não estão limitados a rugas, manchas de idade, danos causados pelo sol (tais como tensão oxidativa induzida por radiação UV), cicatrizes, pele hiperpigmentada, manchas de envelhecimento,  
25 densidade aumentada da pele, perda de elasticidade da pele e do conteúdo de colágeno, pele seca, xerose (excesso de secura da pele) sardinhas e melasma (escurecimento da pele).

A presente invenção também provê composições contendo  
30 ceramida NS lamelar e butileno glicol que são úteis como agentes para tratar condições relacionadas a pele, tais como, pele seca, irritação da pele, rugas, queimaduras, dermatite atópica, psoríases, pele machucada, ou outras condições nas quais a barreira da pele foi comprometida,  
35 danificada ou desordenada/perturbada. Estas composições são úteis no fortalecimento da pele, na firmeza da pele, no rejuvenescimento da pele, e na restauração da condição

da pele. Estas composições também são úteis como agentes para tratar peles fotos-danificadas.

Exemplos de indivíduos com condições que podem ser tratadas usando uma composição contendo ceramida NS lamelar e butileno glicol incluem mulheres idosas, 5 mulheres na menopausa, e vítimas de queimaduras.

Um método particular da invenção é um método para tratamento da irritação da pele após danos, tais como após raspagem ou ferimentos na pele, em mulheres na 10 menopausa compreendendo a administração de uma quantidade farmacologicamente eficaz de uma composição contendo ceramida NS lamelar e butileno glicol.

#### Método de administração

Uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição é 15 uma quantidade da composição que aumenta ceramida NS na pele para um grau necessário para manter a pele saudável, para promover a condição da pele, ou ambas. Uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição pode também ser uma quantidade da composição que aumenta a 20 ceramida NS na pele para um grau necessário para tratar as condições relacionadas a pele, tais como rugas, pele seca, e irritação da pele. Adicionalmente, uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição pode ser uma quantidade da composição que aumenta a quantidade da 25 ceramida NS na pele para um grau necessário para fortalecer ou firmar a pele, rejuvenescer e/ou restaurar a condição da pele, por exemplo, para restaurar a condição da pele foto-danificada.

A quantidade terapeuticamente eficaz da composição pode 30 variar com o tipo de administração tópica. Entretanto, a quantidade da composição requerida para o desenvolvimento de uma saudável pode variar não apenas com a rota de administração, mas também na natureza da condição sendo tratada, e a idade e a condição do paciente, e será 35 finalizada na descrição do médico atendente ou do clínico.

A dose e o método de administração pode variar dependendo

do local da pele a ser tratado. A composição pode ser topicamente administrada e pode conter de cerca de 0,001% (peso/volume) a cerca de 2% (peso/volume) e, preferivelmente, de cerca de 0,01% (peso/volume) a cerca de 0,50% (peso/volume) da ceramida NS lamelar. A dose desejada pode ser apresentada em uma dose única, como doses divididas, ou como uma infusão contínua dentro da pele. A dose desejada pode também ser administrada em intervalos apropriados, por exemplo, como duas, três, quatro ou mais sub-doses por dia para pelo menos 6 semanas, preferivelmente, pelo menos 12 semanas e, mais preferivelmente, pelo menos 8 semanas. A formulação pode também ser administrada indefinidamente. Um técnico no assunto pode facilmente preparar e administrar uma formulação efetiva a partir da informação disponível usando os ensinamentos providos aqui.

Ensaaios para determinar a eficácia de um método para de tratamento.

Exemplos de ensaios para medir a eficácia de um método para tratamento da invenção incluem medidas da perda de água da trans-epiderme (TEWL), condução da pele, e eritema.

