



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101999900784620
Data Deposito	08/09/1999
Data Pubblicazione	08/03/2001

Priorità	1999-26753
Nazione Priorità	KR
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONI PER LA CURA DELLA PELLE E LORO IMPIEGO NEL CURARE UNA PELLE DANNEGGIATA.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale

MI99A001884

a nome: 1) KIM HYUN JOON

2) INTERCOSM BIOTECH LABORATORIES INCORPORATED

con sede in: 1) SEOUL 2) SUWON-CITY, KYUNGGI-DO

(REP. DI COREA)

MI99A001884



CAMPO DELL'INVENZIONE

1. Settore dell'invenzione

La presente invenzione riguarda, in generale, composizioni per la cura della pelle che sono identiche, per ciò che riguarda costituenti lipidici e proprietà strutturali, a membrane dell'epidermide e, più in particolare, riguarda composizioni per la cura della pelle che sono superiori per ciò che riguarda la penetrazione nella pelle e la capacità di trattenere acqua, presentando un'eccellente attività terapeutica sulla pelle danneggiata. Inoltre la presente invenzione riguarda l'impiego di tali composizioni per la cura della pelle nella guarigione di una pelle danneggiata.

2. Descrizione delle tecniche precedenti

Una profonda conoscenza della struttura della pelle e della composizione della membrana della pelle e delle proprietà fisiche di cellule del derma è indispensabile e utile per sviluppare applicazioni

per la pelle allo scopo di mantenere sana la pelle.

La struttura della pelle è costituita dal derma e dalla epidermide che sono classificati a seconda della differenziazione di cellule di cheratinociti da uno strato basale. In particolare, gli strati dell'epidermide più esterni, di forma conica, anucleati, sono noti globalmente come strato corneo.

Come regola, lo strato corneo è responsabile di una protezione primaria della pelle da ambienti esterni fisici e chimici e inoltre funziona come barriera della pelle contro un'eccessiva perdita di acqua transcutanea verso l'ambiente. Una disfunzione di questa barriera epidermica può provocare secchezza della pelle, che può manifestarsi in svariate lesioni cutanee e malattie della pelle. Così, la cura della pelle si basa fundamentalmente sull'effetto di umidificazione della pelle.

La pelle viene esposta a numerosi batteri. In effetti, nelle normali condizioni, la pelle presenta batteri su di essa, e questi batteri proteggono da batteri nocivi che possono provocare lesioni o malattie cutanee. In altre parole, quando la flora batterica sulla pelle viene alterata, si possono presentare alcune malattie della pelle. Sotto questo aspetto, alcuni lipidi dello strato corneo sono

responsabili per il mantenimento di una normale flora batterica sulla pelle (Tannock, G.W., in "Normal Microflora" (Eds. Champman & Hall), pp 3-8, 1995).

Nel corso degli ultimi dieci anni, ampie ed intense ricerche sono state dirette verso le composizioni lipidiche intercellulari dello strato corneo e verso le loro proprietà fisicochimiche e le loro funzioni biologiche. Membrane cellulari del derma hanno strutture costituite da due strati lamellari e differenti nel tipo di lipidi e nella composizione da uno strato dermico all'altro strato dermico.

I fosfolipidi, una delle specie principali dei lipidi di membrane, diventano scarsi in membrane che sono più vicine agli strati più esterni dello strato corneo, mentre le ceramidi sono più abbondanti in essi. E' noto che i lipidi di membrane dello strato corneo contengono circa il 40% di ceramidi, circa il 25% di colesterolo, circa il 25% di acidi grassi e circa il 10% di colesterolo sulfato.

In generale si ammette che le ceramidi hanno un ruolo particolarmente importante nell'impedire la perdita di acqua attraverso lo strato corneo e nel ripristinare strati di derma danneggiati. Recenti pubblicazioni hanno messo in evidenza che la

fitosfingosina, un precursore della ceramide, è attiva contro microbi, funzionando nel senso di mantenere una normale flora batterica sulla pelle sebbene il suo contenuto nello strato corneo sia scarso (Bibel, D.J. et al., "Topical sphingolipids in antisepsis and antifungal therapy: Clinical and Experimental Dermatology" 1995:20, pp 395-400; Bibel, D.J. et al., "Antimicrobial Activity of Stratum Corneum Lipids from Normal and Essential Fatty Acid-Deficient Mice", J. Invest. Dermatol. 92:632-638, 1989; Bibel, D.J., et al., "Antimicrobial Activity of Sphingosines: J. Invest. Dermatol., 98:269-273, 1992).

I risultati di ricerche che descrivono il fatto che diverse malattie della pelle, ivi compresa la dermatite atopica, vengono attribuite a variazioni anormali nella composizione dei lipidi di membrane dello strato corneo, fanno sì che i dermatologi e i cosmetologi rivolgono una nuova attenzione verso i principali lipidi di membrane dello strato corneo, ceramidi, colesterolo ed acidi grassi (Mao-Qiang, M., Feingold, K.R., Thornfeldt C.R., and Elias, P.M., "Optimization of Physiological Lipid Mixtures for Barrier Repair", J. Invest. Dermatol., 106:1096-1101, 1996).

