



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

(11) PI 1003486-2 B1

(22) Data do Depósito: 25/05/2010

(45) Data de Concessão: 28/03/2017



(54) Título: COMPOSIÇÃO COMÉSTICA REPARADORA DA BARREIRA CUTÂNEA, USOS DA COMPOSIÇÃO COSMÉTICA, PRODUTO COSMÉTICO E MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DA BARREIRA LIPÍDICA EM ORTORRÔMBICA

(51) Int.Cl.: A61K 8/92; A61K 8/64; A61K 8/60; A61K 8/44; A61K 8/37; A61K 8/34; A61Q 17/00

(73) Titular(es): ISP DO BRASIL LTDA.

(72) Inventor(es): ALEXANDRA BAZITO; MARIA REGINA BARTUCCIO RAPONI; NELSON LUIS PERASSINOTO; LILIANA CALORE BRENNER

COMPOSIÇÃO COSMÉTICA REPARADORA DA BARREIRA CUTÂNEA, USOS
DA COMPOSIÇÃO COSMÉTICA, PRODUTO COSMÉTICO E MÉTODO PARA
REPARAÇÃO DA BARREIRA LIPÍDICA EM ORTORRÔMBICA

Campo da Invenção

[1] A presente invenção refere-se a uma composição cosmética do tipo óleo em glicol compreendendo (a) ao menos um tensoativo não iônico de sacarose ou seus derivados, (b) ao menos um álcool graxo, (c) ao menos um glicol e (d) ao menos um ingrediente selecionado de aminoácido e/ou peptídeo. A composição da invenção repara a barreira cutânea, reorganizando a camada lipídica do estrato córneo em ortorrômbica e, simultaneamente, atua como sistema emulsionante para preparação de produtos cosméticos.

Fundamentos da Invenção

[2] A pele é um órgão integrante do sistema tegumentar (junto ao cabelo e pêlos, unhas, glândulas sudoríparas e sebáceas), que tem por principais funções a proteção dos tecidos subjacentes, regulação da temperatura somática, manutenção de homeostase de água, reserva de nutrientes e ainda conter terminações nervosas sensitivas.

[3] Este órgão apresenta três camadas ou estratos: epiderme (mais superficial), derme (intermediária) e hipoderme subcutânea (tecnicamente externa à pele, mas relacionada funcionalmente). Há ainda vários órgãos anexos, como folículos pilosos, glândulas sudoríparas e sebáceas.

[4] A epiderme é um epitélio estratificado, ou seja, um tecido formado por células justapostas, que é separado da derme por uma membrana basal. É composta de cinco camadas ou estratos: germinativo, espinoso, granuloso, lúcido e córneo. Sua constituição e estruturação têm como objetivo manter o equilíbrio da superfície do

corpo, impedindo danos físicos (p. ex. rigores de temperatura, umidade e ressecamento, traumas, radiação ultravioleta), químicos (p.ex. álcalis, sabões ácidos) e biológicos (p.ex. microorganismos, como vírus, fungos e bactérias).

[5] A maior parte das células da epiderme é de queratinócitos. Em uma renovação contínua, queratinócitos são diferenciados em corneócitos. Neste processo natural, cada queratinócito que é produzido na camada basal, migra para a superfície, também produzindo neste trajeto lipídeos e proteínas, das quais a mais importante é a queratina. Assim que fica repleto de queratina, o queratinócito perde seu núcleo, mudando também sua forma física (de cúbico para hexagonal e achatado), tornando-se um corneócito, que vai ficando cada vez mais periférico, acabando por descamar e cair. Os corneócitos constituem a camada mais superior da epiderme, denominada camada córnea ou estrato córneo.

[6] Durante as últimas décadas, muitos estudos têm sido realizados com o objetivo de elucidar a estrutura, funcionamento e papel do estrato córneo.

[7] O modelo estrutural "parede de tijolos" ("brick and mortar"), propõe o estrato córneo como uma estrutura em que as células dos corneócitos se dispõem em camadas sucessivas, sendo a ligação entre elas efetuada pelo "cimento" intercelular, que se constitui de uma matriz lipídica organizada em bicamadas. Pode incluir ceramidas, colesterol e alguns ácidos graxos, que possuem cadeias de hidrocarbonetos relativamente grandes e insaturações.

[8] Os lipídios do estrato córneo estão contidos em organelas citoplasmáticas, chamadas corpos lamelares, que podem ser encontradas na camada superior do estrato espinoso. Os corpos lamelares são formados no retículo endoplasmático e, através de exocitose, seu conteúdo é

expelido no espaço intercelular, na transição de estrato granuloso para estrato córneo.

[9] Os corneócitos juntamente com os lipídeos produzidos na epiderme e glândulas sebáceas (epidérmicos e sebáceos, respectivamente), bem como a água com sais minerais provenientes da sudorese (eletrólitos), formam a barreira cutânea, fundamental à integridade da função protetora da pele, pois mantém o pH ideal, controla a difusão de moléculas ou gases como oxigênio e dióxido de carbono e homeostase dos níveis de água.

[10] Os lipídios lamelares intercelulares estão organizados em três fases: cristalina, hexagonal e ortorrômbica. A fase predominante é a ortorrômbica. Esta organização proporciona uma barreira efetiva para a passagem de água e qualquer perturbação nesta organização resulta em condições indesejadas de ressecamento (pele seca ou não hidratada).

[11] A pele hidratada, por sua vez, é altamente desejada por ser percebida como uma pele macia ao toque, com maleabilidade, sem opacidade ou escamações. É reconhecido que nem todos os emolientes são iguais no que diz respeito a suas capacidades de umidificar o estrato córneo humano (hidratar a pele). Umidificantes da pele podem ser classificados como umectantes ou agentes de oclusão, de acordo com seu mecanismo de ação.

[12] Umectantes são pequenas moléculas higroscópicas que penetram no estrato córneo e subsequente agem como umidificantes. Para que os umidificantes possam agir por este mecanismo, eles devem não somente ser higroscópicos, mas penetrar na pele. A glicerina é o mais conhecido ingrediente umectante. Ela é extremamente higroscópica e atrai moléculas de água. Além desta, glicóis e outras moléculas polihidróxis, como

propileno glicol, butileno glicol, glicose, sacarose e sorbitol também agem por este mecanismo.

[13] O segundo grupo, agentes de oclusão, envolve geralmente materiais lipofílicos que contêm cadeias alquílicas longas, não ramificadas e sem ligações duplas. É requisito essencial que esses agentes sejam substantivos com a pele e capazes de alinhar suas caudas de hidrocarboneto, para criar uma camada oclusiva na superfície da pele. Essa camada impede a evaporação de água da pele e, assim, o conteúdo de água do estrato córneo é aumentado. Os umidificantes que agem por este mecanismo, em geral, são hidrocarbonetos, como óleo mineral e petrolato.

[14] Além da utilização de ingredientes com natureza umectante, algumas composições cosméticas complexas têm sido desenvolvidas com a finalidade de prover a percepção de pele hidratada. Muitas delas utilizam princípios ativos específicos, por vezes de alto valor comercial, assim como estratégias de formulação que requerem o emprego de grande número de matérias primas e grande controle de qualidade.

[15] Em termos de estruturação, as formulações mais comuns são do tipo óleo-em-água, por exemplo, como descritas nos documentos de patente WO05108383 e US5925364. Encontram-se ainda formulações do tipo óleo-em-glicerina, por exemplo, como as descritas nos documentos de patente WO0056346, US 6342238, WO06119042 e WO0224152. Estas últimas, destinadas ao transporte ou permeação de compostos ativos através das camadas da pele ou somente sua proteção contra degradação, não sanando imediatamente e/ou em longo prazo os inconvenientes do ressecamento da pele.

[16] Como bem reconhecido no estado da técnica, composições cosméticas em geral são preparadas com o emprego de tensoativos aniônicos, catiônicos, anfotéricos

e/ou não iônicos. Estes compostos estão descritos, por exemplo, na obra *Surfactants*, de Martin Rieger, publicada por Society of Cosmetic Chemists em 1997 (aqui incorporado como referência).

[17] Os ésteres derivados de carboidrato constituem uma subclasse dos tensoativos não iônicos. Estes tensoativos não apresentam carga nos níveis de pH normalmente utilizados na área cosmética. Devido a suas características, são empregados sozinhos ou combinados entre si, em diferentes estratégias de formulação, por exemplo, como descrito nos documentos WO05108383, US5925364, JP10231229, US 20070286835 e WO0929046. Em geral, a técnica ensina seu emprego em baixas concentrações, entre 0,2-2,5% em relação ao peso total da composição.

[18] Ainda, em relação à degradação, é importante considerar que a maioria das composições do tipo óleo-em-glicerina, contendo ou não tensoativos não-iônicos, emprega ingredientes que apresentam insaturações, ou seja, que são mais suscetíveis à oxidação e, portanto, menos estáveis, por exemplo, óleos vegetais, ceramidas, colesterol, etc. Em geral, estas composições buscam identidade com a composição da pele que, por exemplo, contém ceramidas como um de seus principais componentes.

[19] Wiechers et AL. (*Skin Moisturization*, segunda edição, Informa healthcare, USA, 2009), introduziu um terceiro mecanismo de ação associado à umidificação da pele, o do desarranjo da barreira lipídica.

[20] Em seus experimentos, verificou-se que diferentes distribuições de água no estrato córneo, como consequência da aplicação de dois emolientes, poderiam ter sido causadas por diferentes interações com a organização dos lipídios da pele.

[21] A aplicação de umidificantes na pele não somente atrai e mantém água, mas interfere na configuração das fases lipídicas.

[22] Concluiu-se que a disfunção no funcionamento da barreira do estrato córneo está na origem de muitos problemas associados à pele com equilíbrio alterado. Logo, normalizar a estrutura dos lipídios lamelares seria então uma estratégia a ser perseguida. Assim, o gradiente de água correto só pode ser mantido em longo prazo se a barreira da pele está completamente funcional. Portanto, se a fase lipídica é estabilizada em ortorrômbica, então, a barreira da pele é apropriadamente restaurada e todos os sintomas de pele com equilíbrio alterado serão revertidos, de maneira que o vício do ciclo de desequilíbrio pode ser quebrado. Embora moléculas como glicerina e óleo mineral possam temporariamente solucionar os inconvenientes da pele seca, eles conhecidamente não atuam no problema de causa, como modular o comportamento da fase lipídica, devolvendo sua organização ortorrômbica.

[23] Mesmo que esse novo mecanismo tenha sido estabelecido, não há produtos eficientes em estabilizar a fase lipídica, devolvendo a ela estruturação ortorrômbica.

[24] A estabilização da fase lipídica em ortorrômbica leva ao aumento da retenção de água do estrato córneo por via natural, ou seja, a própria barreira da pele será responsável pela resposta de umidificação necessária, por meio do controle eficiente de fluxo de água. Isto leva a uma resposta mais eficiente e duradoura ao problema de pele seca, bem como sensorialmente mais prazerosa do que aquela que o uso de agentes umectantes tradicionais pode oferecer somente de maneira temporária, devido aos seus efeitos adversos na desorganização da camada lipídica.

[25] Assim, resta a necessidade de composições

cosméticas que atuem diretamente na reorganização da camada lipídica em ortorrômica e, conseqüentemente, propiciando um efeito prolongado, evitando também o uso de ingredientes suscetíveis à oxidação e a ação direta em camadas mais profundas da pele (permeação).

Breve Descrição dos Desenhos

[26] A presente invenção é ilustrada por meio das figuras a seguir.

[27] A FIG. 1A apresenta valores basais médios obtidos para cada grupo de estudo, para o parâmetro Ort.

[28] A FIG. 1B apresenta valores basais médios obtidos para cada grupo de estudo, para o parâmetro Hex.

[29] A FIG. 1C apresenta valores basais médios obtidos para cada grupo de estudo, para o parâmetro CT.

[30] A FIG. 2A apresenta resultados para o parâmetro Ort, grupo controle.

[31] A FIG. 2B apresenta resultados para o parâmetro Hex, grupo controle.

[32] A FIG. 2C apresenta resultados para o parâmetro CT, grupo controle.

[33] A FIG. 2D apresenta resultados para o parâmetro Ort, Grupo BASE.

[34] A FIG. 2E apresenta resultados para o parâmetro Hex, Grupo BASE.

[35] A FIG. 2F apresenta resultados para o parâmetro CT, Grupo BASE.

[36] A FIG. 2G apresenta resultados para o parâmetro Ort, Grupo ÁGUA/BD. A FIG. 2H apresenta resultados para o parâmetro Hex, Grupo ÁGUA/BD. A FIG. 2I apresenta resultados para o parâmetro CT, Grupo ÁGUA/BD.

[37] A FIG. 2J apresenta resultados para o parâmetro Ort, Grupo BASE/BD.

[38] A FIG. 2K apresenta resultados para o

parâmetro Hex, Grupo BASE/BD.

[39] A FIG. 2L apresenta resultados para o parâmetro CT, Grupo BASE/BD.

[40] A FIG. 3A apresenta comparativo entre grupos de estudo, parâmetro Ort, D14.

[41] A FIG. 3B apresenta comparativo entre grupos de estudo, parâmetro Hex, D14.

[42] A FIG. 3C apresenta comparativo entre grupos de estudo, parâmetro CT, D14.

[43] A FIG. 3D apresenta comparativo entre grupos de estudo, parâmetro Ort, D21.

[44] A FIG. 3E apresenta comparativo entre grupos de estudo, parâmetro Hex, D21.

[45] A FIG. 3F apresenta comparativo entre grupos de estudo, parâmetro CT, D21.

[46] A FIG. 4A apresenta comparativo global entre grupos de estudo, parâmetro Ort.

[47] A FIG. 4B apresenta comparativo global entre grupos de estudo, parâmetro Hex.

[48] A FIG. 4C apresenta comparativo global entre grupos de estudo, parâmetro CT. A FIG. 5A apresenta cinética para parâmetro Ort, grupo controle, D1. A FIG. 5B apresenta cinética para parâmetro Ort, grupo controle, D14.

[49] A FIG. 5C apresenta cinética para parâmetro Hex, grupo controle, D1.

[50] A FIG. 5D apresenta cinética para parâmetro Hex, grupo controle, D14.

[51] A FIG. 5E apresenta cinética para parâmetro CT, grupo controle, D1.

[52] A FIG. 5F apresenta cinética para parâmetro CT, grupo controle, D14.

[53] A FIG. 5G apresenta cinética para parâmetro Ort, grupo BASE, D1. O valor $x = 0h$ representa o estado

inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[54] A FIG. 5H apresenta cinética para parâmetro Ort, grupo BASE, D14. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[55] A FIG. 5I apresenta cinética para parâmetro Hex, grupo BASE, D1. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[56] A FIG. 5J apresenta cinética para parâmetro Hex, grupo BASE, D14. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[57] A FIG. 5K apresenta cinética para parâmetro CT, grupo BASE, D1. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

A FIG. 5L apresenta cinética para parâmetro CT, grupo BASE, D14. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto. A FIG. 5M apresenta cinética para parâmetro Ort, grupo ÁGUA/BD, D1. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[58] A FIG. 5N apresenta cinética para parâmetro Ort, grupo ÁGUA/BD, D14. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[59] A FIG. 5O apresenta cinética para parâmetro Hex, grupo ÁGUA/BD, D1. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[60] A FIG. 5P apresenta cinética para parâmetro Hex, grupo ÁGUA/BD, D14. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[61] A FIG. 5Q apresenta cinética para parâmetro CT, grupo ÁGUA/BD, D1. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[62] A FIG. 5R apresenta cinética para parâmetro CT, grupo ÁGUA/BD, D14. O valor $x = 0h$ representa o estado

inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[63] A FIG. 5S apresenta cinética para parâmetro Ort, grupo BASE/BD, D1. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[64] A FIG. 5T apresenta cinética para parâmetro Ort, grupo BASE/BD, D14. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[65] A FIG. 5U apresenta cinética para parâmetro Hex, grupo BASE/BD, D1. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[66] A FIG. 5V apresenta cinética para parâmetro Hex, grupo BASE/BD, D14. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[67] A FIG. 5X apresenta cinética para parâmetro CT, grupo BASE/BD, D1. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[68] A FIG. 5Z apresenta cinética para parâmetro CT, grupo BASE/BD, D14. O valor $x = 0h$ representa o estado inicial da pele, os demais, após a aplicação do produto.

[69] A FIG. 6A apresenta valores de AUCk, comparativo entre cinéticas D1 e D14, grupo controle.

[70] A FIG. 6B apresenta valores de AUCk, comparativo entre cinéticas D1 e D14, grupo BASE.

[71] A FIG. 6C apresenta valores de AUCk, comparativo entre cinéticas D1 e D14, grupo ÁGUA/BD.

[72] A FIG. 6D apresenta valores de AUCk, comparativo entre cinéticas D1 e D14, grupo BASE/BD.

[73] A FIG. 7A apresenta valores de R_k , comparativo entre cinéticas dos produtos, parâmetro Ort.

[74] A FIG. 7B apresenta valores de R_k , comparativo entre cinéticas dos produtos, parâmetro Hex.

[75] A FIG. 7C apresenta valores de R_k , comparativo entre cinéticas dos produtos, parâmetro CT.

[76] A FIG. 8A apresenta resultados de imunocoloração realizado com involucrina, onde A e B correspondem a placebo e composição da presente invenção, respectivamente, no momento da aplicação e C e D correspondem a placebo e composição da presente invenção, respectivamente, após 48 horas. A FIG. 8B apresenta quantificação comparativa de resultados de imunocoloração realizado com involucrina, onde A e B correspondem a placebo e composição da presente invenção, respectivamente.

[77] A FIG. 9A apresenta resultados de imunocoloração realizado com filagrina, onde A e B correspondem a placebo e composição da presente invenção, respectivamente, no momento da aplicação e C e D correspondem a placebo e composição da presente invenção, respectivamente, após 48 horas.

[78] A FIG. 9B apresenta quantificação comparativa de resultados de imunocoloração realizado com filagrina, onde A e B correspondem a placebo e composição da presente invenção, respectivamente.

[79] A FIG. 10A apresenta resultados de imunocoloração realizado com integrina beta-1, onde A e B correspondem a placebo e composição da presente invenção, respectivamente, no momento da aplicação e C e D correspondem a placebo e composição da presente invenção, respectivamente, após 48 horas.

[80] A FIG. 10B apresenta quantificação comparativa de resultados de imunocoloração realizado com integrina beta-1, onde A e B correspondem a placebo e composição da presente invenção, respectivamente.

Descrição da Invenção

[81] Buscando atuar diretamente na reorganização da camada lipídica, desenvolveu-se uma composição cosmética que atua na parte mais externa da epiderme, o estrato

córneo, devolvendo seu bom funcionamento, por meio da reorganização estrutural dos lipídeos intercelulares em ortorrômica.