TEWL (ou seja, a quantidade da perda do vapor de água através do estrato córneo) pode ser medido usando um evaporímetro, por exemplo, "Evaporimeter EP-2<sup>TM</sup>" (disponível na ServoMed, Suécia) ou uma pesquisa do grau do evaporímetro (disponível na "CyberDERM" em Broomall, PA). Os valores TWEL normais estão entre cerca de 2 a cerca de 5 g/m<sup>2</sup> por hora. Os valores TWEL podem alcançar valores tão altos quanto cerca de 90 a cerca de 100 g/m<sup>2</sup> por hora após o esfoliamento ("stripping") da pele ou no caso de uma condição de pele relacionada ao envelhecimento.

Como mostrado por Obata e Tagami ("J. Soc. Cosmet. Chem.", 1990, 41:235-241), a capacidade de uma corrente alternativa em fluir através do estrato córneo é uma medida indireta de seu conteúdo de água. A condutividade

da pele pode ser medida usando um higrômetro da superfície da pele (por exemplo, o "SKICON-200EX" disponível na I.B.S. Co., Ltda., Japão) que usa uma alta frequência atual para medir a umidade da superfície da pele. Após o esfoliamento da pele ou no caso de uma condição de pele relacionada ao envelhecimento, a condutividade da pele pode ser reduzida quando comparada a uma pele normal.

O eritema de pele pode ser medido pela classificação do eritema em uma escala de 0 (nenhum) a 8 (eritema marcado, edema, erosão possível). A medida do eritema de pele pode também ser quantificada pela medida da mudança na vermelhidão da pele baseada na quantidade de luz refletida (medida em lux) a partir da superfície da pele de uma quantidade conhecida da luz iluminada liberada para a superfície da pele. Uma redução no fluxo luminoso a partir da superfície da pele é utilizada como um indicador de uma superfície de pele escura como um resultado de um fluxo de sangue aumentado na pele dentro da região medida.

Exemplo 1:

Preparar uma composição contendo ceramida lamelar NS e butileno glicol.

0,05% (peso/volume) de 97% de ceramida NS (2S, 3R) em pó (disponível na "Takasago International Corporation", Rockleigh, N.J.) foi disperso em butileno glicol e aquecida a 70 graus Celsius com agitação constante.

Como observado usando um corante negativo TEM, a ceramida NS na mistura resultante teve uma estrutura lamelar circular como mostrado na figura 2A. A estrutura da ceramida lamelar NS circular pode ser contrastada com ceramida NS cristalina em pentileno glicol na mesma concentração feita pelo mesmo método mostrado na figura 2B.

Exemplo 2:

Um creme da área dos olhos umidificante rico que hidrata a pele delicada ao redor dos olhos pode ser usando

ceramida NS lamelar e butileno glicol como descrito acima. A aplicação diária do creme auxilia na redução da aparência das linhas finas para produzir uma pele vistosa, saudável e hidratada.

## Formulação:

Seqüência	%(como peso ou volume)	Ingrediente (nome do fornecedor e localização)	Nome internacional dos Ingredientes dos Cosméticos (INCI)
1	50,55	Água deionizada	Água
1	15,00	Keltrol® (1%) (Kelco®, Minneapolis, MN)	Goma Xantana
1	1,00	Liposerve™ PP (Lipo Chemicals Inc., Paterson, NJ)	Fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, e isobutilparabeno
1	10,00	Veegum®HV (4%) (RT Vanderbuilt, Norwalk, CT)	Magnésio Silicato de alumínio
2	5,00	Dow Corning® 9040 (Dow Corning®, Midland, MI)	Ciclopentasiloxano e polímero reticulado dimeticona
2	4,00	Panalane® L-14E (Lipo (Ineos), League City, TX)	Poliisobuteno hidrogenado
2	2,00	Lipocol®SC (Lipo Chemicals Inc., Paterson, NJ)	Álcool cetearil
2	1,00	Dow Corning 345 Fluido (Dow Corning®, Midland, MI)	Ciclopentasiloxana
2	1,00	Lipocol® S-2 (Lipo Chemicals Inc., Paterson, NJ)	Estearete-2
2	0,75	Liposorb®L-20 (Lipo Chemicals Inc., Paterson, NJ)	Poissorbato 20
2	1,20	Lipovol® GTB (Lipo Chemicals Inc., Paterson, NJ)	Tribehenina
3	2,50	Simulgel® NS (Fairfield, NJ)	Acrilatos de hidroxietila/copolímero de taurato de acriloldimetil de sódio, esqualeno, polissorbato 60
4	5,00	2% (peso/volume) ceramida NS em butileno glicol	Butileno glicol e ceramida 2