Per queste ragioni, estese ricerche sono state concentrate sullo sviluppo di prodotti per la cura della pelle traendo vantaggio da lipidi dello strato corneo e da fitosfingosina. Oltre a presentare una sufficiente attività fisiologica, queste sostanze devono penetrare attraverso lo strato corneo verso le membrane dell'epidermide che sono costituite da fosfolipidi. Per questo scopo, i prodotti lamellari lipidici sviluppati devono avere strutture simili a quelle dei lipidi delle membrane dello strato corneo.

Tuttavia, composizioni per la cura della pelle tradizionali presentano l'inconveniente di essere limitate nelle loro quantità di applicazione poichè ceramidi e fitosfingosina hanno una scarsa solubilità ed un'elevata tendenza a formare cristalli a causa delle loro caratteristiche idrofobe. Inoltre, esse provocano effetti collaterali e presentano una scarsa penetrazione trans-epidermica a causa dell'impiego di soluzioni e di additivi non adatti per la pelle, per esempio propilenglicol/etanolo, ecc. (De Paepe K., Vandamme P., Roseeuw D., e Rogiers V., "Ceramides/Cholesterol/Free Fatty Acids Containing Cosmetics: The Effect on the Barrier Function.S.W.-Journal 122:199-204, 1996; de Groot A.C., Weyland J.W., Nater J.P. "Unwanted Effects Cosmetics and

Drugs Used in Dermatology, In; de Groot A.C., Weyland J.W., Nater J.P. (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 1994 3^a Ed., pp 770).

Allo scopo di risolvere i suddetti problemi si sono effettuati tentativi per sviluppare prodotti che comprendono pseudo-ceramidi che hanno elevata solubilità e facili possibilità di impiego. Tuttavia, i prodotti pseudo-ceramidi sono svantaggiosi in quanto essi vengono facilmente accumulati nella pelle oltre ad essere non biodegradabili.

RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

La conoscenza del fatto che i lipidi di membrane di cellule del derma e le loro proprietà strutturali consentono di realizzare modifiche ed adattamenti ha portato alla presente invenzione.

Pertanto, uno scopo della presente invenzione è superare i problemi indicati sopra che si hanno nelle tecniche precedenti e mettere a disposizione una composizione per la cura della pelle che comprende alcuni dei lipidi dell'epidermide ed alcuni dei lipidi dell'endoderma oppure loro precursori strutturalmente simili, loro analoghi oppure loro isomeri.

Un altro scopo della presente invenzione è mettere a disposizione una composizione per la cura

della pelle che abbia superiori caratteristiche di dermatropicità.

Un ulteriore scopo della presente invenzione è mettere a disposizione una composizione per la cura della pelle che sia utile come prodotto umidificante per ottenere un effetto emolliente ed un effetto di idratazione dell'epidermide e come una sostanza che fa aumentare l'attività terapeutica di sostanze farmaceutiche note.

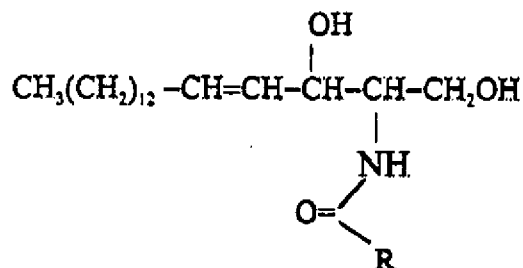
Sulla base della presente invenzione, si possono ottenere gli scopi di cui sopra realizzando una composizione per la cura della pelle che comprende ceramidi, colesterolo, acidi grassi, lecitina, trigliceridi e fitosfingosina oppure suoi derivati. Lecitina e trigliceridi sono i costituenti-chiave per le membrane dell'endoderma. La fitosfingosina o i suoi derivati hanno un ruolo nel mantenere uno stato di microflora normale sulla pelle.

Le composizioni per la cura della pelle della presente invenzione sono costituite da sostanze naturali che compongono le membrane del derma, ma non contengono solventi per esempio glicol propilenico/etanolo, nè tensioattivi sintetici in modo che le composizioni sono altamente compatibili con la pelle senza provocare effetti collaterali.

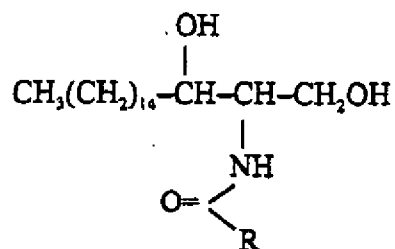
Le ceramidi utili nella presente invenzione sono costituite da derivati della sfingosina, della sfinganina e della fitosfingosina e da loro miscele. Si possono usare gruppi di ceramidi 1, 2, 3, 4, 5, 6I e 6II.

Qui di seguito vengono riportate le formule di struttura dei derivati di ceramidi usati nella presente invenzione.