[82] De forma surpreendente, a partir do emprego de uma combinação específica de componentes conhecidos da técnica e que sabidamente atuam de maneira diversa da procurada, propõe-se uma composição cosmética que atua de maneira imediata em termos de hidratação, proporcionando sensorial agradável, e ainda solucionando o problema de causa da pele seca, agindo de maneira prolongada e evitando os efeitos colaterais conhecidos da técnica.

[83] Diversamente da técnica anterior, a composição de acordo com a presente invenção evita o emprego de compostos que, quando empregados de maneira livre na composição, possam ser mais suscetíveis à degradação, por exemplo, óleos vegetais, ceramidas, colesterol, entre outros. Assim, propõe-se uma alternativa àquelas composições da arte anterior, que buscam meramente apresentar identidade aos compostos naturalmente presentes nas camadas da pele.

[84] Assim, a presente invenção tem por objeto uma composição cosmética do tipo óleo em glicol compreendendo (a) ao menos um tensoativo não iônico de sacarose ou seus derivados, (b) ao menos um álcool graxo, (c) ao menos um glicol e (d) ao menos um ingrediente selecionado de aminoácido e/ou peptídeo.

[85] O tensoativo não iônico do tipo de sacarose é preferencialmente um éster, podendo ser um ou mais dentre estearato de sacarose, tristearato de sacarose, hexaerucato de sacarose e tribehenato de sacarose. De maneira particular, é um ou mais dentre estearato de sacarose e triestearato de sacarose, em quantidade de pelo menos 10% em peso, mais particularmente entre 10 e 20% em peso.

[86] Quando não indicado em contrário, os percentuais em peso indicados para certo ingrediente estão relacionados ao peso total da composição cosmética final.

[87] De maneira mais particular, a composição de acordo com a presente invenção contém como tensoativo uma mistura de estearato de sacarose e triestearato de sacarose, em proporção de 2:1.

[88] O álcool graxo é particularmente selecionado dentre aqueles que possuem cadeia carbônica de C10 a C22, sendo preferidos os alcoóis behênico e isocetílico, particularmente em mistura, em quantidade que pode variar de 10 a 20% em peso.

[89] O termo glicol, de acordo com o sentido aqui empregado, deve ser entendido de maneira ampla, incluindo compostos glicóis possuindo pelo menos duas hidroxilas, como butileno glicol ou propileno glicol ou preferencialmente possuindo pelo menos três hidroxilas, como 1,2,3-propanotriol. A quantidade de glicol varia particularmente entre 40 e 65% em peso, mais particularmente entre 50 e 60% em peso.

[90] O aminoácido preferido de acordo com a presente invenção é selecionado dentre arginina, seus sais, ésteres e outros derivados. Em uma realização particular, pode ser utilizado um éster de arginina como estearato ou, ainda, um ácido graxo pode ser incluído na composição com a finalidade de esterificar arginina. A esterificação da arginina leva a uma maior absorção, assim como uma melhoria da função deste aminoácido. O ácido graxo preferido para esta realização particular é o ácido esteárico, que formará o estearato de arginina dentro da própria composição cosmética. A quantidade de ácido graxo deve ser ajustada para ser o suficiente para esterificar a quantidade de aminoácido empregada na composição de acordo com a presente

invenção. Isso porque a presença de ácido graxo livre não é responsável pelos efeitos da composição, uma vez que a presença de ácido graxo livre poderia proporcionar resultados indesejados.

[91] O peptídeo pode ser o tripeptídeo-3 (um peptídeo sintético contendo glicina, serina e valina), que pode ser utilizado na forma de uma pré-mistura com água e butileno glicol, tal como comercializado como Atpeptide, pela empresa ISP - International Specialty Products.

[92] Em realização particular, a composição cosmética contém 5 a 30% em peso do ingrediente (d), sendo particularmente preferida uma mistura de cerca de 2% de arginina e cerca de 5% de Atpeptide.

[93] A composição cosmética de acordo com a invenção pode ser utilizada tanto diretamente na pele quanto como um aditivo na preparação de produtos cosméticos. Neste caso, a composição de acordo com a invenção atua tanto (a) como ativo cosmético reparador da organização da fase lipídica para promover hidratação, melhora na renovação e energização celular (gradiente de cálcio) quanto (b) como o próprio sistema emulsionante. E mesmo sendo empregada como emulsionante, a composição de acordo com a invenção não diminui significativamente sua atuação como reparadora.

[94] Assim, outros objetos da presente invenção são o uso da composição cosmética como um aditivo que propicia, simultaneamente, os efeitos ativos anteriormente discutidos e que atua como sistema emulsionante, na preparação de produtos cosméticos, bem como os próprios produtos cosméticos contendo tal composição. Estes são preparados com excipientes compatíveis cosmeticamente para obtenção de um produto cosmético, tal como cremes, pomadas, pastas, emulsões, géis, sabonete em barra ou líquido,

seruns, formas cosméticas combinadas ou outras conhecidas da técnica.

[95] A quantidade de composição de acordo com a presente invenção a ser utilizada como aditivo em produtos cosméticos pode variar de 1 a 30% em peso, sendo particularmente preferido cerca de 5% em peso.

[96] A preparação da composição de acordo com a invenção leva em conta dois critérios: aproximar-se ao máximo do ponto de transição vítrea da barreira lipoprotéica e aproximar-se da configuração da mesma em termos de estrutura de cristal.

[97] Neste sentido, a composição cosmética de acordo com a presente invenção está na forma de óleo-em-glicol, o que permite redução na temperatura de transição vítrea, ficando mais próxima à da barreira, em comparação com composições cosméticas mais tradicionais, por exemplo, óleo-em-água ou água-em-óleo.

[98] Esta característica surpreendentemente permite tanto o rearranjo no gradiente da perda de água transepidérmica em várias camadas da epiderme, o que resulta em aumento da hidratação por meio de reparação da barreira lipoproteica, quanto um rearranjo no gradiente de cálcio, em especial na interface com a junção da camada córnea. Esse resultado permite supor, sem que se esteja ligado à teoria, que há aumento simultâneo da renovação celular e, conseqüentemente, um aumento de energia celular.

[99] Adicionalmente, o emprego de compostos com cadeias graxas ramificadas de número de carbonos semelhantes ao da barreira lipoproteica, também auxilia na redução do ponto de transição vítrea da composição, efeito este inesperado.

[100] Como resultado, a partir da aproximação entre os pontos de transição vítrea da composição cosmética

da presente invenção e do substrato, verificou-se uma atuação de biosensor, ou seja, que permite uma interação com a barreira, sem agressões, mas com reparação da organização estrutural em ortorrômbica.

[101] Logo, permitiu-se que as principais interações bioquímicas e processos energéticos da pele se processem de forma harmoniosa, o que não acontece com umectantes tradicionais, pois estes além de aumentar o ponto de transição vítrea do sistema, causam oclusão e desarranjo em longo prazo. Ainda, umectantes tradicionais podem hidratar de maneira imediata, entretanto, devido às diferenças de polaridade com a barreira e do ponto de transição vítrea, promovendo um desarranjo da organização graxa e conseqüentemente permitindo a perda de energia celular, promovendo redução da velocidade da renovação celular.

[102] O mesmo acontece com sistemas que facilitam a permeação de forma a desestruturar organização original da barreira e os que estão muito abaixo do ponto de transição vítrea da mesma. Estes também contribuem para aumento do gradiente de perda de água, desidratando a pele. Num primeiro momento até auxiliam na renovação celular, porém após o desarranjo constante da barreira, o processo se reverte.

[103] Esses inconvenientes são evitados com o uso da composição cosmética de acordo com a presente invenção, pois a reorganiza a barreira, promovendo efeito em longo prazo, ou seja, mesmo interrompendo o uso e sem deixar a pele com aspecto oleoso.

[104] Assim, outros objetos da presente invenção são o uso da composição cosmética na restauração da barreira lipídica em ortorrômbica e um método para reparação da barreira lipídica em ortorrômbica que consiste

em aplicar a composição da invenção na pele necessitada, diretamente ou veiculada em um produto cosmético.

[105] Os exemplos a seguir servem para ilustrar aspectos da presente invenção sem possuir, porém, qualquer caráter limitativo.

Exemplos

Exemplo 1 - Composição de acordo com a presente invenção

[106] A tabela a seguir apresenta uma versão de composição de acordo com a presente invenção. Referida composição foi preparada a partir da mistura dos ingredientes nas quantidades indicadas, mantendo-se a adição de fases descrita na tabela.

Tabela 1. Composição de acordo com a presente invenção

Ingrediente	Nome Comercial	% em peso
Fase A		
Estearato de sacarose	Surfhope 1816	10
Triestearato de sacarose	Surfhope 1803	5
Álcool isocetílico	Ceraphyl ICA	8
Álcool Behênico	Lanette 22	11
Ácido Esteárico (*)	Ácido Esteárico	4(*)
Fase B		
Glicerina	Glicerina	20
Arginina	L-Arginine	2
Fase C		
Glicerina	Glicerina	35
Água/Butileno	Atpeptide	5
Glicol/Tripeptide-3		

[107] (*) A quantidade de ácido esteárico é suficiente para esterificar o ingrediente arginina, formando estearato de arginina.

Exemplo 2 - Preparação de Produtos Cosméticos contendo a composição do exemplo 1

[108] A tabela a seguir apresenta dois diferentes produtos cosméticos, solução e creme, contendo a versão de composição de acordo com o exemplo 1.

	AMOSTRA A	AMOSTRA B	AMOSTRA C
	Base Creme	Solução com composição do Exemplo 1	Base Creme com composição do Exemplo 1
Ingrediente			
Água	85,19	93,84	80,19
Optiphen	1,00	1,00	1,00
Composição do Exemplo 1	0,00	5,00	5,00
Edta	0,05	0,00	0,05
Monoestearato de glicerila	2,50	0,00	2,50
Álcool Cetoestearílico	2,50	0,00	2,50
Dimeticona 200-350	1,00	0,00	1,00
Óleo Mineral	2,00	0,00	2,00
Trietanolamina (*)	0,60	0,00	0,60
Ácido esteárico (*)	3	0	3
Goma Xantana	0,16	0,16	0,16
Glicerina	2,00	0,00	2,00

[109] (*)incluído em quantidade suficiente para formar um agente emulsificante interfásico, estearato de trietanolamina, por uma reação ácido-base ocorrida *in situ* entre o ácido esteárico e a trietanolamina, não restando ácido esteárico livre na composição.

Exemplo 3 - Teste de Eficácia

[110] Com o objetivo de avaliar *in vivo* o comportamento organizacional da barreira lipídica do estrato córneo, perante a ação de diferentes produtos cosméticos com e sem a inclusão de uma composição de acordo com a presente invenção, utilizou-se a técnica FTIR-ATR (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy using Attenuated Total Reflectance*) associada à difração de raios-X. Esta técnica tem sido aplicada para avaliar a organização dos lipídeos nas camadas lamelares do estrato córneo, utilizando sistemas *in vitro*.

Amostras

[111] Foram utilizadas amostras preparadas conforme tabela 1 do exemplo 2:

Amostra A - Base Creme comparativa.

Amostra B - Solução aquosa com 5% de uma composição de acordo com a presente invenção.

Amostra C - Base Creme com 5% de uma composição de acordo com a presente invenção.

Seleção de Voluntários

[112] Foram selecionadas 60 mulheres de acordo com os critérios de inclusão a seguir: faixa etária entre 32 e 53 anos, sexo feminino, fototipo entre II e VI (classificação Fitzpatrick) e pele seca e íntegra na região de estudo.

[113] Além disso, os voluntários não possuíam características ou utilizavam substâncias que pudessem comprometer os resultados do estudo.

Preparo do painel

[114] As voluntárias participantes foram instruídas a suspender o uso de qualquer produto de uso tópico nos braços 48 horas antes do início do estudo.

[115] No dia do estudo as voluntárias foram

pré-climatizadas por 20 minutos no ambiente do estudo, controlado a $\pm 2^{\circ}\text{C}$ e $55 \pm 5\%$ de umidade relativa do ar.

Grupos de estudo

[116] As voluntárias foram aleatoriamente divididas em 4 grupos de estudo com 15 participantes cada, sendo 1 designado como controle, sem aplicação de quaisquer produtos cosméticos ao longo do período do estudo.

	Identificação	Produto Aplicado
1	Controle	Nenhum
2	Base	Amostra A
3	Água/BD (*)	Amostra B
4	Base/BD (*)	Amostra C

[117] (*) "BD" refere-se a um código interno para referenciar a composição de acordo com a presente invenção.

Procedimento de Realização Do Estudo

[118] O estudo foi realizado considerando três dias de medições: D1, D14 e D21.

[119] No primeiro dia (D1) foi obtido o espectro basal da pele, t_0 , aplicando-se em seguida o produto, segundo o grupo de estudo. Na sequência, foram obtidos novos espectros, 2, 4, 6 e 24 horas após a aplicação única do produto (cinética). As voluntárias foram então instruídas a utilizar os produtos por 14 dias.

[120] Após 14 dias de uso do produto (D14), foi obtido novo espectro basal da pele, 24h após a última aplicação do produto. Na sequência, o produto foi aplicado novamente e novos espectros da pele foram obtidos após 2, 4, 6 e 24 horas da aplicação única. Os produtos em uso foram recolhidos e as voluntárias foram instruídas a não aplicar nenhum cosmético nos antebraços por mais 7 dias.

[121] Após 7 dias da última aplicação do produto (D21, período de washout) foi obtido novo espectro

basal da pele.

Equipamento

[122] Os espectros foram obtidos através do equipamento FTIR Equinox 55 - Bruker, com célula de ATR PIKE Technologies 6571 com cristal de ZnSe, utilizando o Software Opus NT - Version 3.

[123] Os espectros da pele foram obtidos posicionando-se o local demarcado na pele do antebraço volar da voluntária (sítio) sobre a célula de ATR (Attenuated total reflectance - Refletância total atenuada).

[124] Foram obtidas leituras na região de 400 a 4000 cm^{-1} do infravermelho médio, em configuração de FTIR (Fourrier Transform Infrared, Infravermelho com transformada de Fourier), com acumulação de 20 varreduras e

[125] resolução espectral de 2 cm^{-1} .

Sítios de Aplicação

[126] Em um antebraço volar de cada voluntária foi demarcada uma área denominada sítio, medindo 2,5 x 4,0 cm, na posição média entre o pulso e o cotovelo.

Aplicação da amostra

[127] Nos dias D1 e D14, 20,0 μL do produto foram aplicados no sítio com auxílio de uma micropipeta, massageando-o pela área do sítio até completa absorção, utilizando uma dedeira descartável.

Condições climáticas

[128] Antes do início das medições as voluntárias foram climatizadas durante 20 minutos no ambiente mantido a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e $55 \pm 5\%$ de umidade relativa do ar.

Análise e interpretação dos dados

Softwares

[129] Software de controle do equipamento:

Opus NT® - Version 3 (Bruker, EUA, 2005).

[130] Análise dos espectros: Origin Pro 8 SRO (Origin Lab Corp, USA, 2007).

[131] Análise Estatística: GraphPad™ Prism® 4.03 (Graph Pad Software Inc, USA, 2007).

Análise e interpretação

[132] A partir dos espectros brutos calculou-se as derivadas de segunda ordem com alisamento de 5 pontos do tipo FFT (*Fast Fourier Transform*). Foram então obtidas as áreas referentes às bandas de absorção em 1453, 1465 e 1537 cm^{-1} .

[133] O valor de área obtido para absorção em 1537 cm^{-1} refere-se à amida II e foi utilizada como referência interna para normalização das áreas das absorções de interesse, em 1453 e 1465 cm^{-1} .

[134] No empacotamento hexagonal, os grupos metileno das cadeias lipídicas estão simetricamente distanciados, de forma que a deformação angular simétrica no plano (δsCH_2) gera uma única banda de absorção em aproximadamente 1465 cm^{-1} .

[135] Já no caso do empacotamento ortorrômico, a assimetria no distanciamento lateral das cadeias lipídicas gera um acoplamento na banda (δsCH_2), resultando em um dublete, com absorções a 1453 cm^{-1} e 1465 cm^{-1} .

[136] Como na estrutura lamelar cristalina no estrato córneo há a coexistência dos empacotamentos hexagonais e ortorrômicos dos lipídeos, observam-se no espectro duas bandas de absorção. A estrutura ortorrômica é unicamente responsável pela absorção em 1453 cm^{-1} , que aparece como um ombro sobre a banda em 1465 cm^{-1} , mais intensa por ser constituída das absorções da própria estrutura ortorrômica (dublete) e da hexagonal.

[137] Logo, a intensidade da absorção em 1453 cm⁻¹ pode ser utilizada para o acompanhamento da fração da fase ortorrômbica na estrutura cristalina, Ort. Quanto maior a absorção, maior a fração deste tipo de empacotamento na estrutura cristalina ($\text{Ort} = \text{I}_{1453} / \text{I}_{1537}$).

[138] Considerando a simetria no dublete do empacotamento do tipo ortorrômbico, a diferença de intensidade entre as bandas em 1465 cm⁻¹ (Hex+Ort) e 1453 cm⁻¹ (Ort) pode ser utilizada para avaliação do empacotamento hexagonal individualmente, Hex ($\text{Hex} = \text{I}_{1465} / \text{I}_{1537} - \text{I}_{1453} / \text{I}_{1537}$).

[139] A cristalinidade total da estrutura lamelar, CT, pode ser acompanhada em função da intensidade das absorções das estruturas hexagonal e ortorrômbica, já que o aumento da fase lamelar líquida causa um alargamento das bandas e redução das intensidades de absorção ($\text{CT} = \text{Hex} + \text{Ort}$).

[140] Os resultados do estudo compreendem dois blocos de informação. O primeiro bloco refere-se à modificação na cristalinidade das camadas lamelares do extrato córneo, promovida pelo tratamento e avaliada sempre 24 horas depois da última aplicação do produto na pele, quando for o caso. Estes resultados são referentes à eficácia de maior duração do tratamento.

[141] O segundo bloco avalia o efeito imediato promovido pelo produto num intervalo de tempo de até 24 horas após a aplicação, cuja cinética (2, 6 e 24 horas) foi avaliada no primeiro dia de estudo (primeiro contato da pele com o produto) e novamente após 14 dias de uso continuado do produto.

[142] Este procedimento visa obter informações a respeito de como o uso continuado do produto interfere na eficácia imediata após a aplicação do produto

sobre a pele.

Avaliação da homogeneidade inicial dos grupos de estudo

[143] Os valores basais médios obtidos para os parâmetros Ort, Hex e CT, para cada grupo de estudo, ilustrados na figuras 1A,1B e 1C, foram comparados entre si para determinar se os grupos de estudos partiram de condições iniciais igualitárias. Para tanto, foi utilizado o método da análise de variância de fator único, com pós-teste de Tukey, considerando um intervalo de confiança de 95%: $FD1, t0, P$ vs. $FD1, t0, P1$ $F = (Ort, Hex, CT; P, P1) =$ grupos de estudo diferentes, dentre CONTROLE, BASE, ÁGUA/BD, BASE/BD).