O creme para a área dos olhos foi feito por:

- (1) combinação dos ingredientes da Seqüência #1 e pelo aquecimento a 78-80 graus Celsius com mistura de propulsor;
- 5 (2) aquecimento da Seqüência # 2 a 80 graus Celsius e mistura até uniformizar;
- (3) adição da Seqüência # 2 à Seqüência # 1 com velocidade média da mistura do propulsor;
- (4) resfriar a batelada a 50 graus Celsius;
- 10 (5) adicionar a seqüência # 3 à batelada e aumentar a velocidade da mistura quando a batelada começar a engrossar;
- (6) adicionar a seqüência # 4 à batelada e misturar bem;
- e
- 15 (7) resfriar a 25 graus Celsius.

Especificações para o creme da área dos olhos são:

pH: 7,2-7,6

Viscosidade: LVT # 4 @ 6 rpm - 71,000  $\pm$  10%

Estabilidade: 30 dias a 50 graus Celsius

20 Exemplo 3:

Tratamento com ceramida NS lamelar demonstrando melhora potencial na irritação da pele após danos em mulheres na menopausa.

Materiais e Métodos:

- 25 0,5% em peso de 97% de ceramida NS idêntica a natural foi dispersa em butileno glicol e aquecida a 70 graus Celsius com agitação constante para produzir o produto de teste.
- Um estudo aleatório, de dupla ligação, com veículo controlado foi realizado usando esta composição como a seguir. Quatorze mulheres entre as idade de 47 a 69 anos de idade e pelo menos 1 ano de pós-menopausa foram divididas em dois grupos (veículo e produto de teste). As
- 30 mulheres foram submetidas a um esfoliamento, uma forma de dano à barreira da pela, na qual um total de 16 fitas de esfoliamento, foram aplicadas e removidas repetidamente a
- 35 partir de cada antebraço, usando uma tira Leukoflex® (disponível na "Smith & Nephew Pty Limited, Mount

Waverly", Victoria, Australia). Após a aplicação da fita de esfoliamento, as mulheres aplicaram tanto o veículo quanto o produto de teste topicamente duas vezes ao dia por oito semanas em uma porção tanto de sua pele intacta quanto de sua pele machucada. O butileno glicol foi usado como o veículo.

As medidas de TWEL, eritema e condutividade da pele foram tomadas na pele intacta e na pele danificada das mulheres em intervalos de duas semanas durante o curso do período de oito semanas de tratamento.

TWEL foi medido usando uma investigação na grade de evaporímetro (disponível na "CyberDERM em Broomall, PA), equipado com sondas TWEL que foram fabricadas por "Cortex Technology" (Hadsund, Denmark). Este instrumento é baseado no método de avaliação do gradiente da pressão de vapor (Grove et al., "Skin Res. And TEchn.", 1999, 1-8). As medidas TWEL que foram tomadas após o esfoliamento, mas antes do teste de aplicação, foram realizadas em aproximadamente 30 minutos após aplicação da fita de esfoliamento.

O eritema foi medido pelo grau do eritema em uma escala de 0 (nenhum) a 8 (eritema marcado, edema, possível erosão).

A condutividade da pele foi medida usando um higrômetro de superfície de pele (SKICON-200EX, disponível na "I.B.S. Co., Ltd.", Japão) equipado com uma sonda de "Tecnologia de medição" (Dayton, OH), para aumentar ainda sua capacidade em medir as mudanças na hidratação da superfície da pele.