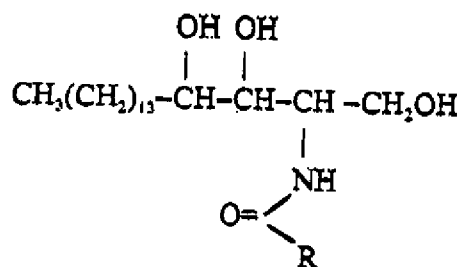
1. Derivati della sfingosina



2. Derivati della sfinganina



3. Derivati della fitosfingosina.



in cui R è un acido grasso insaturo C₆₋₂₅ che ha uno oppure due doppi legami oppure è un acido grasso saturo C₆₋₂₅ che ha un gruppo ossidrilico in corrispondenza della posizione α oppure in corrispondenza della posizione β .

La stessa fitosfingosina è reperibile nella presente invenzione. Tuttavia, si preferiscono derivati polari per ciò che riguarda l'emulsione e la solubilità, che possono venire ottenuti effettuando una modificazione della fitosfingosina.

1. Sale organico

Impiegando acidi organici, si preparano sali organici della fitosfingosina che hanno un pH neutro. Acidi organici reperibili sono esemplificati da cloruro di idrogeno, acido lattico, un acido α -ossidrilico, oppure un acido β -ossidrilico, e l'acido salicilico.

2. Cationi

Si introduce un gruppo metile nel gruppo amminico della fitosfingosina per sintetizzare la N,N,N-trimetil fitosfingosina.

3. Tetraacetilfitosfingosina (TAPS)

Si sintetizza questo composto dalla fitosfingosina.

Per ciò che riguarda colesterolo e suoi

derivati, essi sono utili nella cristallizzazione di lamelle liquide di ceramidi che hanno la medesima struttura delle membrane delle cellule del derma, stabilizzando i cristalli liquidi. Nella presente invenzione sono utili: colesterolo, colesterolo solfato e colesterolo emisuccinato.

Come acidi grassi nelle composizioni per la cura della pelle della presente invenzione, si impiegano acidi grassi saturi oppure insaturi contenenti 6-25 atomi di carbonio oppure si impiegano loro combinazioni.

Il fosfolipide impiegato nella presente invenzione, funzionando come sostanza che fa aumentare la penetrazione nella pelle e come emolliente, viene preferibilmente idrogenato oppure ossidrilato considerando la stabilità della composizione.

In confronto con le composizioni che contengono le ceramidi che hanno una struttura diversa da quella delle membrane di cellule del derma, le composizioni della presente invenzione praticamente non provocano effetti collaterali e presentano una penetrazione nella pelle e un effetto di umidificazione della pelle molto notevoli. Inoltre, le composizioni per la cura della pelle della presente invenzione sono

compatibili con sostanze attive terapeutiche idrofobe oppure idrofile. Insieme con queste caratteristiche, il loro eccellente effetto di cessione di un farmaco consente che le composizioni per la cura della pelle della presente invenzione vengano usate come pre-formulazioni di prodotti terapeutici per una pelle danneggiata.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione prende in considerazione una composizione per la cura della pelle che è costituita dai medesimi componenti presenti nelle membrane di cellule del derma, realizzando così la sufficiente efficacia, nei confronti del derma, di ceramidi e della fitosfingosina e dei suoi derivati. La presente invenzione inoltre riguarda l'impiego di tale composizione per la cura della pelle nella cura di una pelle danneggiata.

La composizione per la cura della pelle della presente invenzione contiene i principali costituenti per membrane dello strato corneo, ivi compresi ceramidi, colesterolo ed acidi grassi, i principali costituenti delle membrane dell'endoderma, ivi compresi lecitina e trigliceridi e sostanze fisiologicamente attive, ivi compresa la fitosfingosina e suoi derivati.

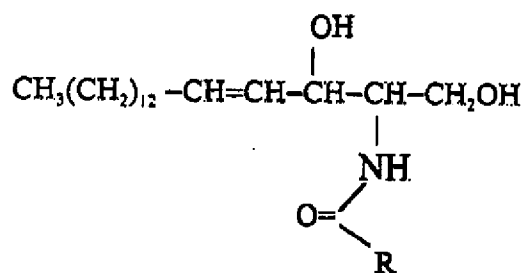
Dopo che alcune pubblicazioni hanno messo in evidenza che i costituenti per membrane dello strato corneo sono in relazione con diversi disturbi della pelle, si sono dirette attive ricerche intese a ripristinare una pelle danneggiata mettendo a disposizione i principali costituenti per la membrana dello strato corneo, ossia, ceramidi, colesterolo e acidi grassi. Sotto questo aspetto, questi lipidi di membrana vengono combinati in opportune quantità per dare liposomi, ossia un certo tipo di goccioline di lipidi, che possono venire usati per un sistema di cessione del farmaco per la pelle.