[144] Os resultados da avaliação estatística demonstram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios dos parâmetros avaliados para os grupos de estudo.

[145] Este resultado indicou que o estudo foi iniciado com condições igualitárias entre os grupos de estudo.

[146] Avaliação das alterações dos parâmetros ao longo do estudo em $t0$.

[147] Os valores médios obtidos para os parâmetros Ort, Hex e CT ao longo do estudo estão ilustrados nas figuras 2A-2L.

[148] Para a avaliação estatística foi utilizado o método da análise de variância de fator único, dados repetidos, com pós-teste de Tukey, considerando um intervalo de confiança de 95%: $FD1, t0, P$ vs. $FD1, t0, P$ $F = (Ort, Hex, CT; i, j = 1, 14, 21, i \neq j; P = \text{grupo de estudo})$.

[149] De acordo com os resultados obtidos, o para os grupos CONTROLE e BASE, não houve modificações significativas para os parâmetros Ort, Hex e CT durante o período de estudo. Este resultado indicou que as variações

naturais nas frações cristalinas presentes nas camadas lamelares do estrato córneo não foram significativas e que o uso de Base Creme também não promoveu alterações significativas.

[150] Já nos grupos tratados com a composição de acordo com a presente invenção em concentração de 5% em peso em relação ao peso total da composição, disperso em água (grupo ÁGUA/BD) ou na base creme (grupo BASE/BD), houve aumentos significativos nos valores médios dos parâmetros Ort, Hex e CT após 14 dias de uso (D14 em relação a D1).

[151] Após o período de 7 dias de washout (D21, uso interrompido), mesmo os valores dos parâmetros tendo diminuído, estes ainda permaneceram significativamente superiores aos basais anteriores ao tratamento (D1).

[152] Estes resultados indicaram que o tratamento com a composição de acordo com a presente invenção, dispersa em água ou na base cosmética, foi capaz de aumentar a fração da fase cristalina com empacotamento ortorrômbico em relação ao estado inicial. O mesmo efeito foi observado em relação à fase hexagonal e em relação à cristalinidade total, indicando uma redução da fase lamelar líquida.

Comparativo entre os grupos de estudo a cada etapa do estudo em t0

[153] O comparativo entre os valores basais médios obtidos para cada parâmetro, grupo e etapa do estudo (14 dias de tratamento, D 14, e 7 dias de washout, D21) foi realizado utilizando as razões entre os parâmetros nos tempos D14 ou D21 e o inicial, D1. Os valores calculados estão ilustrados nas figuras 3A-3F. A análise estatística foi realizada utilizando o método da análise de variância

de fator único, com pós-teste de Tukey, considerando um intervalo de confiança de 95% ($FD1, t0 / FD1, t0$) P vs. ($FD1, t0 / FD1, t0$) P 1 $F = (Ort, Hex, CT; i = 14, 21; P, P1 =$ diferentes grupos de estudo).

[154] De acordo com os resultados obtidos, após os 14 dias da etapa de uso dos produtos, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo BASE e o grupo CONTROLE, considerando os três parâmetros avaliados, Ort, Hex e CT. Este resultado indicou que a Base Creme não causou alteração significativa na estrutura cristalina da fase lamelar do estrato córneo da pele das voluntárias tratadas. O mesmo resultado foi observado após o período de sete dias de suspensão do uso.

[155] Já no caso dos grupos de voluntárias tratadas com a composição de acordo com a presente invenção, em concentração de 5% em peso em água, Grupo ÁGUA/BD, ou incorporado em concentração de 5% em peso na Base creme, grupo BASE/BD, após 14 dias de tratamento, houve um aumento significativo nos valores médios relativos dos parâmetros Ort, Hex e CT, tanto em relação ao grupo CONTROLE, quanto ao grupo BASE.

[156] Este resultado indicou que estes produtos foram eficazes no aumento da cristalinidade da fase lamelar do extrato córneo, considerando as estruturas ortorrômbica e hexagonal.

[157] Após os sete dias de suspensão dos tratamentos, os resultados para os grupos ÁGUA/BD e BASE/BD ainda se mantiveram significativamente superiores em relação aos grupos CONTROLE e BASE, indicando um efeito duradouro durante o período considerado.

[158] Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ÁGUA/BD e BASE/BD considerando os valores obtidos para os parâmetros Ort, Hex

ou CT após os 14 dias de tratamento (D14) ou os 7 dias de suspensão do uso (D21).

Comparativo global entre os grupos de estudo em t0

[159] O comparativo global entre grupos de estudo, para cada parâmetro, foi realizado considerando os resultados obtidos em t0 ao longo de todas as etapas do estudo, ou seja, D1, D14 e D21.

[160] Para tanto, considerando as curvas de valores dos parâmetros ao longo do estudo (y: Ft0; x: Di) (F= Ort, Hex, CT; i = 1, 14 ou 21), foi calculado para cada voluntária o parâmetro área sobre a curva, AUCF,t0, utilizado no comparativo estatístico entre os grupos de estudo. $AUC_{t0} = 14[(FD_{14}, t0 + FD_1, t0)/2] + 7[(FD_{21}, t0 + FD_{14}, t0)]/2 - 21(FD_1, t0)$.

[161] Os valores calculados de AUC F, t0 estão ilustrados nas figuras 4A -4C. A análise estatística foi realizada utilizando o método da análise de variância de fator único, com pós-teste de Tukey, considerando um intervalo de confiança de 95%: AUCF,t0, P vs. AUCF,t0, P 1(F - Ort, Hex, CT; P, P1= diferentes grupos de estudo).

[162] De acordo com os resultados obtidos, para os parâmetros Ort, Hex ou CT, não houve diferença estatisticamente significativa entre os resultados globais dos grupos CONTROLE e BASE, indicando, novamente, que o tratamento com a Base Creme não promoveu alterações significativas nas frações cristalinas das camadas lamelares do estrato córneo.

[163] Entretanto, os grupos tratados com a composição de acordo com a presente invenção, em quantidade de 5% em peso em água, grupo ÁGUA/BD, ou 5% em peso na Base Creme, grupo BASE/BD, apresentam efeitos cumulativos ao longo do tratamento, incluindo o período de suspensão do uso, significativamente superiores aos grupos CONTROLE e

BASE, para os três parâmetros.

[164] Este resultado indicou que o ativo proporcionou um efeito significativo de aumento nas frações das estruturas cristalinas ortorrômbica e hexagonal.

[165] Não houve diferença estatisticamente significativa entre os resultados alcançados para os grupos ÁGUA/BD e BASE/BD, considerando os três parâmetros avaliados.

Avaliação das cinéticas de alterações dos parâmetros por grupo e etapa do estudo

[166] Os dados obtidos para cada parâmetro, 2, 6 e 24 horas após a aplicação dos produtos, em relação ao basal, t_0 , para as etapas do estudo D1 e D14, estão ilustrados nas figuras 5A-5Z.

[167] As avaliações estatísticas das cinéticas foram realizadas utilizando-se o método da análise de variância de fator único, com pós-teste de Tukey, considerando um intervalo de confiança de 95%: F_{Di, t_j} vs. F_{Di, t_k} ($F = \text{Ort, Hex, CT}$; $i = \text{D14, D21}$; $j \neq k$, $j, k = 0, 2, 6, 24\text{h}$). De acordo com resultados obtidos, para o grupo CONTROLE, não foram observadas variações significativas nos valores médios dos parâmetros Ort, Hex e CT, no primeiro dia do estudo ou após o período de 14 dias, em função do tempo de avaliação (0, 2, 6 e 24h).

[168] No caso do grupo tratado com a base creme (BASE), no primeiro dia de estudo, em que houve o primeiro contato das voluntárias com o produto, não foram observadas variações significativas nos valores médios dos parâmetros Ort, Hex e CT, nos tempos de avaliação após aplicação do produto (2, 6 e 24h) em relação aos valores iniciais médios da pele (0h ou t_0). Este resultado, referente à cinética após o primeiro contato com o produto, indicou que o produto não causou alteração significativa

nas frações das fases cristalinas das camadas lamelares do estrato córneo.

[169] Após 14 dias de uso continuado da Base Creme, feito o estudo da cinética, não foram evidenciadas alterações significativas nos parâmetros iniciais da pele (t_0 , 24 horas depois da última aplicação da Base Creme), 2, 6, ou 24 horas após nova aplicação do produto. Este resultado indicou que o uso continuado do produto Base Creme por 14 dias não modificou a forma com que a pele reagiu ao contato com o produto, em termos de alterações nas frações cristalinas.

[170] Para o grupo ÁGUA/BD foi observado que, na cinética do primeiro dia do estudo, houve um aumento significativo nos valores médios iniciais dos parâmetros Ort, Hex e CT, 2 horas após a aplicação do produto. Após 6 horas da aplicação houve uma diminuição nos valores médios dos parâmetros em relação ao tempo anterior (2h), porém estes ainda mantiveram-se significativamente superiores ao inicial. Após 24 horas da aplicação, houve uma nova redução dos valores médios dos parâmetros, não havendo diferença estatística em relação aos respectivos iniciais, indicando o retorno da pele à condição inicial antes da aplicação do produto. Este resultado indicou que, logo no primeiro contato com o produto, houve uma alteração significativa da pele, com aumento na cristalinidade total e nas frações das fases cristalinas ortorrômbica e hexagonal. Porém, após 24 horas, as condições iniciais da pele foram restabelecidas.

[171] Após 14 dias de uso continuado da composição de acordo com a presente invenção em 5% em peso em água, grupo ÁGUA/BD, feito o estudo da cinética, foi observado que 2 horas após a aplicação do produto houve um aumento significativo dos parâmetros Ort, Hex e CT em relação ao inicial da pele, medido 24 horas depois da

última aplicação do período de uso de 14 dias (os valores médios dos parâmetros em D14, t0 foram significativamente superiores aos obtidos em D1,t0). Após 6h da aplicação os valores continuaram significativamente superiores aos iniciais e, após 24h da aplicação, mesmo havendo redução dos valores médios, estes ainda permaneceram significativamente superiores aos iniciais respectivos.

[172] Este resultado indicou que o uso continuado do produto causou não só uma alteração na condição basal da pele, como visto anteriormente, mas também prolongou os efeitos imediatos da aplicação do produto, num intervalo de 24h.

[173] Para o grupo BASE/BD foi observado que, na cinética do primeiro dia do estudo, houve um aumento significativo nos valores médios iniciais dos parâmetros Ort, Hex e CT, 2 horas após a aplicação do produto. Após 6 horas da aplicação houve uma diminuição nos valores médios dos parâmetros, porém estes ainda mantiveram-se significativamente superiores ao inicial. Após 24 horas da aplicação, houve uma nova redução dos valores médios dos parâmetros, porém os valores médios mantiveram-se significativamente superiores aos iniciais. Este resultado indicou que logo no primeiro contato com o produto houve uma alteração significativa da pele, com aumento na cristalinidade total e nas frações das fases cristalinas ortorrômicas e hexagonais, sendo o efeito significativo até 24 horas depois da aplicação.

[174] Após 14 dias de uso continuado da composição de acordo com a presente invenção em quantidade de 5% em peso na Base Creme, grupo BASE/BD, refeito o estudo da cinética, foi observado que 2 horas após a aplicação do produto houve um aumento significativo dos parâmetros Ort, Hex e CT em relação ao inicial da pele,

medido 24 horas depois da última aplicação do período de uso de 14 dias (os valores médios dos parâmetros em D14, t0 foram significativamente superiores aos obtidos em D1, 0). Após 6h da aplicação os valores continuaram significativamente superiores aos iniciais e, após 24h da aplicação, mesmo havendo redução dos valores médios, estes ainda permaneceram significativamente superiores aos iniciais respectivos.

[175] Este resultado indicou que o uso continuado do produto causou não só uma alteração na condição basal da pele, como visto anteriormente, mas também prolongou os efeitos imediatos da aplicação do produto, num intervalo de 24h.

Comparativo entre as cinéticas no primeiro dia de estudo e após 14 dias de uso continuado dos produtos

[176] O comparativo entre as curvas cinéticas obtidas no primeiro dia de estudo, referentes ao primeiro contato da pele com o produto, e após 14 dias de uso continuado, foi estabelecido calculando-se o parâmetro área sobre as curvas de cinética, $AUC_{k\ F, Di, P} = 2[(F_{Di, t2, P} - F_{Di, t0, P})/2] + 18(F_{Di, t24, P} - F_{Di, t6, P})/2 - 24 - F_{Di, t0, P}$) onde: F = Ort, Hex, CT; i = 1, 14 dias; P = grupo de estudo).

[177] Os valores calculados para o parâmetro AUC_k estão ilustrados nas figuras 6A a 6D, indicando o comportamento médio do produto durante a avaliação "imediata" pós aplicação do produto, num intervalo de até 24 horas.

[178] A avaliação estatística foi realizada utilizando o método do teste t-Student, pareado (por voluntária), bimodal, considerando um intervalo de confiança de 95%, aplicado a AUC_k F, D14 ,P vs. AUC_k F, D1 ,P.

[179] De acordo com os resultados da análise estatística, para os grupos CONTROLE e BASE não houve diferenças significativas entre as cinéticas obtidas em D1 e D14, indicando que não houve alterações naturais da pele ou causadas pela aplicação da Base Creme, em termos das frações cristalinas das camadas lamelares do estrato córneo estudadas.

[180] No caso dos grupos tratados com a composição de acordo com a presente invenção em quantidade de 5% em peso em água, grupo ÁGUA/BD, ou 5% em peso na Base Creme, grupo BASE, as curvas cinéticas obtidas após 14 dias de uso continuado dos produtos obtiveram valores médios significativamente superiores às respectivas cinéticas obtidas no primeiro dia do estado (primeiro contato com o produto). Estes resultados indicaram que, com o uso continuado dos produtos, houve uma modificação cumulativa das propriedades da pele, de forma que a reação imediata ao produto, ao longo de 24 horas após a aplicação, foi intensificada.

Comparativo global entre os efeitos imediatos, ou cinéticas pós aplicação dos produtos, considerando 14 dias de uso continuado.

[181] O comparativo entre os grupos de estudo, considerando as modificações nos efeitos imediatos dos produtos, ou curvas cinéticas, após 14 dias de aplicação foi estabelecido calculando-se, para cada grupo de estudo e parâmetro, as razões $R_k = \text{AUC}_{k, F, D14, P} / \text{AUC}_{k, F, D1, P}$ (onde F - Ort, Hex, CT; P = grupo de estudo).

[182] Os valores calculados estão ilustrados nas figuras 7A-7C.

[183] O comparativo estatístico foi realizado utilizando-se o método da análise de variância de fator único, com pós-teste de Tukey, considerando um intervalo de

confiança de 95%, aplicado a R_kF, P vs. R_kF, P_1 (onde F - Ort, Hex, CT; P, P_1 = grupos de estudos distintos).

[184] De acordo com os resultados obtidos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os resultados alcançados nos grupos CONTROLE e BASE.

[185] Já nos grupos ÁGUA/BD e BASE/BD não houve diferença estatisticamente significativa, indicando que a composição de acordo com a presente invenção, quando veiculado em uma base creme mantém as mesmas propriedades do material em água.

Conclusão sobre os Resultados dos Testes acima Descritos

[186] Os estudos descritos acima avaliaram os graus de modificação nas frações das estruturas cristalinas do tipo ortorrômbica e hexagonal, bem como a cristalinidade total da camada lamelar, particularmente em função do tratamento com a composição de acordo com a presente invenção, obtendo-se resultados resumidos a seguir.

[187] Para o grupo CONTROLE, que não utilizou nenhum produto, não foram observadas modificações significativas nas frações nas fases cristalinas ortorrômbica e hexagonal, ou mesmo na cristalinidade total, em nenhuma das etapas do estudo.

[188] No caso do grupo de voluntárias tratadas com a Base Creme (Amostra A), também não foram observadas alterações significativas nos parâmetros de cristalinidade nas primeiras 24 horas após o primeiro contato com o produto. Mesmo após 14 dias de uso continuado da Base Creme, não foram observadas alterações significativas na pele, avaliada 24 horas após a última aplicação. Quando a cinética foi refeita após o período de uso continuado, também não foram observadas modificações significativas da pele, indicando que não houve condicionamento da pele. Nas medições realizadas após 7

dias de suspensão do uso da Base Creme (washout), também não foram evidenciadas alterações significativas nos parâmetros de cristalinidade.

[189] No caso dos grupos tratados com os produtos contendo a composição de acordo com a presente invenção em quantidade de 5% em peso em água (Amostra B) ou na Base Creme (Amostra C), houve aumento médio significativo nas frações das fases cristalinas ortorrômbica e hexagonal em relação ao estado inicial, nas primeiras 2 e 6 horas após o primeiro contato com os produtos (sendo o pico em 2 horas). Após 24 horas, a pele retornou à condição inicial.

[190] Depois de 14 dias de uso continuado dos produtos contendo a composição de acordo com a presente invenção, na reavaliação da pele das voluntárias, 24 horas depois da última aplicação, foi observado um aumento médio significativo nas frações ortorrômbica e hexagonal. Mesmo após o período de suspensão do uso dos produtos por 7 dias, os valores médios relativos das frações ortorrômbica e hexagonal continuaram significativamente superiores aos valores médios basais iniciais, mensurados no primeiro dia do estudo.

[191] Este resultado indicou que o uso continuado de produtos contendo a composição de acordo com a presente invenção proporciona um efeito de aumento da cristalinidade da pele de longa duração.

[192] Na reavaliação da cinética do efeito imediato dos produtos contendo a composição de acordo com a presente invenção, avaliada depois do período de 14 dias de uso continuado, foi observado que os aumentos nas frações cristalinas ortorrômbicas e hexagonais, 2, 6 e 24 horas após a reaplicação, superaram significativamente aqueles observados no primeiro contato com o produto (cinética

realizada no primeiro dia do estudo). Além disto, os valores após 24 horas permaneceram significativamente superiores aos basais.

[193] Este resultado indica que o uso continuado destes produtos, contendo a composição de acordo com a presente invenção, não só altera as propriedades da pele, aumentando as frações cristalinas, como também torna o efeito imediato, avaliado até 24 horas depois da aplicação, mais intenso. Ou seja, houve um aumento progressivo da cristalinidade da pele em função do uso e uma intensificação da resposta imediata alcançadas logo após a aplicação do produto (até 24 horas).

[194] Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos tratados com a composição de acordo com a presente invenção, em quantidade de 5% em peso em água (Amostra B) ou na Base Creme (Amostra C), indicando que não houve influência significativa do veículo sobre os resultados alcançados. De forma geral, o aumento da cristalinidade total, oriunda do aumento das frações ortorrômbica e hexagonal, implica na melhoria da função de barreira do estrato córneo, favorecendo a retenção da umidade natural diminuindo a permeabilidade do estrato córneo.