### 30 Resultados:

TEWL foi medido por meio da perda de água ( $\text{g/m}^2$  por hora) em uma linha de base (ou seja, antes da aplicação de uma composição) e em 2, 4, 6 e 8 semanas após a aplicação tanto de 0,5% (peso/volume) da composição de ceramida NS no veículo, quanto do veículo na pele. O TEWL da pele não tratada também foi medido. Como mostrado na tabela 1, a aplicação da composição de ceramida NS lamelar reduziu o

TEWL quando comparado à aplicação apenas do veículo que é um melhorador da penetração da pele. O aumento no TEWL da pele tratada com ceramida NS acima do TEWL da pele tratada com o veículo em 8 semanas pode refletir uma aquiescência reduzida do paciente entre as semanas 6 e 8.

TABELA 1

TEWL (significa perda de água em g/m<sup>2</sup> por hora) após a aplicação da ceramida NS no veículo ou do veículo na pele comparado à pele não-tratada.

	Ceramida NS	Veículo	Não-tratada
Linha de base	4,37	4,45	5,37
Semana 2	5,03	5,72	4,71
Semana 4	5,8	6,12	4,97
Semana 6	5,52	5,91	4,91
Semana 8	6,07	6,01	5,3

Adicionalmente, a classificação do eritema de pele tomada na linha de base (ou seja, antes da aplicação de uma composição) e na 2, 4, 6, e 8 semanas após a aplicação tanto de 0,5% (peso/volume) de uma composição de ceramida NS no veículo quanto do veículo na pele. As classificações do eritema de pele da pele não tratada foram medidas. Como mostrado na Tabela 2, a aplicação da composição de ceramida NS lamelar reduziu o eritema de pele comparado à pele com apenas o veículo aplicado ou a pele não-tratada.

TABELA 2

Classificação do eritema de pele na aplicação da ceramida NS no veículo ou do veículo na pele comparado à pele não-tratada.

	Ceramida NS	Veículo	Não-tratada
Linha de base	0	0	0
Semana 2	0,67	1,2	0,82
Semana 4	0,19	0,33	0,39
Semana 6	0,31	0,76	0,54
Semana 8	0,33	1,04	0,74

Além disso, a condutividade da pele (em microhm) foi medida na linha de base (ou seja, antes da aplicação de uma composição) e na 2, 4, 6 e 8 semanas após a aplicação tanto de 0,5% (peso/volume) da composição de ceramida NS

no veículo quanto do veículo à pele. As condutividades de pele das peles não tratadas foram também medidas. Como mostrado na tabela 3, a condutividade da pele comparada a linha de base foi consistentemente maior em peles tratadas com a composição de ceramida NS lamelar comparado a uma pele não-tratada e a uma pele tratada com o veículo.

TABELA 3

Condutividade da pele (em microhm) relativa a linha de base após aplicação da ceramida NS no veículo ou do veículo na pele comparado à pele não-tratada.

	Ceramida NS	Veículo	Não-tratada
Semana 2	316,86	291,83	282,63
Semana 4	360,37	314k09	321,7
Semana 6	297,49	248,54	248,57
Semana 8	243,71	214,66	210,36

Assim, a composição de ceramida NS lamelar demonstrou reduzir TEWL e os níveis de eritema na pele enquanto eleva a condutividade da pele.

TEWL como medido por meio da perda de água (g/m<sup>2</sup> por hora) foi medido para a pele sem danos (ou seja, linha de base) para a pele após a fita de esfoliamento, mas antes da aplicação da composição de ceramida NS lamelar e, para a pele após a fita de esfoliamento e 2 semanas após duas aplicações diárias da composição de ceramida Ns lamelar. A tabela 4 demonstra que, apesar do TEWL lido após a fita de esfoliamento antes da aplicação da composição de ceramida NS lamelar ter sido elevado comparado tanto a pele não tratada quanto a pele tratada apenas com o veículo, após duas semanas com duas aplicações diárias da composição de ceramida NS lamelar. TEWL foi menor nas peles tratadas com a composição de ceramida NS lamelar, quando comparado à pele não tratada, a pele com a fita de esfoliamento e a pele tratada com a fita de esfoliamento apenas com o veículo. Os resultados similares foram demonstrados quando da medida da condutividade da pele.