Tuttavia, le ceramidi, che, come è noto, esercitano il ruolo più importante nel ripristino di una pelle danneggiata, tra i costituenti per le membrane dello strato corneo, sono idrofobe e non subiscono una cristallizzazione di lamelle liquide, e ciò rende molto difficile sviluppare i prodotti che soddisfino contemporaneamente requisiti di stabilità, di utilità e di penetrazione. Nella presente invenzione, questo problema viene superato usando composizioni per la cura della pelle del tipo olio-in-acqua che contengono soltanto le sostanze naturali che si trovano in membrane di cellule del derma, ma non contengono tensioattivi sintetici, nè solventi, e

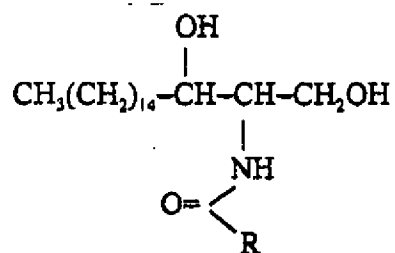
sono dotati di superiori caratteristiche di dermatropicità.

Le ceramidi usate nella presente invenzione sono derivati di ammidi nei quali acidi grassi sono innestati su gruppi amminici della sfingosina, della fitosfingosina e della sfinganina, esemplificate dalle seguenti formule di struttura:

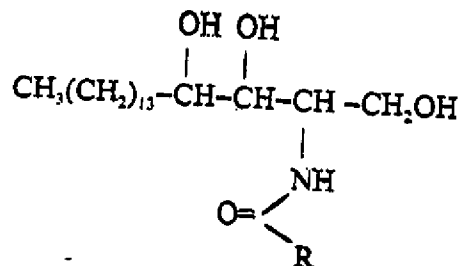
1: Derivati della sfingosina



2. Derivati della sfinganina



3. Derivati della fitosfingosina



in cui R è un acido grasso insaturo C₆₋₂₅ che ha uno oppure due doppi legami oppure un acido grasso saturo C₆₋₂₅ che ha un gruppo ossidrilico in corrispondenza

della posizione α oppure della posizione β .

Preferibilmente, si usano i derivati di ceramidi in una quantità di 1-10% in peso riferito al peso totale della composizione. Per esempio una quantità di derivati di ceramidi che si trova al di fuori del suddetto intervallo di valori provoca una scarsa formazione di emulsione. Quantità disponibili per trigliceridi e per lecitina sono all'interno di un campo di valori compreso tra 1% e 10% in peso, riferito al peso della composizione.

Il colesterolo usato nella presente invenzione viene scelto dal gruppo costituito da colesterolo, colesterolo solfato, colesterolo emisuccinato e loro miscele. La presenza del colesterolo è utile nella cristallizzazione di lamelle liquide di ceramidi stabilizzando i cristalli liquidi formati. Preferibilmente, si impiega il colesterolo in una quantità di 1-10% in peso riferito al peso della composizione e, nel modo più preferibile, in una quantità di 40-50% in peso, riferito al peso delle ceramidi usate.

Nella presente invenzione sono utili acidi grassi saturi contenenti 6-25 atomi di carbonio, acidi grassi insaturi contenenti 6-25 atomi di carbonio con uno oppure due doppi legami, oppure loro

combinazioni. Essi vengono impiegati in una quantità di 1-10% in peso riferito al peso della composizione e più preferibilmente in una quantità di 40-50% in peso riferito al peso delle ceramidi usate.

Secondo la presente invenzione, si possono ottenere i migliori effetti terapeutici e di umidificazione nelle composizioni quando i costituenti dei lipidi per le membrane dello strato corneo vengono impiegati con un rapporto in peso ceramidi:colesterolo:acidi grassi di 2:1:1 con mantenimento della cristallizzazione delle lamelle liquide. L'applicazione topica della composizione per la cura della pelle in questo rapporto in peso ad un sito danneggiato della pelle, dà come risultato un effetto di ripristino il più efficace sulla pelle danneggiata.

La fitosfingosina, come tale, può venire usata nella presente invenzione. In alternativa, essa può venire trasformata in un derivato polare sotto forma di sali organici, N,N,N-trimetilfitosfingosina, oppure tetraacetilfitosfingosina (TAPS), allo scopo di fare migliorare l'emulsione e la solubilità. La quantità consentibile di fitosfingosina nella composizione della presente invenzione è compresa tra 1% in peso e 10% in peso riferito al peso della

composizione.

Si possono ottenere i derivati della fitosfingosina effettuando la seguente modificazione della fitosfingosina.

1. Sale organico

Usando acidi organici, si preparano sali organici di fitosfingosina a pH neutro. Acidi organici disponibili sono esemplificati da cloruro di idrogeno, acido lattico, un acido α -ossidrilico, oppure un acido β -ossidrilico e acido salicilico. A causa della loro elevata acidità, questi acidi, sebbene noti come attivanti delle cellule del derma, sono difficili da applicare per prodotti per la cura della pelle. Nella presente invenzione, tuttavia, essi possono venire usati liberamente a causa della neutralizzazione della fitosfingosina.

2. Cationi

Si introduce un gruppo metile nel gruppo amminico della fitosfingosina per sintetizzare la N,N,N-trimetil fitosfingosina.

3. Tetraacetilfitosfingosina (TAPS)

Questo composto viene sintetizzato dalla fitosfingosina.