[195] A estrutura ortorrômbica, de empacotamento mais denso e, portanto, a mais importante para a função barreira, tem sua fração significativamente aumentada pela ação da composição de acordo com a presente invenção sobre a pele, aumentando o percentual de cristalinidade total da barreira lipoprotéica, proporcionando ao mesmo tempo melhora da hidratação, elasticidade, relevos cutâneos, renovação e energização celular (gradiente de cálcio).

Ensaio De Impacto Da Composição Da Invenção Aplicada Em

Biópsias De Pele Humana Normal

[196] Os testes foram realizados em amostras frescas de tecido (biópsias) de pele facial normal de mulheres de 60 anos (seis milímetros) tratadas com a composição da presente invenção versus placebo.

[197] O estudo comparou o impacto do tratamento na expressão de proteínas associadas à diferenciação ou estrutura e função da junção derme-epiderme.

[198] Aplicou-se 20 µl, duas vezes ao dia, de solução aquosa preparada com 5% da composição da invenção conforme exemplo 1 e água como placebo.

[199] Foram utilizados involucrina, filagrina e integrina beta-1, como marcadores. As quantificações foram realizadas com auxílio de software Image-Pro Analyzer, desenvolvido por Media Cybernetics, Inc.

[200] Involucrina e filagrina, também conhecidas como proteínas do envelope córneo, puderam ser utilizadas como eficientes marcadores, pois participam do processo de formação da barreira da pele.

[201] A FIG. 8A mostra resultados dos testes de imunocoloração realizados com involucrina, que atua no processo de diferenciação dos corneócitos. Neste teste, A e D correspondem às verificações da amostra que recebeu placebo no momento inicial e após 48 horas, respectivamente. B e C correspondem às verificações da amostra que recebeu a composição da invenção no momento inicial e após 48 horas, respectivamente.

[202] A análise qualitativa deste ensaio de imunocoloração mostra diferença significativa favorável à amostra tratada com a composição da presente invenção, especialmente após 48 horas.

[203] A FIG. 8B apresenta quantificação

comparativa deste mesmo teste, onde se verifica aumento de 42% de involucrina no momento inicial.

[204] A FIG. 9A mostra resultados dos testes de imunocoloração realizados com filagrina, que atua na formação do gel lamelar e pode indicar que a barreira passa a atuar de maneira independente, com efeito de longa duração. Neste teste, A e D correspondem às verificações da amostra que recebeu placebo no momento inicial e após 48 horas, respectivamente. B e C correspondem às verificações da amostra que recebeu a composição da invenção no momento inicial e após 48 horas, respectivamente.

[205] A análise qualitativa deste ensaio de imunocoloração mostra diferença significativa favorável à amostra tratada com a composição da presente invenção, especialmente no momento inicial.

[206] A FIG. 9B apresenta quantificação comparativa deste mesmo teste, onde se comprova aumento de 46% de filagrina no momento inicial.

[207] A FIG. 10A mostra resultados dos testes de imunocoloração realizados com integrina beta-1, que desempenha um papel importante na adesão e reconhecimento celular, em especial na reparação de tecido, formação de queratinócitos. Neste teste, A e D correspondem às verificações da amostra que recebeu placebo no momento inicial e após 48 horas, respectivamente. B e C correspondem às verificações da amostra que recebeu a composição da invenção no momento inicial e após 48 horas, respectivamente.

[208] A análise qualitativa deste ensaio de imunocoloração mostra diferença significativa favorável à amostra tratada com a composição da presente invenção.

[209] A FIG. 10B apresenta quantificação comparativa deste mesmo teste, onde se comprova aumento de

7% de integrina beta-1 no momento inicial.

[210] Além disso, nota-se que, após 48 horas, a expressão de involucrina e filagrina nas biópsias tratadas com a composição da invenção apresenta um claro aprimoramento comparado à pele tratada com placebo. Este aprimoramento dos marcadores de diferenciação indica um efeito benéfico em termos de barreira da pele, resultando em uma pele mais saudável.

[211] Da mesma maneira, observa-se um aumento na expressão de integrina beta-1, que auxilia no aprimoramento da comunicação derme-epiderme.

[212] Os resultados desses testes demonstram a eficácia da composição da presente invenção para uso como ingrediente ativo cosmético.

[213] Deve-se compreender que as realizações descritas acima são meramente ilustrativas e que outras realizações podem ocorrer para um técnico no assunto, para funções e resultados substancialmente equivalentes. Conseqüentemente, a presente invenção não deve ser considerada limitada às realizações descritas no presente.

[214] O homem da técnica saberá prontamente avaliar, por meio dos ensinamentos contidos no texto e nos exemplos apresentados, vantagens da invenção e propor variações e alternativas equivalentes de realização, sem fugir ao escopo da invenção, conforme definido nas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO COSMÉTICA REPARADORA DA BARREIRA CUTÂNEA, caracterizada pelo fato de ser do tipo óleo em glicol, capaz de reestruturar a barreira lipídica do estrato córneo para o padrão ortorrômico, que compreende (a) ao menos um tensoativo não iônico de sacarose ou seus derivados, (b) ao menos um álcool graxo, (c) ao menos um glicol e (d) ao menos um ingrediente selecionado de aminoácido e/ou peptídeo.

2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o tensoativo não iônico (a) é um éster de sacarose.

3. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o tensoativo não iônico (a) é um éster de sacarose.

4. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o tensoativo não iônico (a) é selecionado de estearato de sacarose, tristearato de sacarose, hexaerucato de sacarose e tribehenato de sacarose.

5. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o tensoativo não iônico (a) é uma mistura de estearato de sacarose e triestearato de sacarose em proporção de 2:1.

6. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que contém de 10 a 20% em peso de tensoativo não iônico (a) em relação ao peso total da composição.

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o álcool graxo (b) é selecionado dentre aqueles que possuem cadeia carbônica de C₁₀ a C₂₂.

8. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 7,

caracterizada pelo fato de que o álcool graxo (b) é selecionado dentre álcool behênico, álcool isocetílico, ou suas misturas.

9. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1, 7 ou 8, caracterizada pelo fato de que contém de 10 a 20% em peso de álcool graxo (b) em relação ao peso total da composição.

10. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o glicol (c) é selecionado de butileno glicol, propileno glicol, 1,2,3-propanotriol ou suas misturas.

11. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que contém de 40 e 65% em peso de glicol (c) em relação ao peso total da composição.

12. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o aminoácido (d) é selecionado dentre arginina, seus sais, ésteres e outros derivados.

13. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o peptídeo é tripeptídeo-3.

14. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o tripeptídeo-3 (d) está em pré-mistura com água e butileno glicol.

15. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1, 12, 13 ou 14, caracterizada pelo fato de que contém de 5 a 30% em peso do ingrediente (d) em relação ao peso total da composição.

16. COMPOSIÇÃO, de acordo com a uma das reivindicações 12 a 15, caracterizada pelo fato de que compreende uma mistura de cerca de 2% de arginina e cerca de 5% da pré-mistura de acordo com a reivindicação 14.

17. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a fonte de aminoácido (d) é

arginina esterificada.

18. USO DE COMPOSIÇÃO COSMÉTICA REPARADORA DA BARREIRA CUTÂNEA, de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de ser na reestruturação da barreira lipídica em ortorrômbica.

19. USO DE COMPOSIÇÃO COSMÉTICA REPARADORA DA BARREIRA CUTÂNEA, de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de ser na hidratação de longa duração da pele.

20. USO DE COMPOSIÇÃO COSMÉTICA REPARADORA DA BARREIRA CUTÂNEA, de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de ser como sistema emulsionante na preparação de produtos cosméticos.

21. PRODUTO COSMÉTICO caracterizado pelo fato de que compreende de 1 a 30% da composição cosmética de acordo com uma das reivindicações 1 a 17.

22. MÉTODO PARA REPARAÇÃO DA BARREIRA LIPÍDICA EM ORTORRÔMBICA caracterizado pelo fato de que consiste em aplicar uma composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 17, na pele necessitada, diretamente ou veiculada em um produto cosmético.