TABELA 4

TEWL (significa perda de água em g/m<sup>2</sup> por hora) para a pele sem danos (ou seja, linha de base), para a pele após a fita de esfoliamento, mas antes da aplicação da composição de ceramida NS lamelar (ou seja, fita de esfoliação), e para a pele após a aplicação da fita de esfoliação e 2 semanas após duas aplicações diárias da composição da ceramida NS lamelar (ou seja, Semana 2).

	Ceramida NS	Veículo	Não-tratada
Linha de base	4,37	4,45	4,37
Fita de esfoliação	13,17	11,96	9,68
<b>Semana 2</b>	5,45	6,62	9,88

O eritema de pele da pele após a fita de esfoliamento, duas semanas após duas aplicações diárias da composição de ceramida Ns lamelar, na pele após a fita de esfoliação seguida por duas semanas com duas aplicações diárias do veículo, e na pele duas semanas após a aplicação da fita de esfoliação foi medido. A aplicação da composição de ceramida NS lamelar na pele com duas aplicações diárias por duas semanas após da fita de esfoliação reduziu o eritema de pele em 73% comparado a 69% de redução na pele tratada com o veículo duas vezes ao dia por duas semanas após a fita de esfoliação e uma redução de 69% na pele não-tratada duas semanas após a fita de esfoliação.

Em resumo, a composição de ceramida NS lamelar demonstrou melhorar a taxa de reparo da barreira da pele após danos como refletidos no baixo TEWL e os valores do eritema de pele das peles tratadas com a composição de ceramida NS lamelar comparada a pele tratada com veículo e a pele não-tratada.

A presente invenção não está limitada ao escopo das configurações específicas aqui descritas. Ao contrário, várias modificações da invenção, em adição àquelas aqui descritas se tornarão aparentes aos técnicos no assunto, a partir da descrição anterior. As referidas modificações estão abrangidas em todo o escopo de proteção das reivindicações anexas.

Todas as referências citadas aqui, incluindo todas as

patentes, as publicações de pedidos de patentes e artigos científicos publicados, estão incorporadas por referência em sua íntegra para todos os propósitos.