La fitosfingosina, anche se è presente in una quantità bassa per esempio 1% in peso nelle membrane

dello strato corneo, essa è molto importante a causa della sua attività antimicrobica. Pertanto, essa contribuisce al mantenimento di una normale flora batterica sulla pelle. Inoltre, la fitosfingosina è un precursore della ceramide che serve come sostanza fisiologicamente attiva. Si è trovato che essa presenta una buona efficacia terapeutica, come messo in evidenza in pazienti affetti da acne.

La lecitina, un importante costituente per membrane cellulari, viene ampiamente studiata per sistemi di cessione di farmaci a causa della sua tendenza a formare strutture a due strati di lipidi e liposomi in acqua. Inoltre, la lecitina, che è un rappresentante dei fosfolipidi, ha un ruolo come sostanza che fa aumentare la penetrazione nella pelle e come ammorbidente della pelle. Nella presente invenzione è preferibile la lecitina che è idrogenata oppure ossidrilata con un valore di iodio di circa 20.

Le composizioni per la cura della pelle della presente invenzione formano sostanze-veicolo che possono intrappolare le sostanze dotate di effetto benefico per la pelle, in modo che si possono usare le composizioni per la cura della pelle come preformulazioni di prodotti per la cura della pelle

nelle quali si impiegano reagenti terapeutici.

Si può ottenere una migliore comprensione della presente invenzione alla luce dei seguenti esempi che vengono riportati a scopo illustrativo ma non devono venire intesi nel senso di limitare la presente invenzione.

ESEMPIO DI PREPARAZIONE I

Preparazione di sali organici della fitosfingosina

Si è sciolta fitosfingosina in etanolo e alla soluzione si è aggiunta una quantità equivalente di solventi organici. Dopo agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti, si è allontanato l'etanolo dalla soluzione a pressione ridotta e si è aggiunto acetone per provocare la precipitazione. I precipitati sono stati filtrati ed essiccati (resa: 98%).

ESEMPIO DI PREPARAZIONE II

Preparazione della N,N,N-trimetil fitosfingosina

Si è sciolta fitosfingosina in cloroformio e alla soluzione si sono aggiunti cinque equivalenti di carbonato di sodio e cinque equivalenti di ioduro di metile, quindi si è posto sotto riflusso per 7 ore sotto agitazione. Si sono filtrati i precipitati e si sono scartati. Il solvente è stato allontanato dal filtrato, dopo di che al residuo si è aggiunto

acetone. I precipitati così ottenuti sono stati filtrati ed essiccati ottenendo il composto del titolo (resa 70%).

ESEMPIO DI PREPARAZIONE III

Preparazione di tetraacetilfitosfingosina (TAPS)

Si è sciolta la fitosfingosina in cloroformio anidro e alla soluzione si sono aggiunti cinque equivalenti di trietil ammina e si è raffreddato a temperatura ambiente. Si sono aggiunti cinque equivalenti di acetil-anidride, nel corso di 30 minuti, alla soluzione che è stata quindi posta sotto riflusso per 4 ore sotto agitazione. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, alla soluzione si è aggiunto un uguale volume di acqua per separare uno strato organico. Si è ripetuto questo procedimento di separazione dello strato organico per tre volte. Dopo aver allontanato il solvente organico dallo strato organico mediante evaporazione, si è ricristallizzato il residuo in esano. Il precipitato così ottenuto è stato filtrato ed essiccato ottenendo così il composto desiderato (resa 95%).

ESEMPIO I

Alcuni componenti della composizione per la cura della pelle secondo la presente invenzione sono stati preparati in una fase di lipidi mentre altri sono

stati preparati in fase acquosa.

Nel caso della fase di lipidi, si sono aggiunti 1,5 grammi di acido stearico a 5 grammi di trigliceride e si è riscaldata la miscela fino a 80°C. Dopo completa dissoluzione della miscela, alla soluzione si sono aggiunti 3 grammi di colesterolo e 5 grammi di ceramide e si è sottoposto ad agitazione fino a completa dissoluzione. Successivamente, si sono aggiunti 2 grammi di lecitina, che si sono sciolti, quindi si sono aggiunti 1,5 grammi di acido oleico.

Nel caso della fase acquosa, si sono riscaldati 79,2 grammi di acqua distillata fino a 80°C quindi si sono aggiunti 2 grammi di fitosfingosina e 0,8 grammi di acido lattico, quindi si è sottoposto ad agitazione per fare completare la dissoluzione.

La fase acquosa è stata introdotta lentamente nella fase lipidica e la soluzione ottenuta è stata sottoposta ad agitazione a 80°C per 30 minuti, quindi è stata raffreddata a temperatura ambiente lentamente ottenendo così una composizione cremosa.

ESEMPIO II

Per una fase lipidica, si sono aggiunti 2 grammi di acido stearico a 5 grammi di trigliceridi e si è riscaldata la miscela fino a 80°C. Dopo avere sciolto

completamente la miscela, si sono aggiunti alla soluzione 3 grammi di colesterolo e 5 grammi di ceramide e si è sottoposto ad agitazione per ottenere una completa dissoluzione.