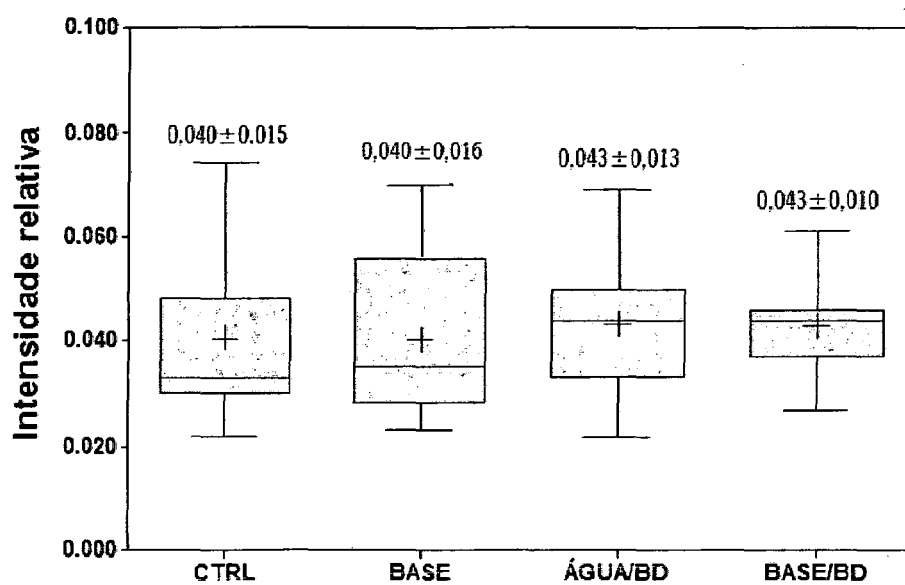


FIG. 1A

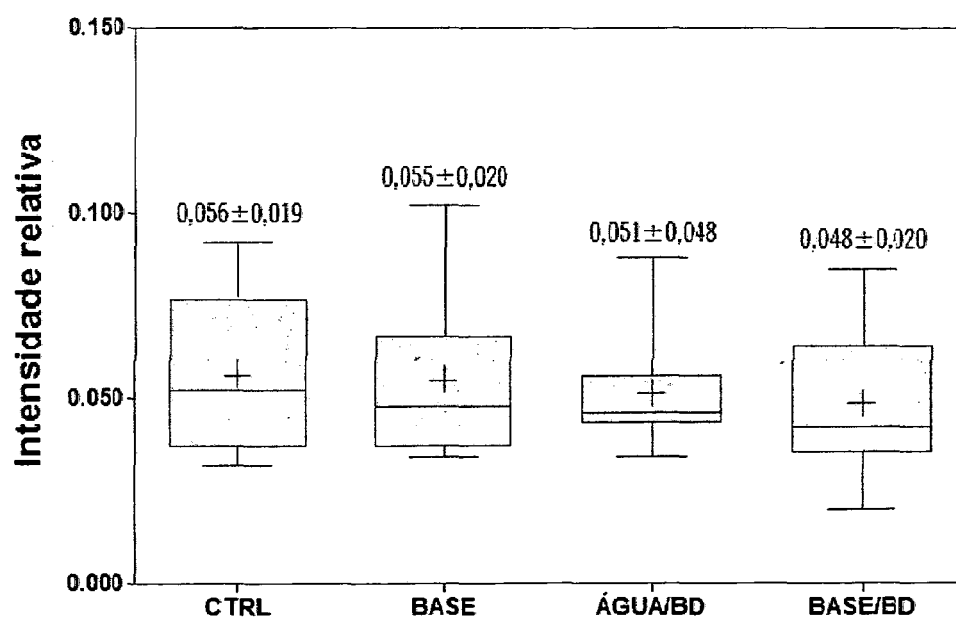


FIG. 1B

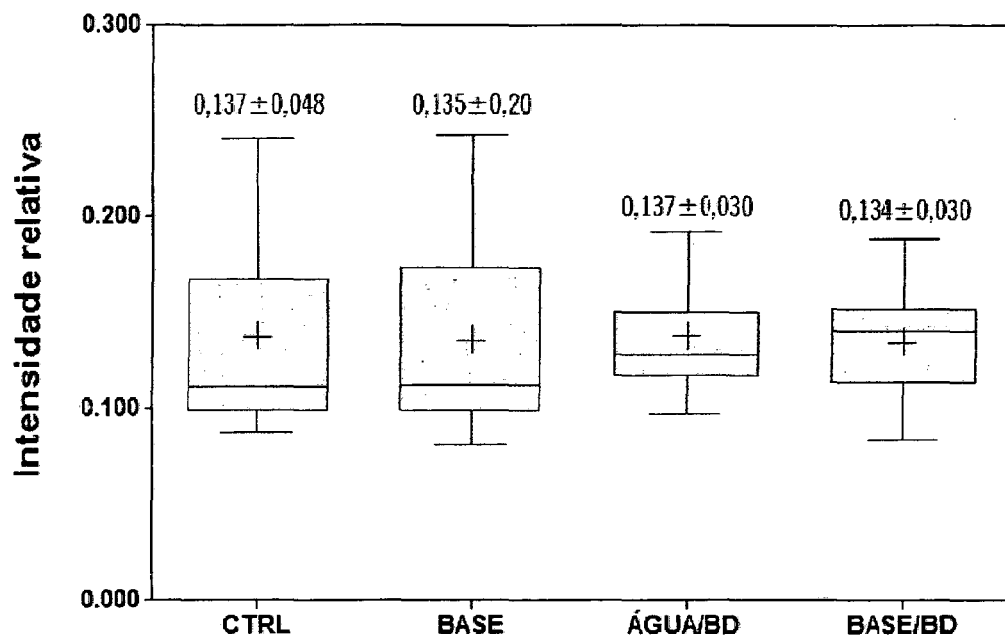


FIG. 1C

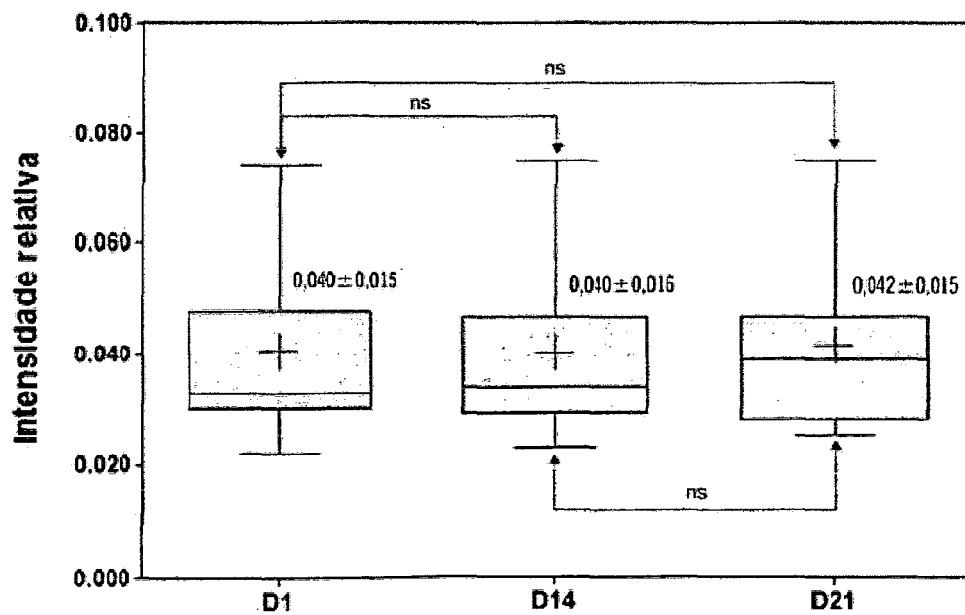


FIG. 2A

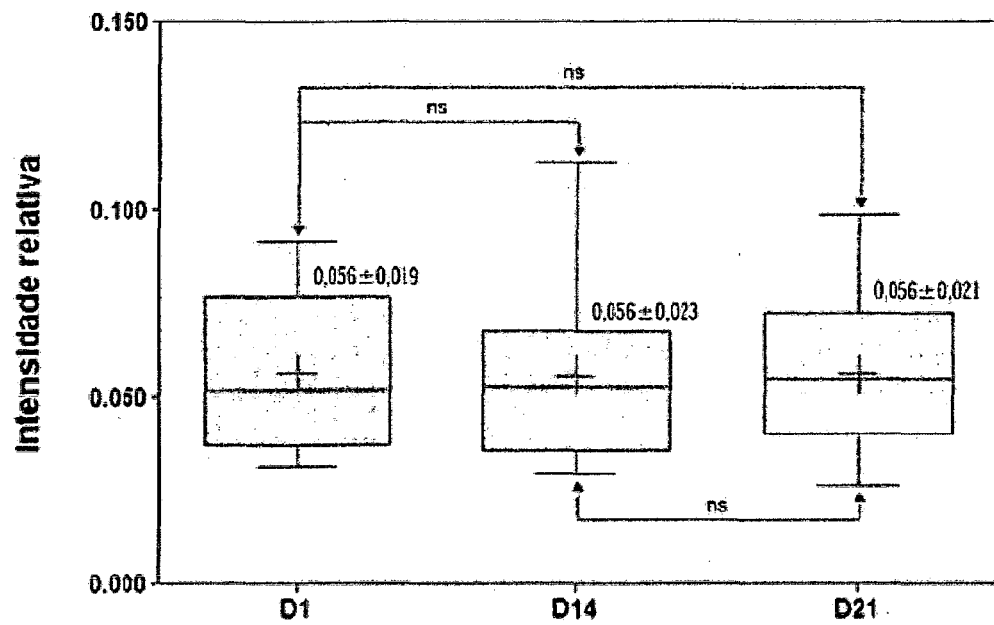


FIG. 2B

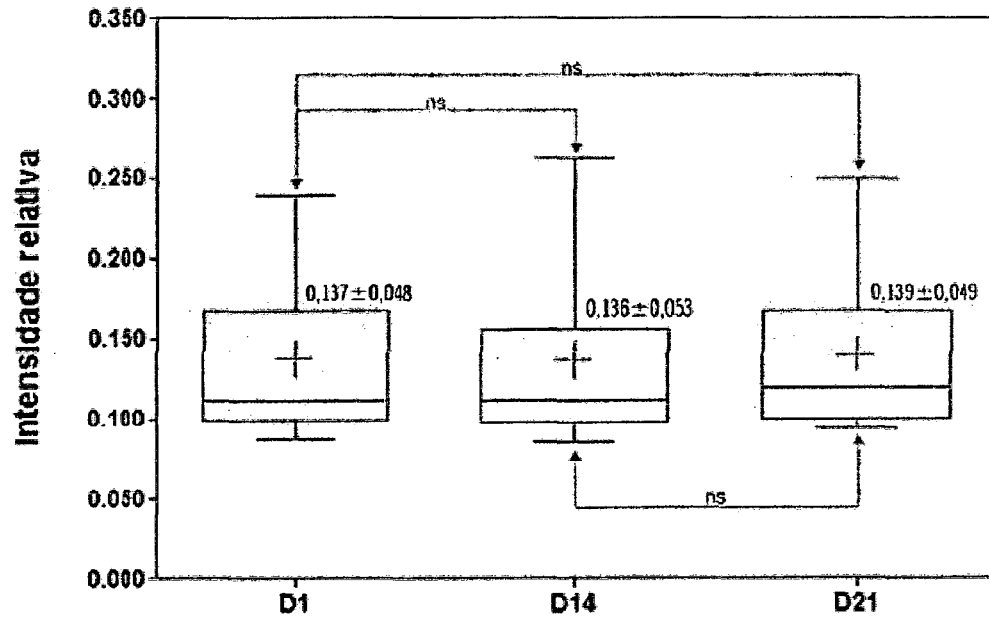


FIG. 2C

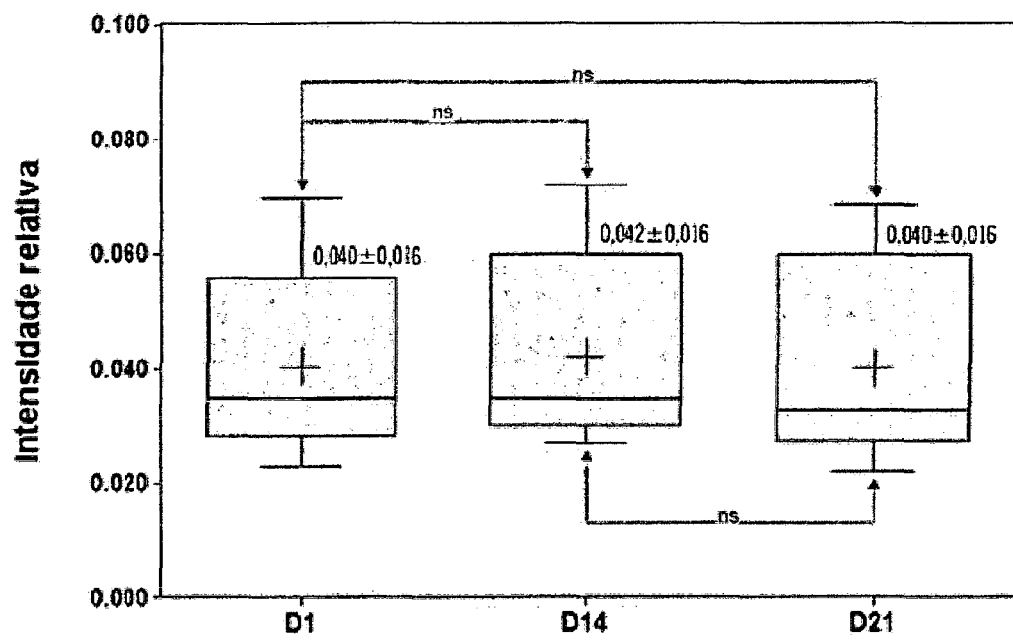


FIG. 2D

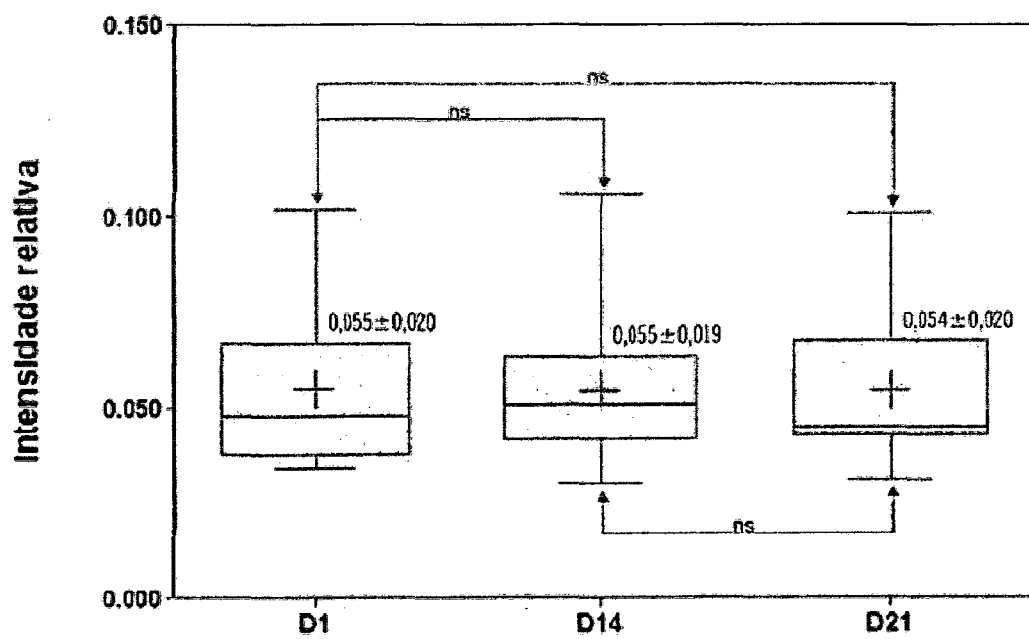


FIG. 2E

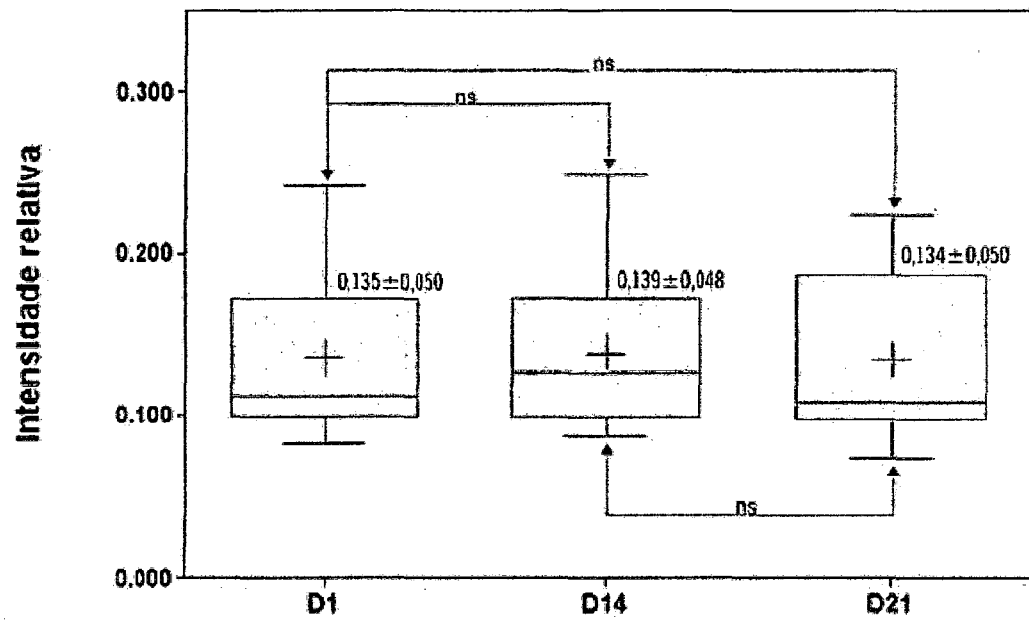


FIG. 2F

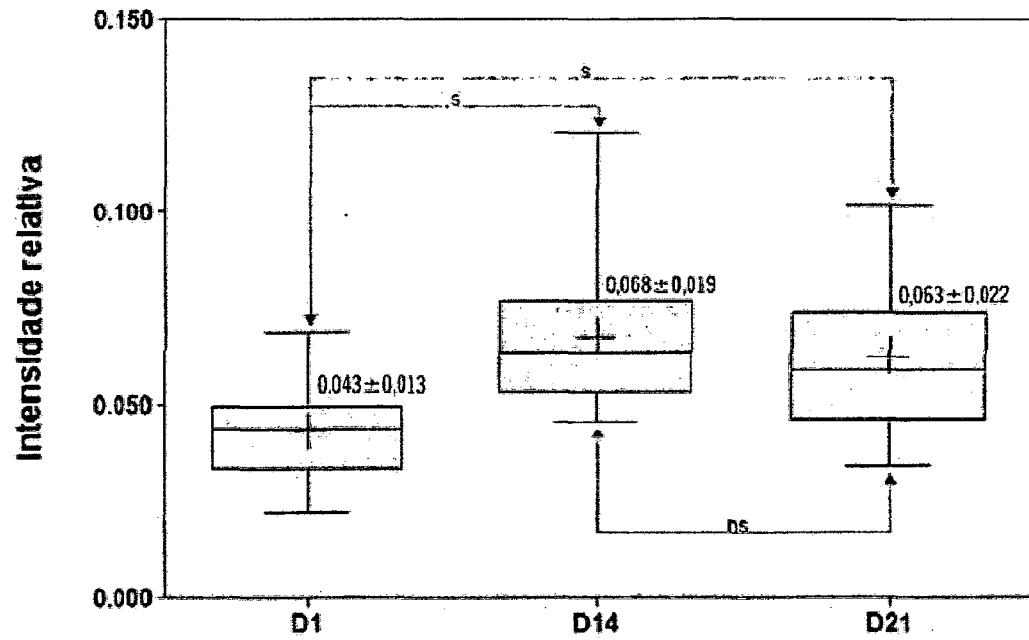


FIG. 2G