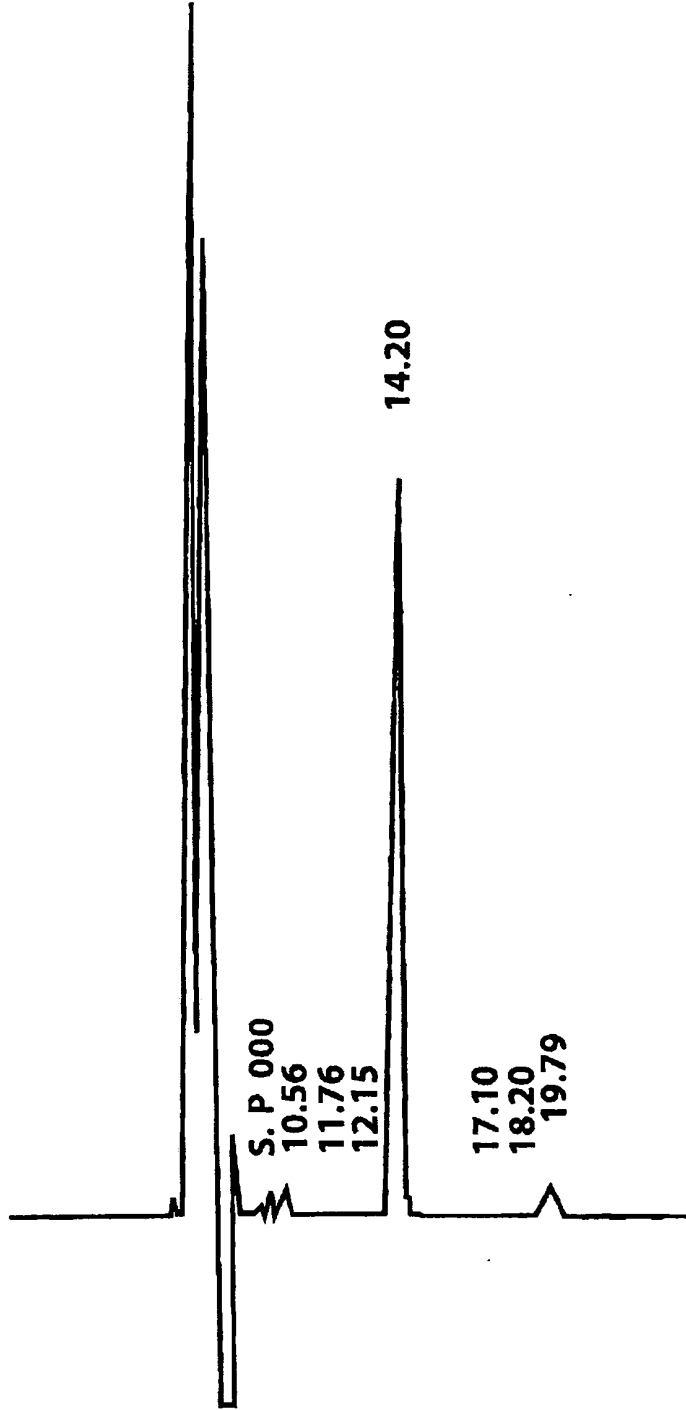
REIVINDICAÇÕES

1. Composição tópica, caracterizada pelo fato de compreender ceramida NS e butileno glicol.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de a ceramida NS ser lamelar.
3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de a composição ser anidra.
4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de a ceramida NS ser ceramida NS (2S, 3R).
5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de a ceramida NS estar presente em uma quantidade de até cerca de 5% (em peso de ceramida/ volume de butileno glicol) na composição.
6. Formulação tópica, caracterizada pelo fato de compreender a composição, conforme definida na reivindicação 1 e um excipiente farmacologicamente aceitável.
7. Formulação tópica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de ser um creme, loção, ou gel.
8. Método para preparar uma composição tópica, conforme definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender dispersar o pó de ceramida NS em butileno glicol; e aquecer a dispersão de cerca de 70 a cerca de 80 graus Celsius com agitação constante.
9. Método para tratar uma condição de pele, relacionada à idade, à pele seca, a irritação de pele, a pele enrugada, a uma condição na qual a barreira da pele é comprometida, danificada ou perturbada, ou a uma combinação destas condições em um indivíduo, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade farmacologicamente aceitável da composição conforme definida na reivindicação 1 a um indivíduo.
10. Método para tratar uma irritação de pele, após danos sofridos por mulheres na menopausa, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade farmacologicamente aceitável da composição definida na

reivindicação 1.

11. Método para fortalecer, firmar, rejuvenescer ou restaurar a condição da pele, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade farmacêuticamente aceitável da composição definida na reivindicação 1 a um indivíduo.