Per una fase acquosa, si sono riscaldati 82,3 grammi di acqua distillata fino a 80°C, quindi si sono aggiunti 2 grammi di fitosfingosina e 0,7 grammi di acido lattico, e si è sottoposto ad agitazione per completare la dissoluzione.

La fase acquosa è stata introdotta lentamente nella fase lipidica e la soluzione ottenuta è stata sottoposta ad agitazione a 80°C per 30 minuti, quindi è stata raffreddata lentamente a temperatura ambiente e si è ottenuta così una composizione cremosa.

ESEMPIO III

Per una fase lipidica, si è aggiunto 1 grammo di acido stearico a 3 grammi di trigliceride e si riscaldata la miscela fino a 80°C. Dopo che la miscela si è completamente sciolta, alla soluzione si sono aggiunti 3 grammi di colesterolo, 2 grammi di TAPS e 5 grammi di ceramide e si è sottoposto ad agitazione fino ad ottenere completa dissoluzione. Successivamente, si sono aggiunti 2 grammi di lecitina che si sono sciolti, quindi si sono aggiunti lentamente 1,5 grammi di acido oleico e 1 grammo di

acido linoleico, nell'ordine indicato sotto agitazione.

Per una fase acquosa, 80 grammi di acqua distillata sono stati riscaldati fino a 80°C, si sono aggiunti 2 grammi di un sale di fitosfingosina (fitosfingosina-HCl), quindi si è sottoposto ad agitazione per ottenere una completa dissoluzione.

La fase acquosa è stata introdotta lentamente nella fase lipidica e la soluzione ottenuta è stata sottoposta ad agitazione a 80°C per 30 minuti, quindi, è stata raffreddata lentamente a temperatura ambiente e si è ottenuta così una composizione cremosa.

Le composizioni per la cura della pelle della presente invenzione possono venire applicate topicamente alla pelle umana. In particolare, quando la pelle è in uno stato di xerosi oppure è danneggiata, l'applicazione topica delle composizioni al sito di pelle danneggiato impedisce che si abbia una perdita di acqua dal sito della pelle danneggiato e ripristina le membrane di cellule del derma attorno al sito di pelle danneggiato. Le composizioni per la cura della pelle della presente invenzione sono state esaminate per ciò che riguarda la loro efficacia sul derma effettuando i seguenti esempi di prove.

ESEMPIO DI PROVA I

Attività terapeutica nei confronti di acne e effetto di umidificazione

Si sono esaminati quindici giovani che presentavano almeno dieci comedoni su una guancia. La composizione per la cura della pelle ottenuta nell'esempio I è stata applicata al viso tre volte al giorno, per esempio, al mattino, a mezzogiorno e appena prima di andare a letto. Si sono osservati i siti che presentano eczema e si è notato che essi erano puliti in corrispondenza di 6-12 settimane dopo l'applicazione. I periodi di cura erano differenti individualmente.

Si è misurata la conduttanza della pelle prima dell'applicazione e ancora in corrispondenza di 3 settimane dopo l'applicazione usando un idrometro per la superficie della pelle, per esempio quello fabbricato dalla Ibs Inc., Giappone, identificato come "Skicon-200". I valori medi sono riportati nella Tabella 1 che segue.

TABELLA 1
Risultati di misurazione della conduttanza elettrica della pelle

Conduttanza della pelle	
Prima dell'applicazione	Dopo l'applicazione
51,2±6,6	200,5±9,7

Inoltre, si è misurato il grado di perdita di acqua trans-epidermica prima dell'applicazione e 3 settimane dopo l'applicazione usando un evaporimetro, per esempio quello fabbricato dall Servo Med, Svezia, identificato come "Epi". I valori medi sono riportati nella Tabella 2 che segue.

TABELLA 2
Perdita di acqua trans-epidermica

Perdita di acqua trans-epidermica	
Prima dell'applicazione	Dopo l'applicazione
50,5±2,5	10,1±3,2

Come risulta evidente dai dati delle Tabelle 1 e 2, la composizione per la cura della pelle secondo la presente invenzione è efficace per curare l'acne e far diminuire la perdita di acqua trans-epidermica. Ciò dimostra che le composizioni per la cura della

pelle della presente invenzione sono molto utili come umidificanti per ottenere un effetto emolliente ed una idratazione dell'epidermide in virtù del loro effetto sulla funzione barriera epidermica.

ESEMPIO DI PROVA II

Efficacia della cura su pelle danneggiata

Efficacia della cura su una ferita da taglio

La forza di tensione della composizione su una ferita da taglio è una misura dell'efficacia di guarigione sulla ferita. La misurazione della forza di tensione è stata effettuata secondo il metodo di Schute e Domenjoz modificato.

Ratti maschi Sprague-Dawley aventi un certo peso corporeo sono stati adattati a nuove condizioni di allevamento con una temperatura di $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ed un'umidità di $50 \pm 5\%$ per una settimana o per un tempo più lungo e sono stati usati per la prova quando essi non presentavano alcun sintomo anormale. Durante il periodo di pre-allevamento e il periodo di prova, si è lasciato che i ratti mangiassero liberamente mangime e bevessero liberamente acqua. Durante il periodo di prova, ciascuno dei ratti è stato allevato in una singola gabbia.