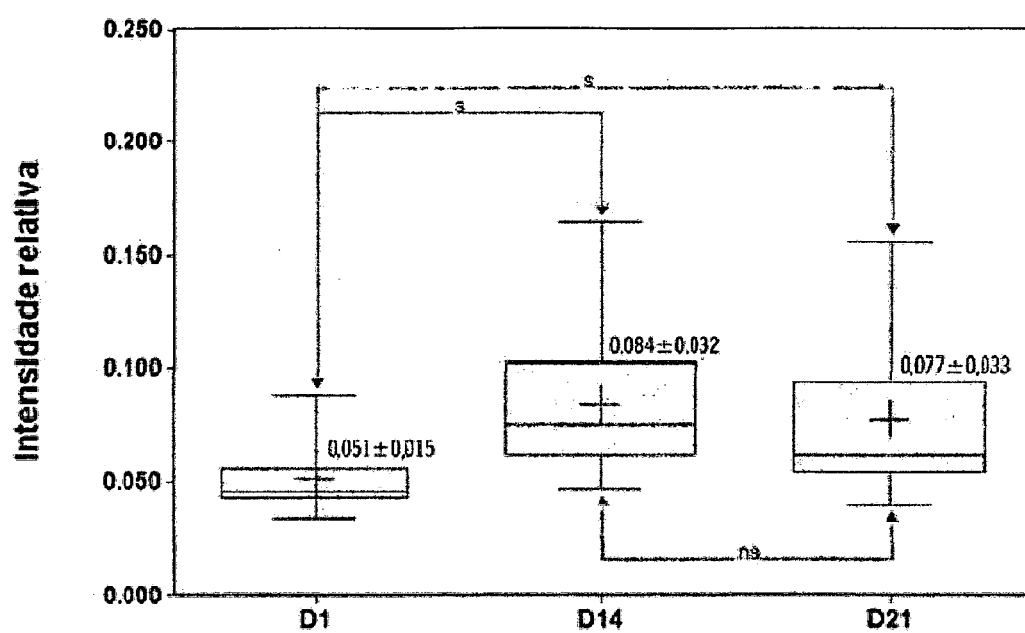


FIG. 2H

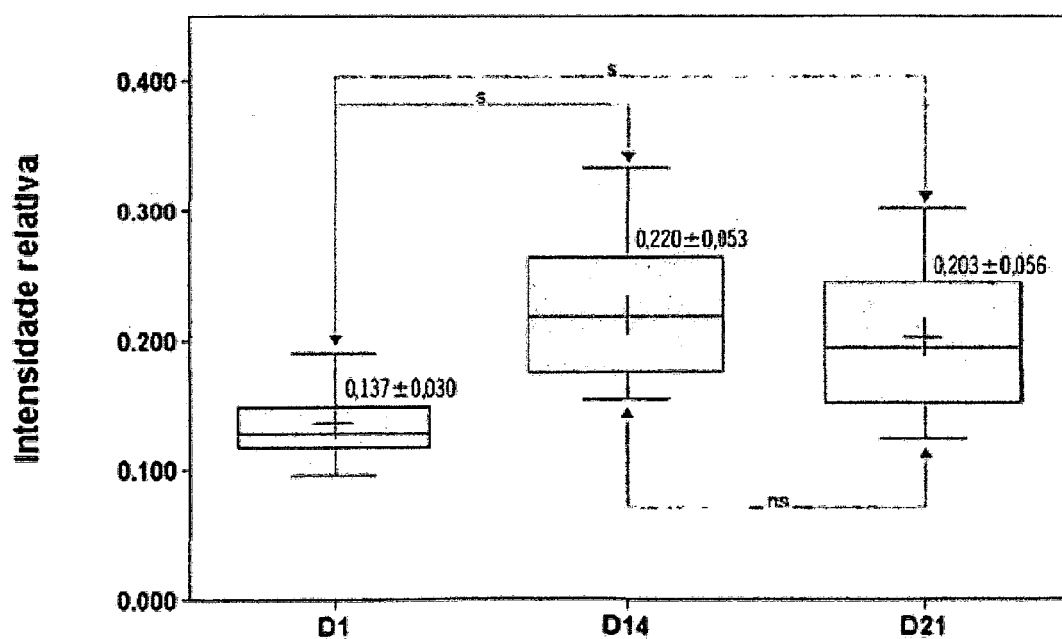


FIG. 2I

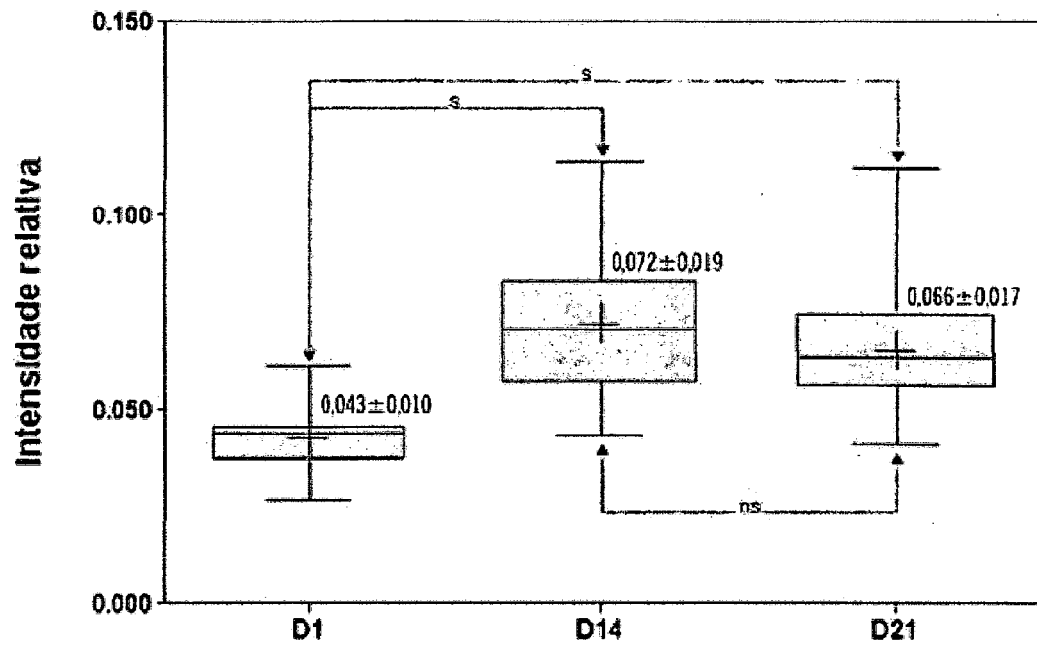


FIG. 2J

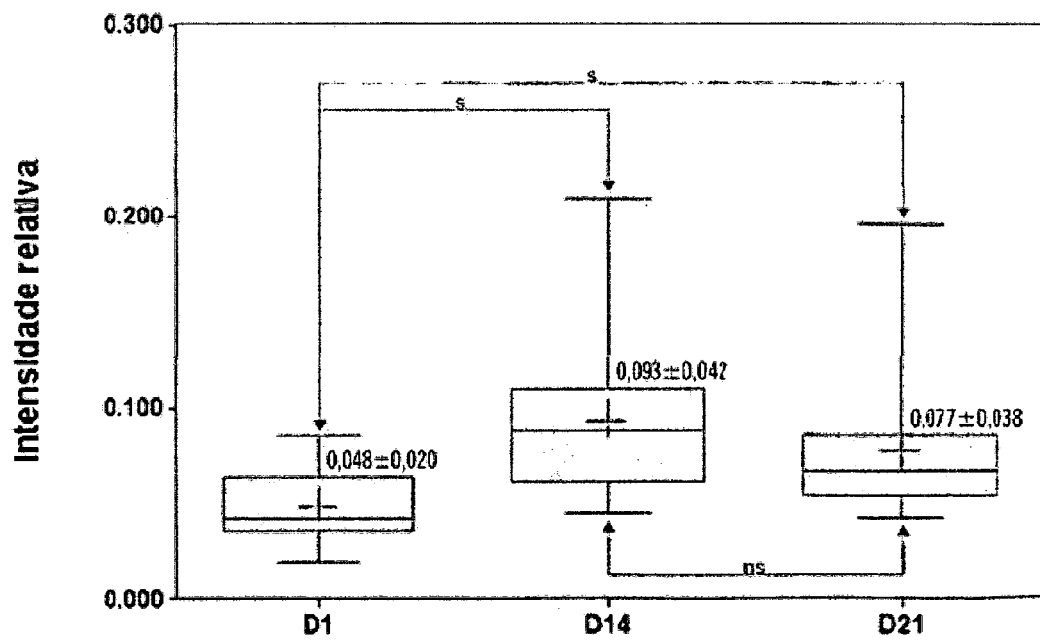


FIG. 2K

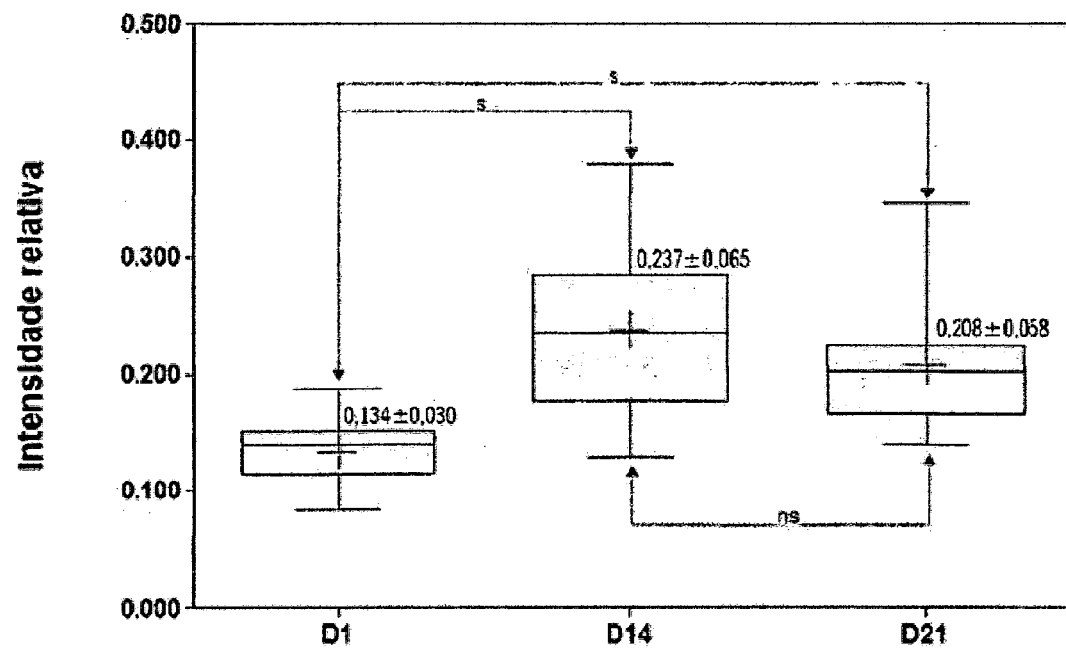


FIG. 2L

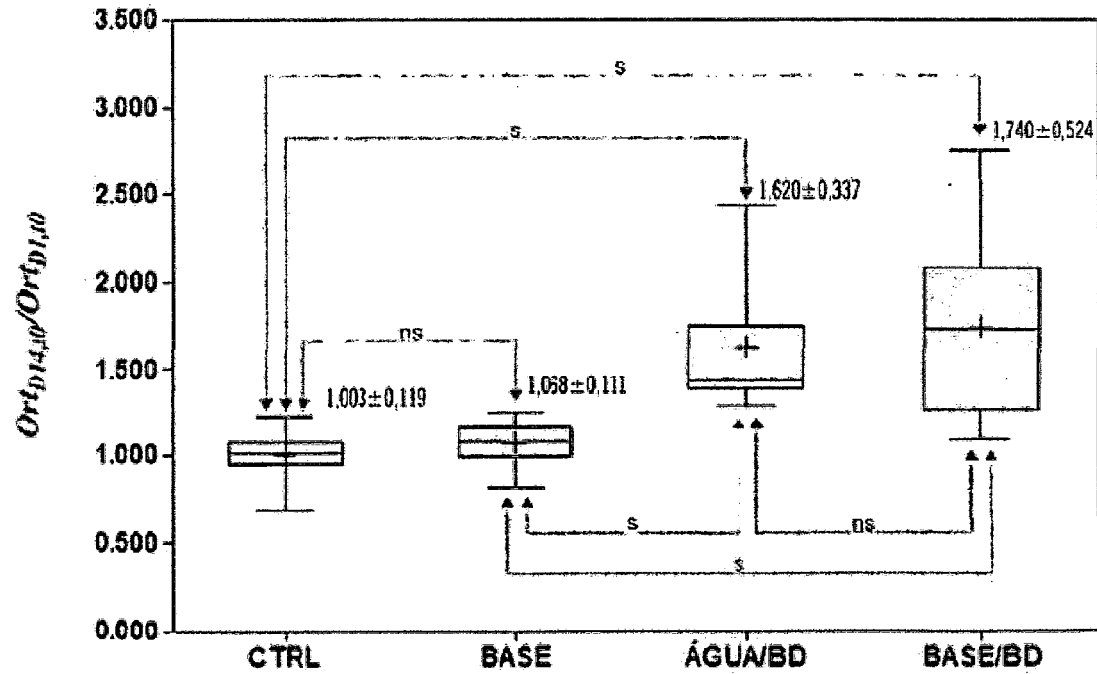


FIG. 3A

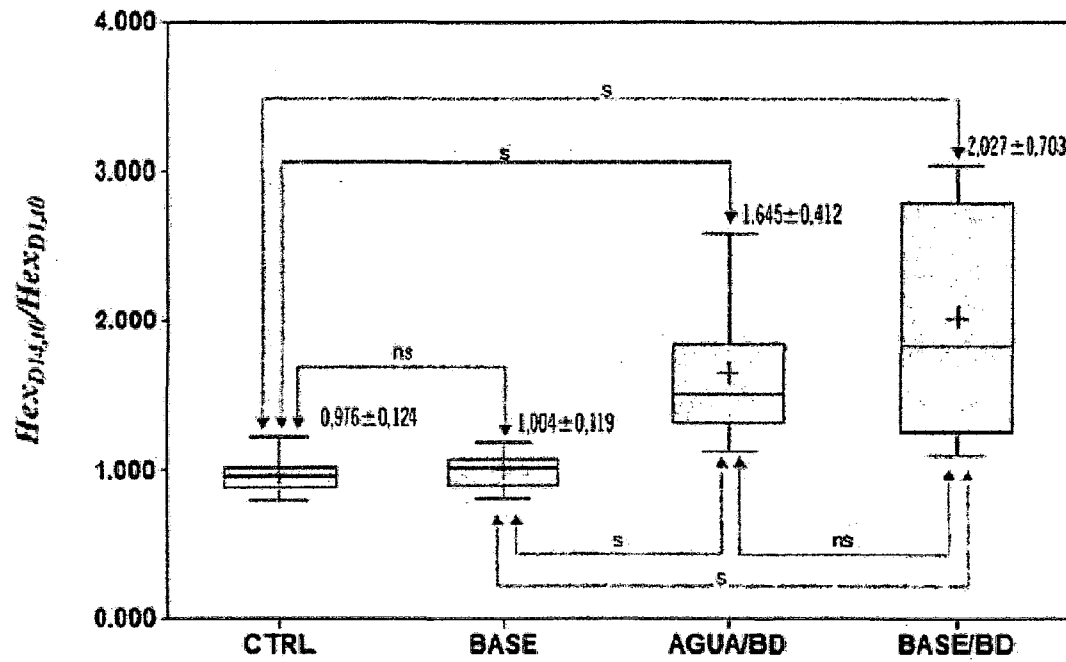


FIG. 3B

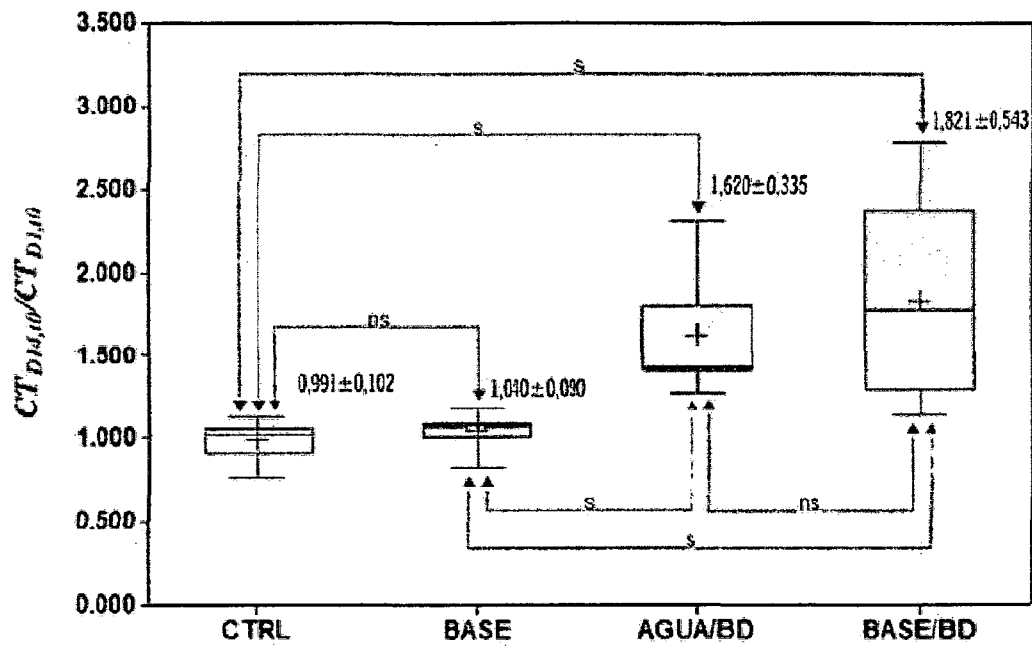


FIG. 3C

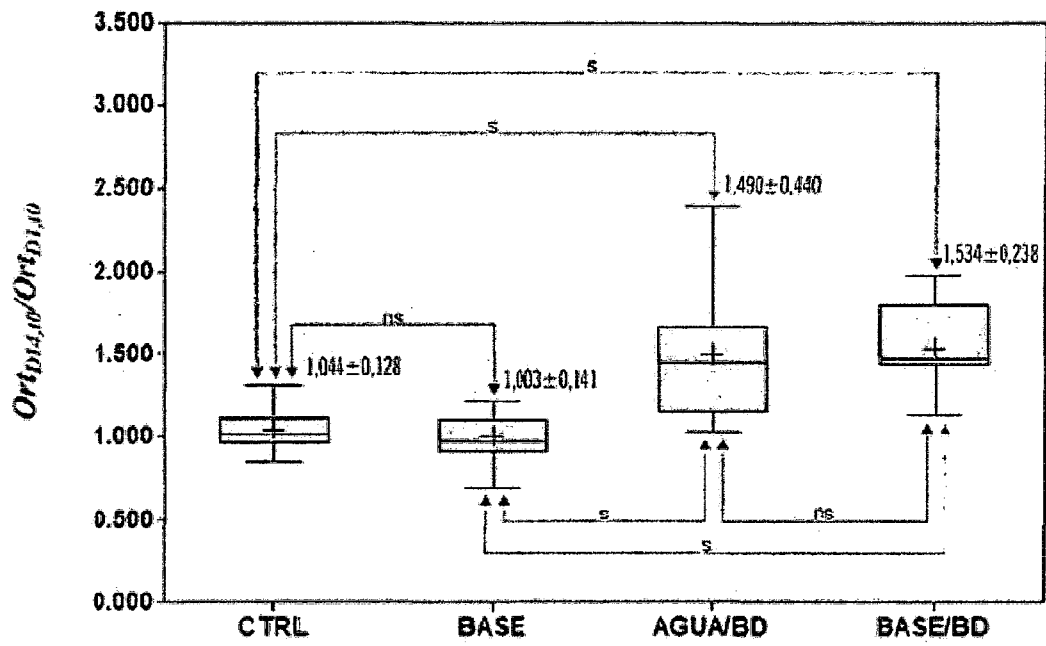


FIG. 3D

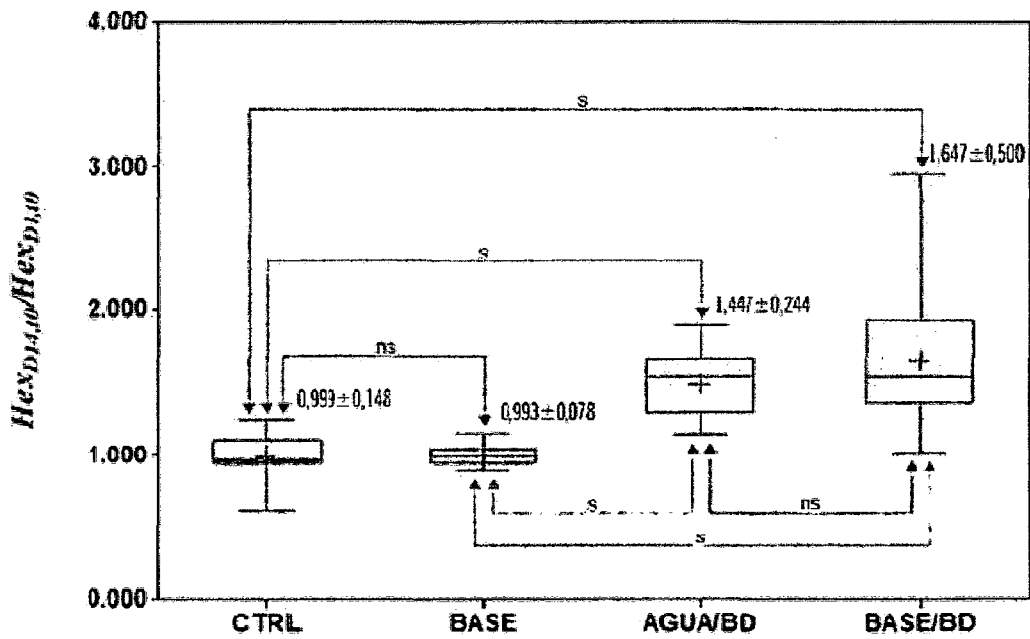


FIG. 3E