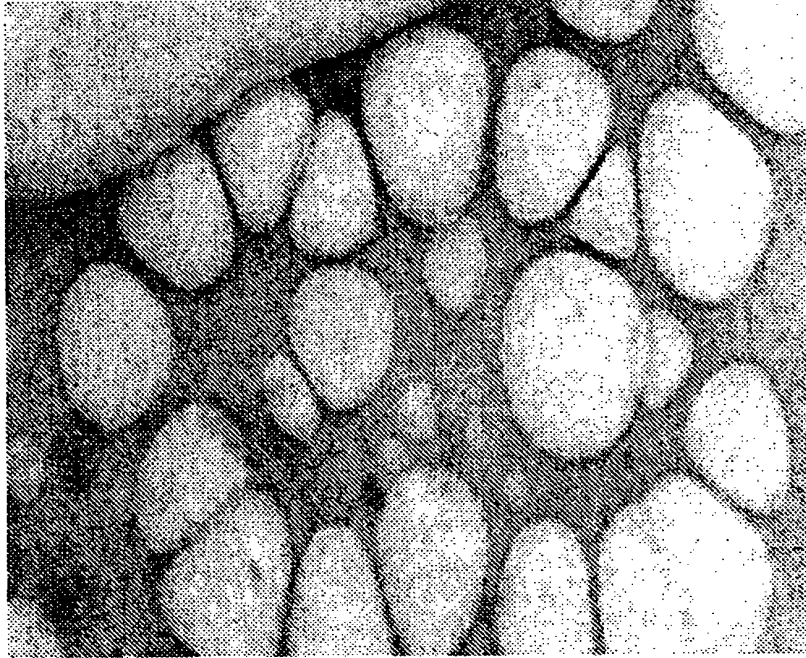
CH . 1 C.S 2.50 ATT 6 OFFS 0 01/42/00 02:29



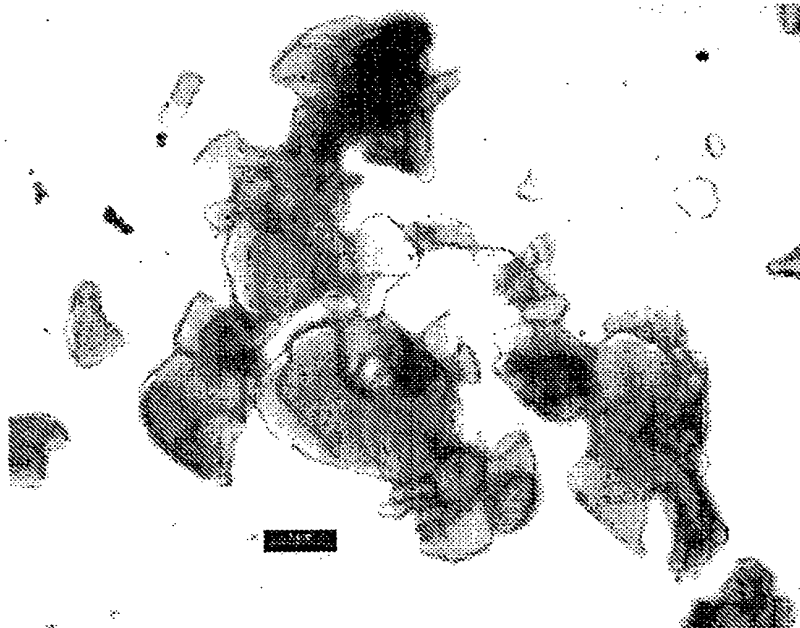
1/2

FIG.1

2/2



**FIG.2A**



**FIG.2B**

RESUMO

5 "COMPOSIÇÃO TÓPICA, FORMULAÇÃO TÓPICA, MÉTODO PARA  
PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO TÓPICA, MÉTODO PARA TRATAR UMA  
CONDIÇÃO DE PELE, MÉTODO PARA TRATAR UMA IRRITAÇÃO DE  
PELE E MÉTODO PARA FORTALECER, FIRMAR, REJUVENESCER OU  
RESTAURAR A CONDIÇÃO DA PELE".

10 Ceramida NS e butileno glicol podem formar uma composição  
tópica na qual a ceramida NS é lamelar. As composições  
tópicas podem ser utilizadas em formulações tais como,  
loções, géis ou cremes e podem ser usadas para tratar uma  
condição de pele relacionada à idade, a pele seca, a  
irritação de pele, a pele enrugada, ou outras condições  
nas quais a barreira da pele é comprometida, danificada  
ou perturbada. Estas composições podem ser fabricadas por  
15 dispersão de ceramida NS em butileno glicol enquanto é  
aquecida e agitada.