I ratti sono stati raggruppati in tre gruppi di cinque ratti ciascuno. Ai cinque ratti di un gruppo

di riferimento non sono state somministrate sostanze. Per un gruppo di controllo si è usato un unguento base che viene comunemente impiegato in ospedali e in farmacie.

Dopo avere tagliato i peli sul dorso usando una macchinetta per il taglio dei capelli, i ratti sono stati anestetizzati con etere e i siti di pelle esposti sono stati sterilizzati con alcol al 70%. La pelle sul dorso è stata incisa da un punto distante 3 cm dalla linea del collo fino ad un punto ulteriormente distanziato lungo la linea centrale, usando un bisturi chirurgico e il sito inciso è stato suturato a intervalli regolari di 0,5 cm. Per impedire infezioni, si è iniettato un antibiotico per via intramuscolare una volta al giorno per quattro giorni. Si sono applicate formulazioni di prova ai siti suturati con un certo dosaggio una volta al giorno a partire dal giorno dell'operazione. 5 giorni dopo l'operazione, le suture sono state rimosse e in corrispondenza del settimo giorno dopo l'operazione, un'area che comprende il sito tagliato è stata recisa dal ratto e si è misurata la forza di tensione usando un tensiometro (C.K., Kim, et al., Kor. Pharm. Sci., vol. 27, No. 2, 139-143, 1997; R. Schulte e R.Domenjoz, Mde. Pharmacol. Exp., 16, 453-468, 1967).

I risultati sono riportati nella Tabella 3 che segue.

TABELLA 3
Risultati della forza di tensione

Gruppi di prova	Forza di tensione
Gruppi di riferimento	100
Unguento di controllo	125
Sostanza secondo l'invenzione	150

Dai dati della Tabella 3 risulta evidente che la composizione per la cura della pelle della presente invenzione ha un notevole effetto curativo su una pelle danneggiata. Si ritiene che la maggiore forza di tensione che si ha nel gruppo di controllo rispetto al gruppo di riferimento sia attribuibile all'effetto di umidificazione dell'unguento di base.

ESEMPIO DI PROVA III

Misurazione dell'effetto di cura di un danno adottando il metodo dell'area della ferita

Si è esaminato l'effetto di cura di un danno della presente invenzione misurando il ripristino del sito di derma che era stato ferito mediante recisione di un'area di derma circolare avente un diametro di 6 mm. Nella misurazione si è seguito un metodo di Wakita modificato (H. Wakita, et al., J. Invest.

Dermatol. 110:253:258, 1998).

Ratti Sprague-Dawley aventi un certo livello di peso corporeo sono stati adattati a nuove condizioni di allevamento ad una temperatura di $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e con un'umidità di $50 \pm 5\%$ per una settimana oppure per un tempo più lungo e sono stati usati per la prova quando essi non presentavano sintomi anormali. Durante il periodo di pre-allevamento e durante il periodo di prova, si è lasciato che i ratti mangiassero liberamente il mangime e bevessero liberamente acqua. Durante il periodo di prova, ciascuno dei ratti è stato allevato in una singola gabbia.

Dopo avere tagliato i peli del dorso usando una macchinetta per tagliare i capelli e dopo avere rimosso completamente i peli usando un rasoio, i ratti sono stati trattati con etere e i siti di pelle esposti sono stati sterilizzati con alcol al 70%. Un'area avente un diametro di 6 mm è stata recisa dalla pelle sul dorso in corrispondenza di un punto situato a 3 cm dalla linea del collo lungo la linea centrale usando un punzone per biopsia, in modo da formare un trauma. Per impedire infezioni, si è somministrato un antibiotico mediante iniezione intramuscolare una volta al giorno per quattro

giorni. Si sono applicate le formulazioni di prova ai siti traumatizzati con un certo dosaggio una volta al giorno a partire dal giorno dell'operazione. In corrispondenza dei giorni 4, 7 e 10 dopo l'operazione, si sono portate pellicole trasparenti in stretto contatto con le zone traumatizzate e le forme dei traumi sono state tracciate con precisione sulle pellicole. La misurazione delle aree dei traumi è stata effettuata usando copie con ingrandimento 400% delle pellicole tracciate. Si è calcolato il grado di guarigione secondo la seguente formula:

$$\text{Grado di guarigione (\%)} = 1 - \frac{\text{Peso dell'area in corrispondenza del giorno di misurazione}}{\text{Peso dell'area in corrispondenza del 1° giorno}}$$

I ratti sono stati raggruppati in tre gruppi di cinque ratti ciascuno. Ai cinque ratti di un gruppo di riferimento non sono state somministrate sostanze. Per un gruppo di controllo, si è usato un unguento di base che viene impiegato comunemente in ospedali e in farmacie.

I risultati sono riportati nella Tabella 4 che segue.