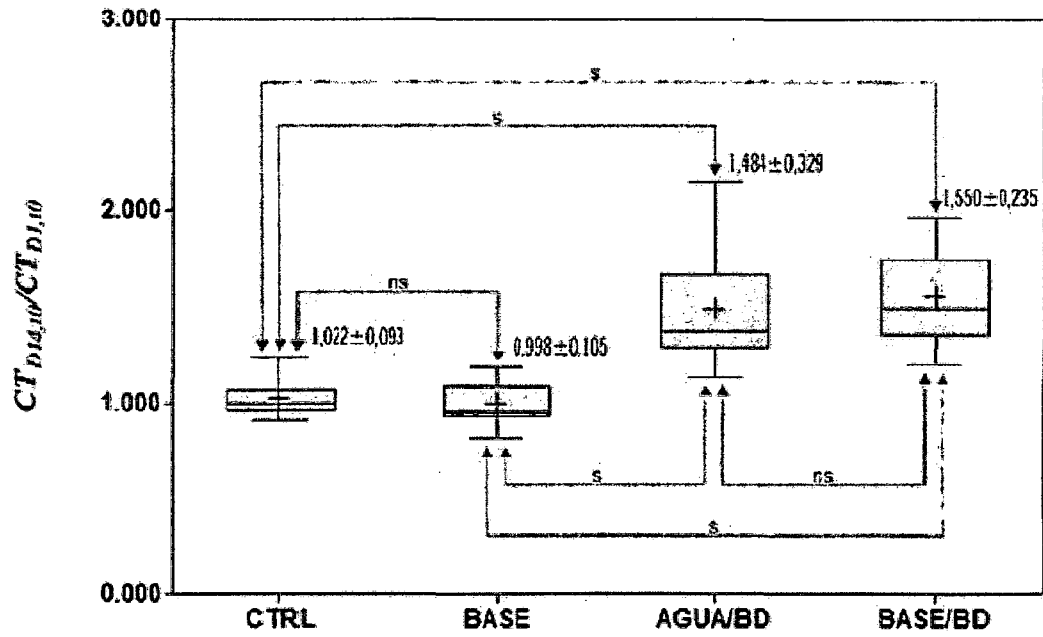


FIG. 3F

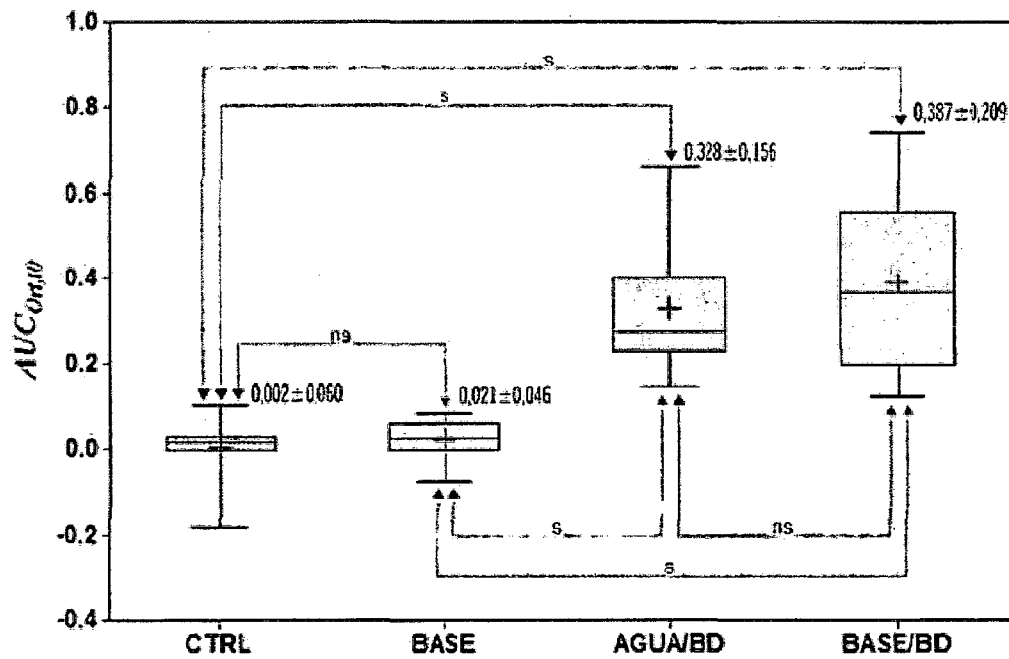


FIG. 4A

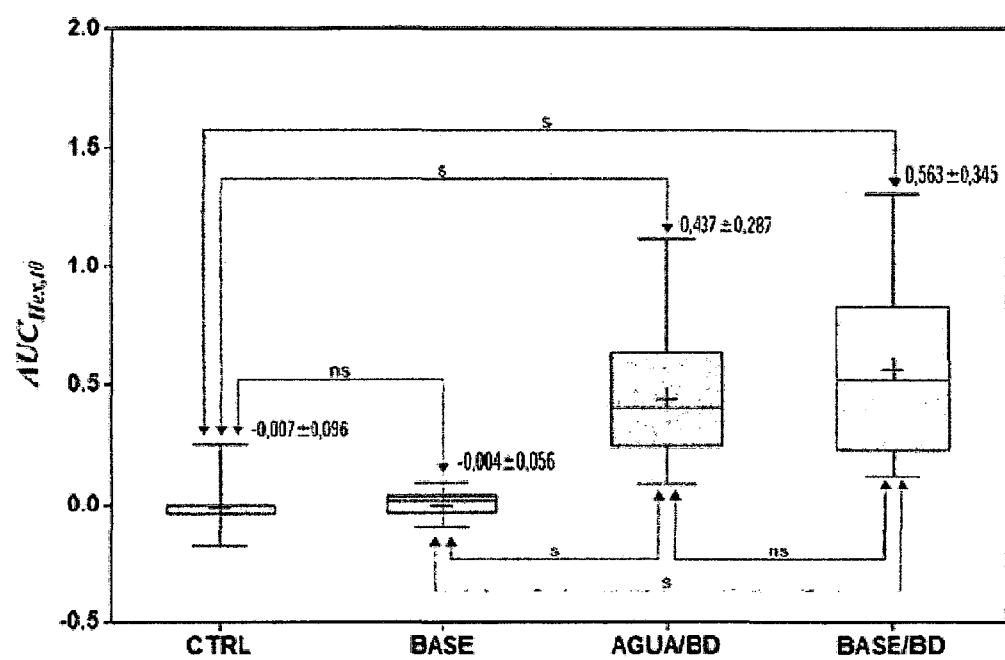


FIG. 4B

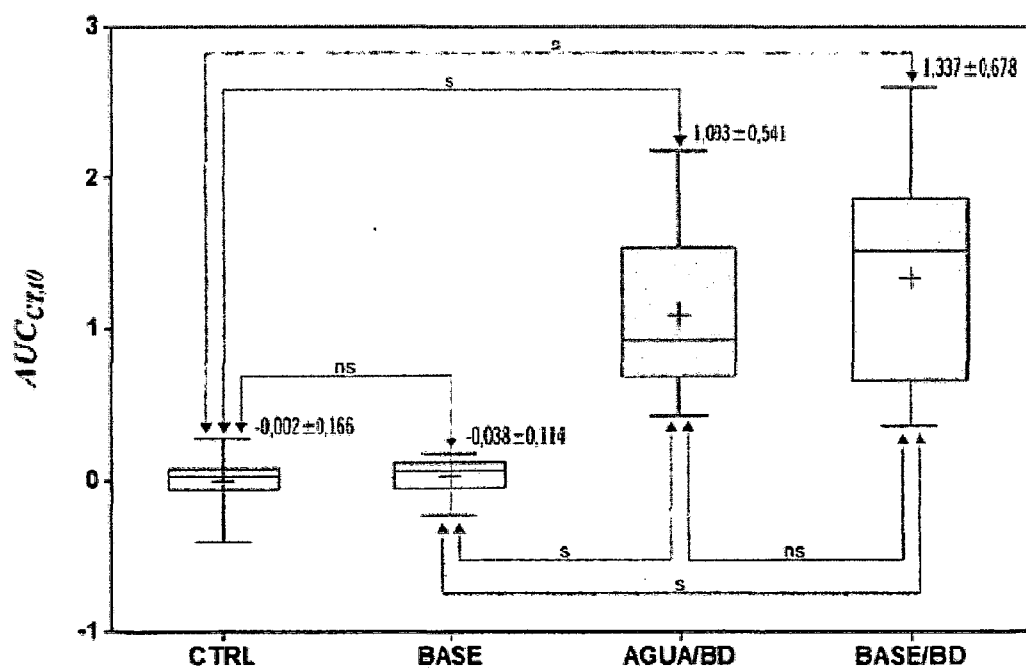


FIG. 4C

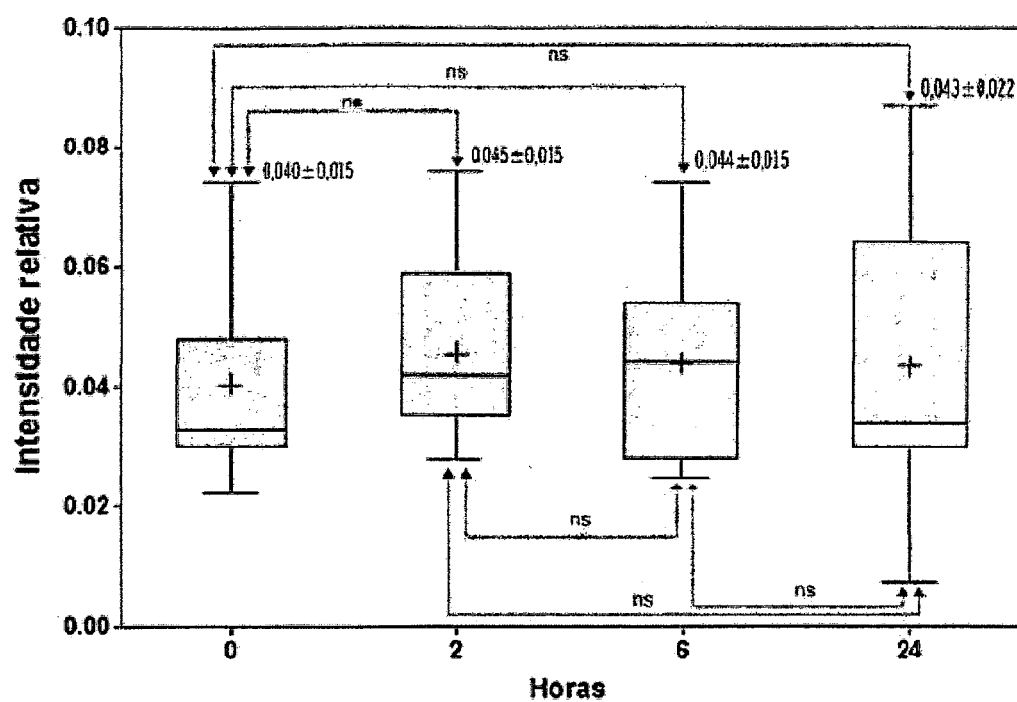


FIG. 5A

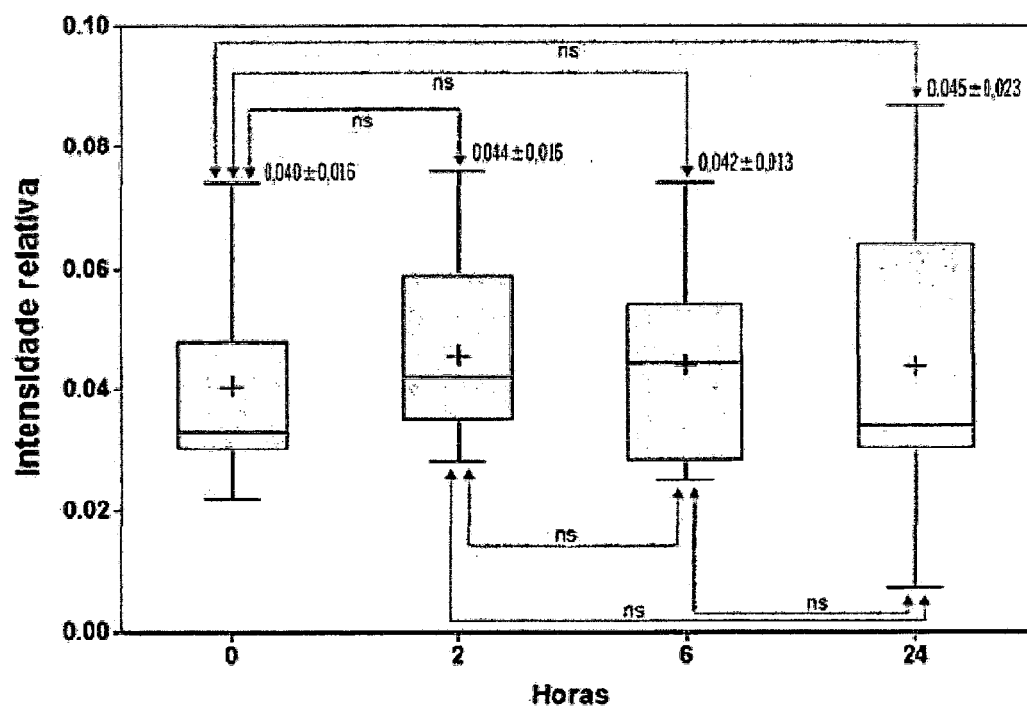


FIG. 5B

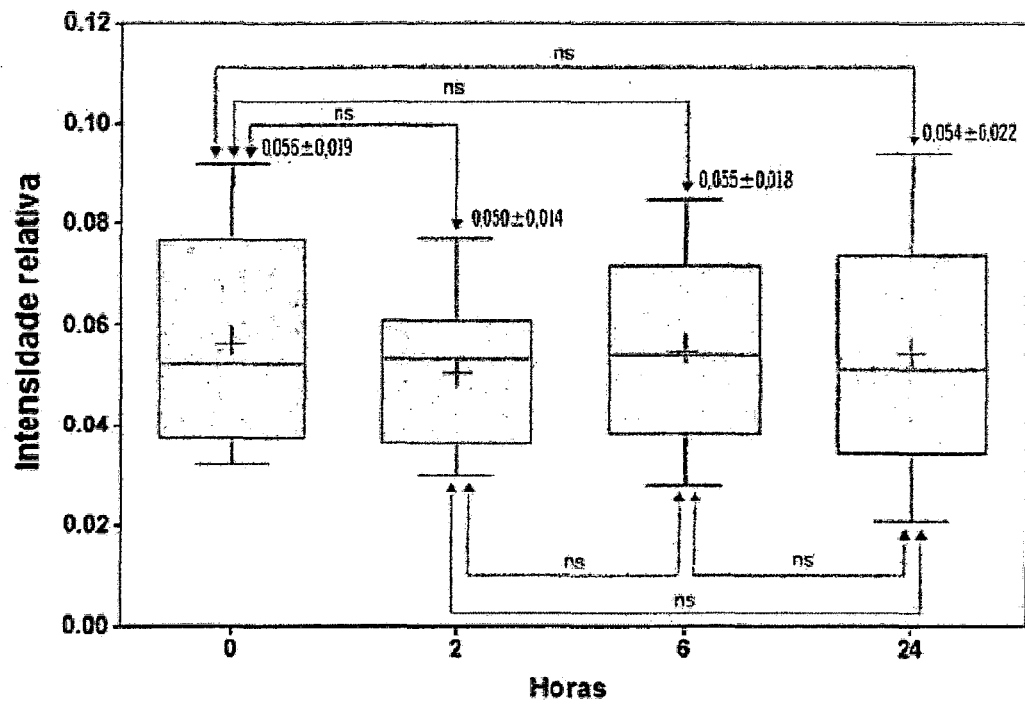


FIG. 5C

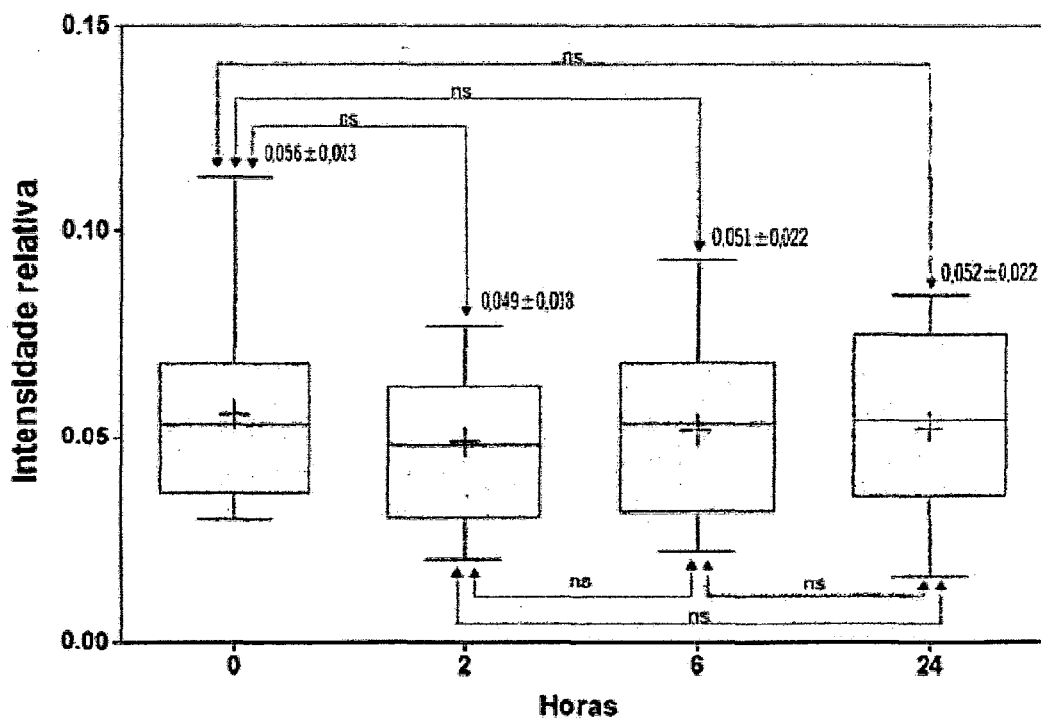


FIG. 5D

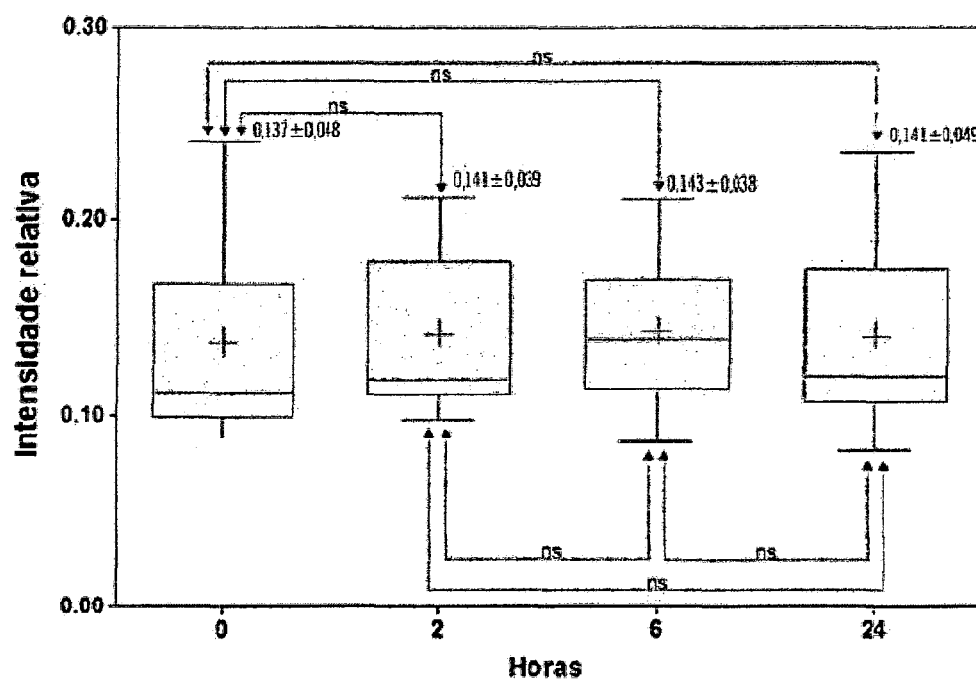


FIG. 5E

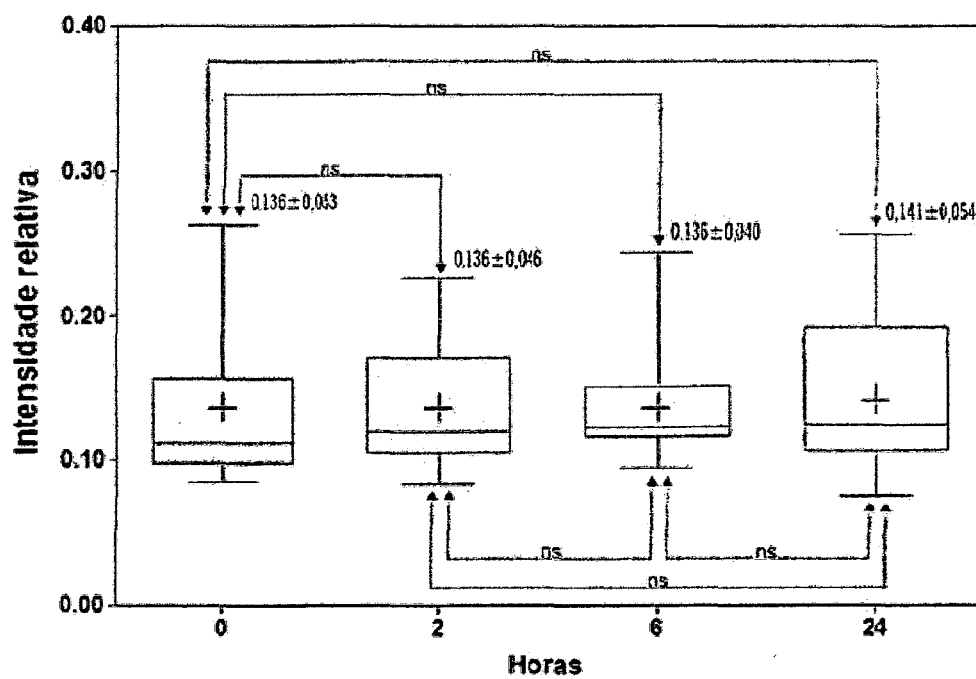


FIG. 5F