TABELLA 4

Effetto di guarigione della ferita misurato mediante il metodo dell'area della ferita			
Gruppi di prova	Grado di guarigione (%)		
	4 giorni	7 giorni	10 giorni
Gruppo di riferimento	15,2	43,4	80,2
Unguento di controllo	16,6	52,7	92,5
Composizione della presente invenzione	22,5	61,0	96,2

Senza provocare effetti collaterali, come qui precedentemente descritto, la composizione per la cura della pelle della presente invenzione è nettamente superiore per ciò che riguarda la penetrazione nella pelle e la capacità di ritenzione dell'acqua rispetto a composizioni tradizionali che contengono ceramide e componenti di tipi diversi da quelli delle membrane epidermiche. Con la medesima composizione e le medesime proprietà strutturali delle membrane epidermiche, la composizione per la cura della pelle della presente invenzione rinforza i fogli a due strati lamellari, intercellulari dello strato corneo in modo che essi funzionino come barriera epidermica e si ottiene così una notevole diminuzione della perdita di acqua transcutanea e una eccellente idratazione ed effetto emolliente sull'epidermide. Inoltre la composizione per la cura della pelle della presente invenzione è dotata di una

buona compatibilità con sostanze attive terapeutiche sia idrofobe che idrofile, e anche di un eccellente grado di cessione del farmaco. Così, essa è molto efficace per curare una pelle danneggiata e per curare l'acne.

La presente invenzione è stata descritta in modo illustrativo e si deve intendere che la terminologia adottata è di tipo descrittivo e non limitativo. Molte modifiche e molte varianti della presente invenzione sono possibili alla luce delle indicazioni riportate sopra. Pertanto, si deve intendere che entro l'ambito delle rivendicazioni allegate, l'invenzione può venire realizzata in modo diverso da quello specificamente descritto.

RIVENDICAZIONI

1) Composizione per la cura della pelle che comprende ceramide, colesterolo, acidi grassi, trigliceridi, lecitina e fitosfingosina oppure suoi derivati.

2) Composizione per la cura della pelle come rivendicata nella rivendicazione 1, nella quale la ceramide viene usata in una quantità di 1-10% in peso riferito al peso della composizione.

3) Composizione per la cura della pelle come rivendicata nella rivendicazione 1, nella quale il

buona compatibilità con sostanze attive terapeutiche sia idrofobe che idrofile, e anche di un eccellente grado di cessione del farmaco. Così, essa è molto efficace per curare una pelle danneggiata e per curare l'acne.

La presente invenzione è stata descritta in modo illustrativo e si deve intendere che la terminologia adottata è di tipo descrittivo e non limitativo. Molte modifiche e molte varianti della presente invenzione sono possibili alla luce delle indicazioni riportate sopra. Pertanto, si deve intendere che entro l'ambito delle rivendicazioni allegate, l'invenzione può venire realizzata in modo diverso da quello specificamente descritto.

RIVENDICAZIONI

1) Composizione per la cura della pelle che comprende ceramide, colesterolo, acidi grassi, trigliceridi, lecitina e fitosfingosina oppure suoi derivati.

2) Composizione per la cura della pelle come rivendicata nella rivendicazione 1, nella quale la ceramide viene usata in una quantità di 1-10% in peso riferito al peso della composizione.

3) Composizione per la cura della pelle come rivendicata nella rivendicazione 1, nella quale il

colesterolo e gli acidi grassi vengono usati in una quantità di 40-50% in peso riferito al peso della ceramide usata.

4) Composizione per la cura della pelle come rivendicata nella rivendicazione 1, nella quale la lecitina e la fitosfingosina oppure suoi derivati vengono usati ciascuna in una quantità di 1-5% in peso, riferito al peso della composizione.

5) Composizione per la cura della pelle come rivendicata nella rivendicazione 1, nella quale la ceramide è un derivato di una amide in cui un acido grasso è innestato al gruppo amminico della sfingosina, della fitosfingosina oppure della sfinganina.

6) Composizione per la cura della pelle come rivendicata nella rivendicazione 4, nella quale l'acido grasso è un acido grasso saturo oppure insaturo contenente 6-25 atomi di carbonio.

7) Composizione per la cura della pelle come rivendicata nella rivendicazione 1, nella quale il colesterolo è scelto dal gruppo costituito da colesterolo, colesterolo solfonato e colesterolo emisuccinato.

8) Composizione per la cura della pelle come rivendicata nella rivendicazione 1, in cui si impiega

il colesterolo in una quantità di 1-10% in peso riferito al peso della composizione.

9) Composizione per la cura della pelle come rivendicata nella rivendicazione 1, in cui i derivati della fitosfingosina sono sotto forma di sali organici, N,N,N-trimetilfitosfingosina, oppure tetraacetilfitosfingosina.

10) Impiego della composizione per la cura della pelle della rivendicazione 1 nella cura di pelle danneggiata.

11) Impiego della composizione per la cura della pelle come rivendicata nella rivendicazione 10, in cui la pelle danneggiata è danneggiata da un taglio, una ustione, un'infezione e acne.

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

I MANDATARI

(firma)

W. Zanardo
(per sé e per gli altri)

C/ir/1360