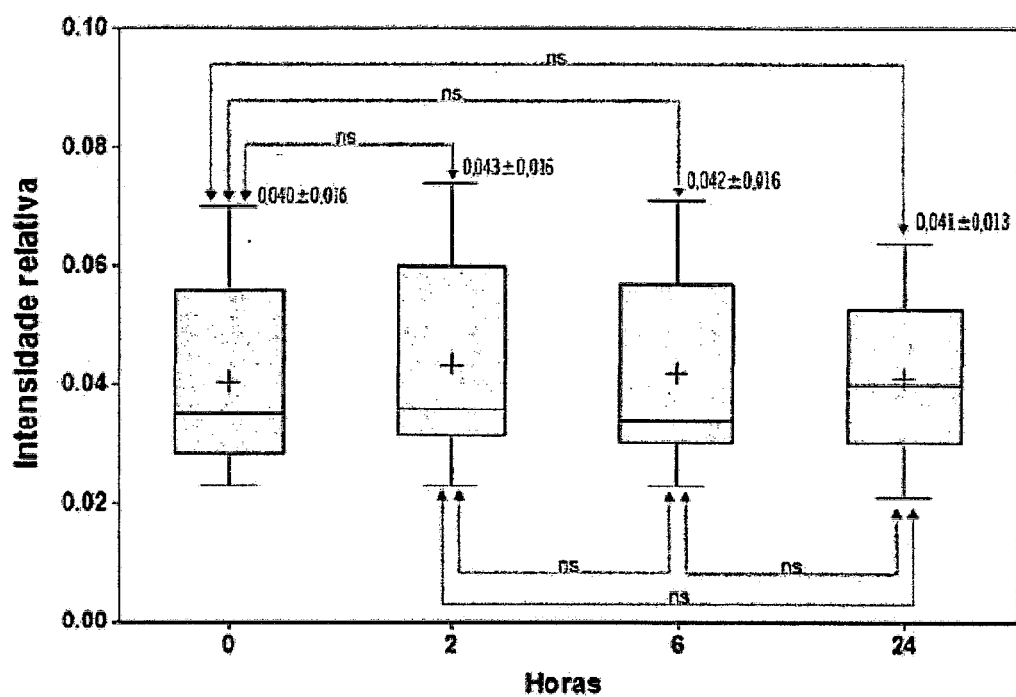


FIG. 5G

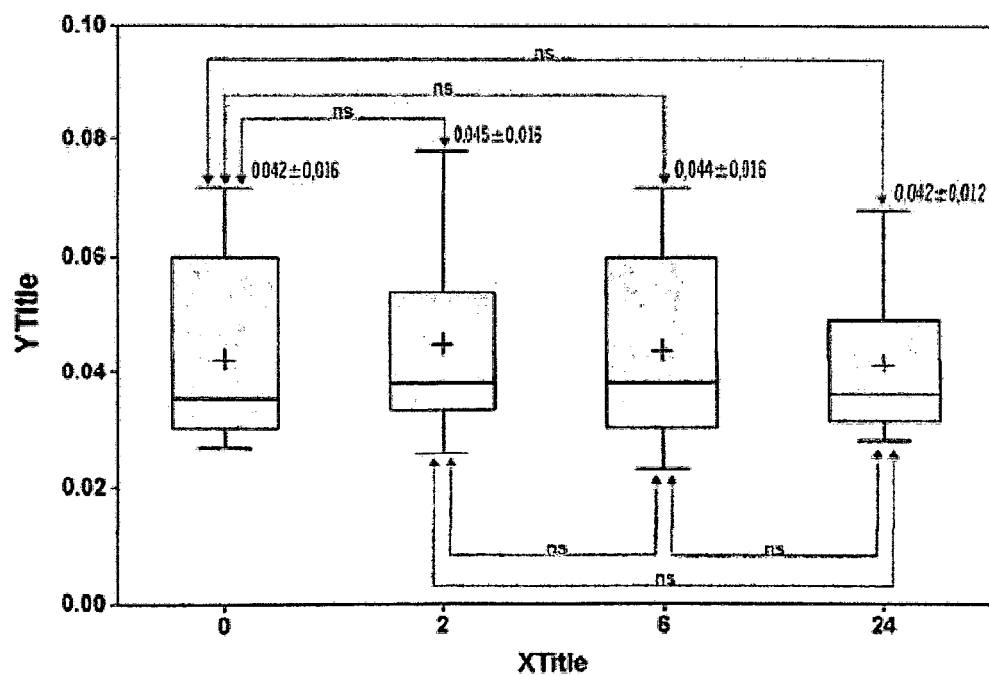


FIG. 5H

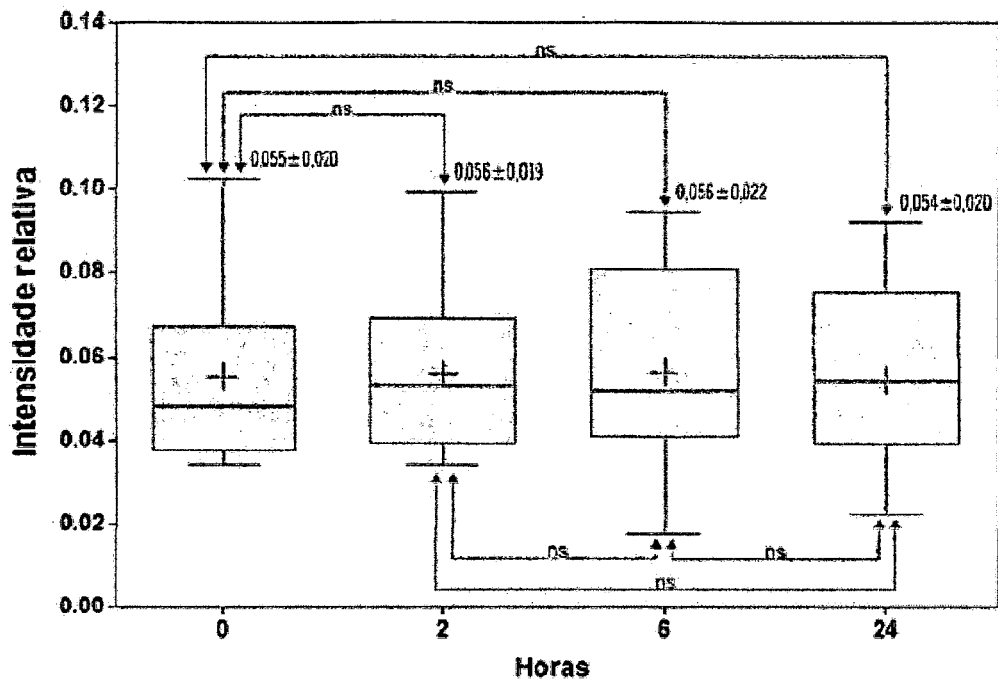


FIG. 5I

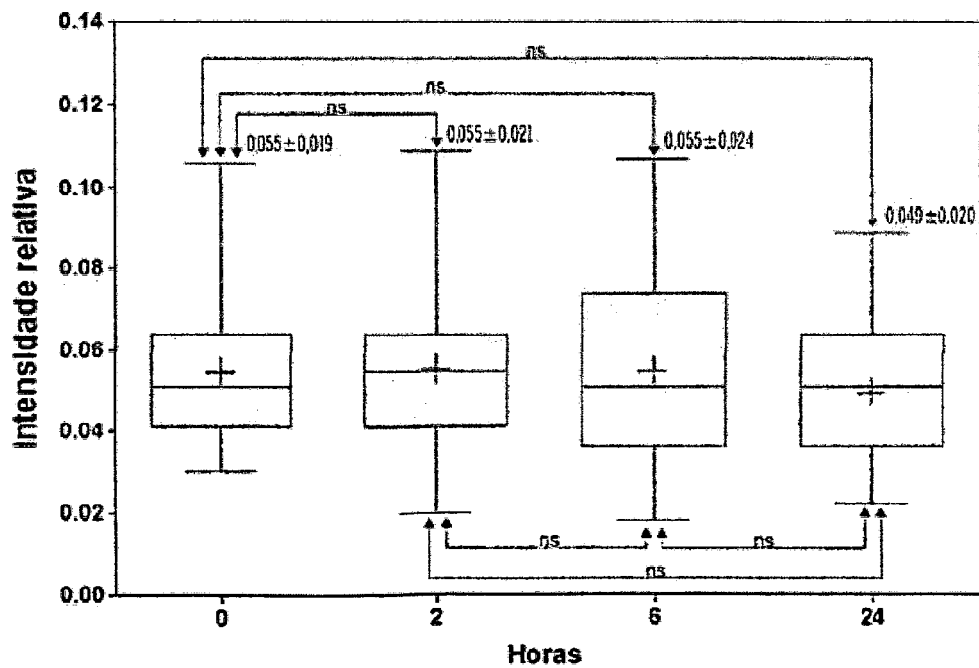


FIG. 5J

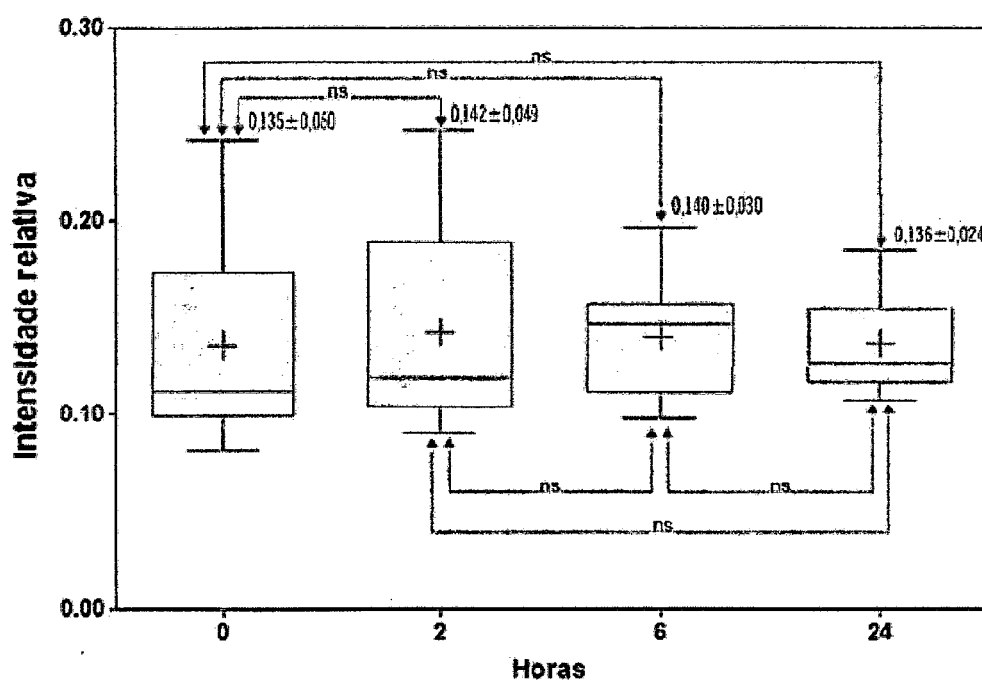


FIG. 5K

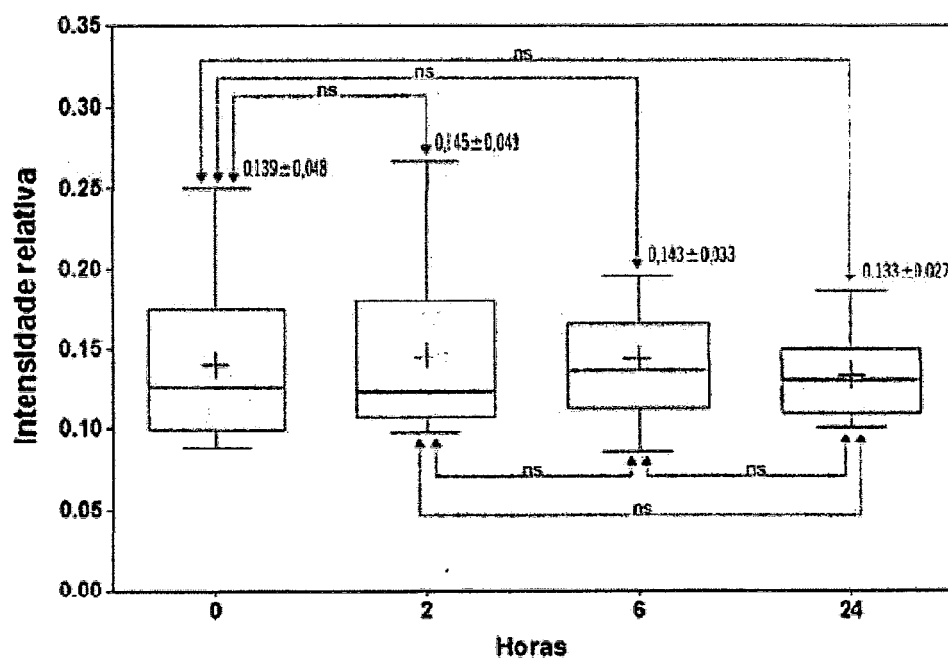


FIG. 5L

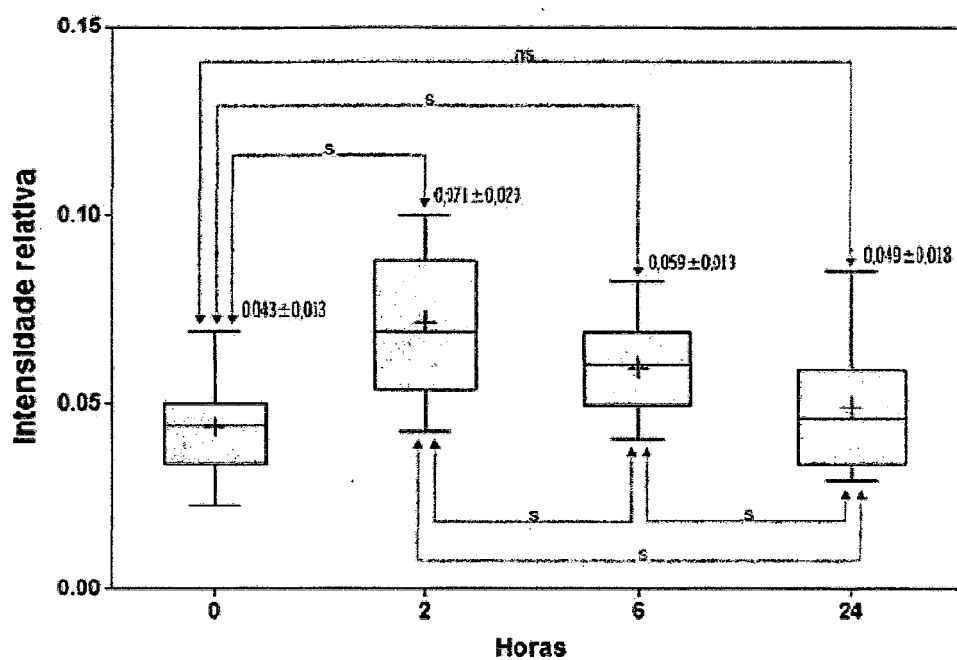


FIG. 5M

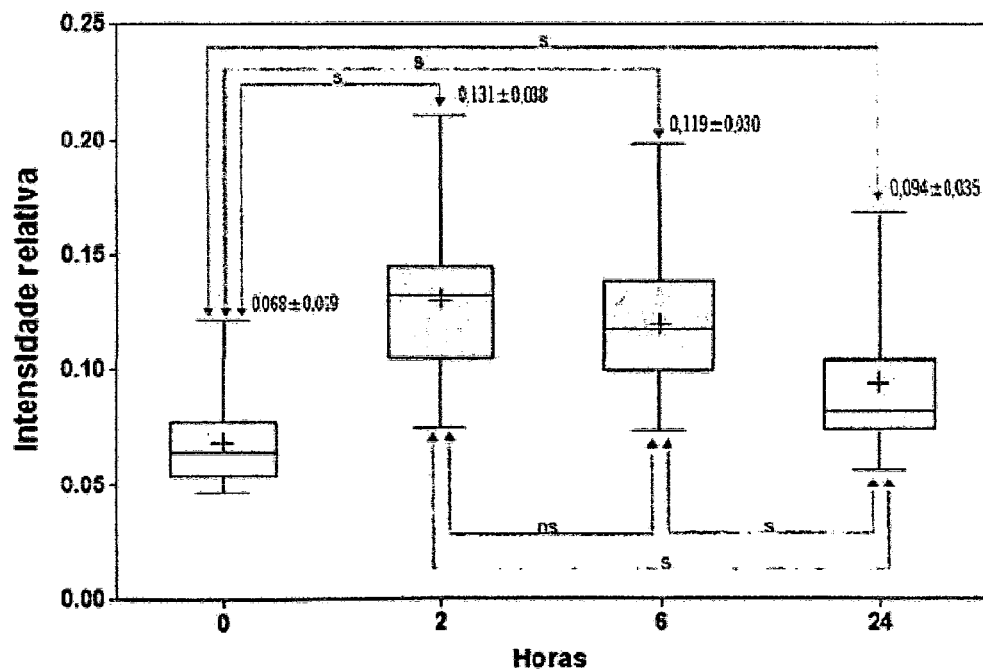


FIG. 5N

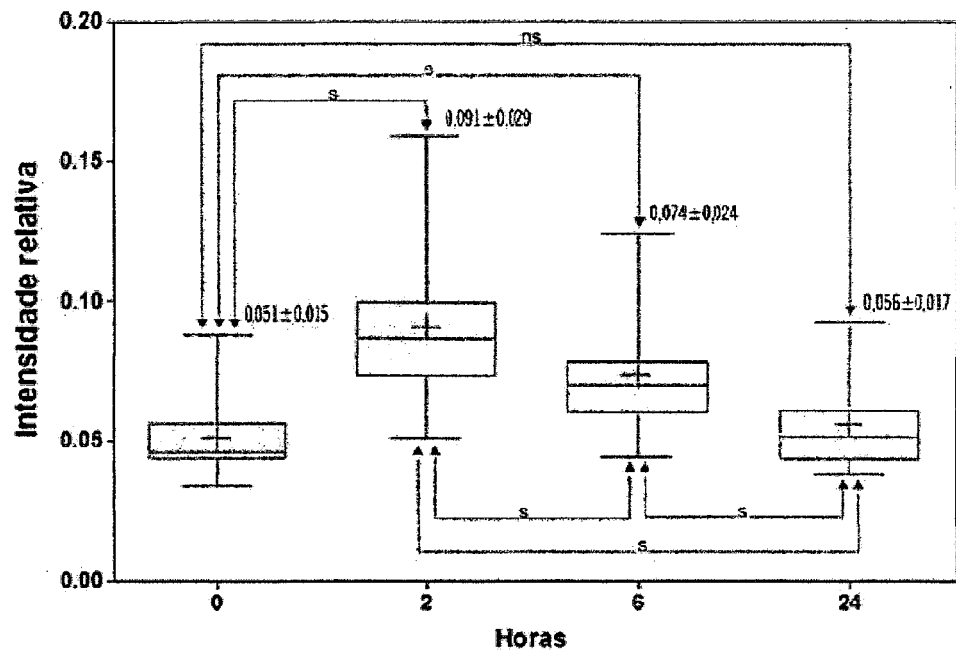


FIG. 50

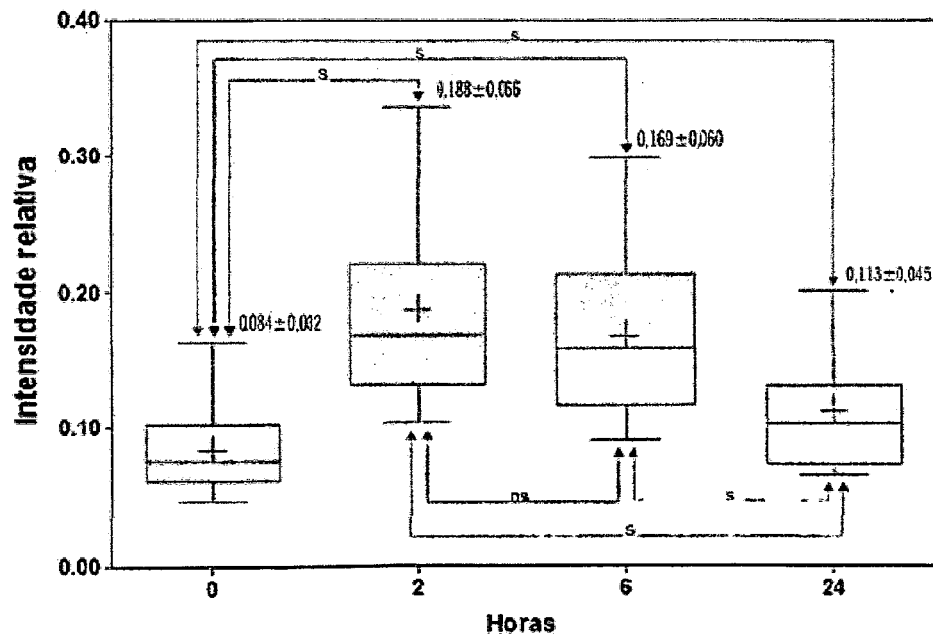


FIG. 5P

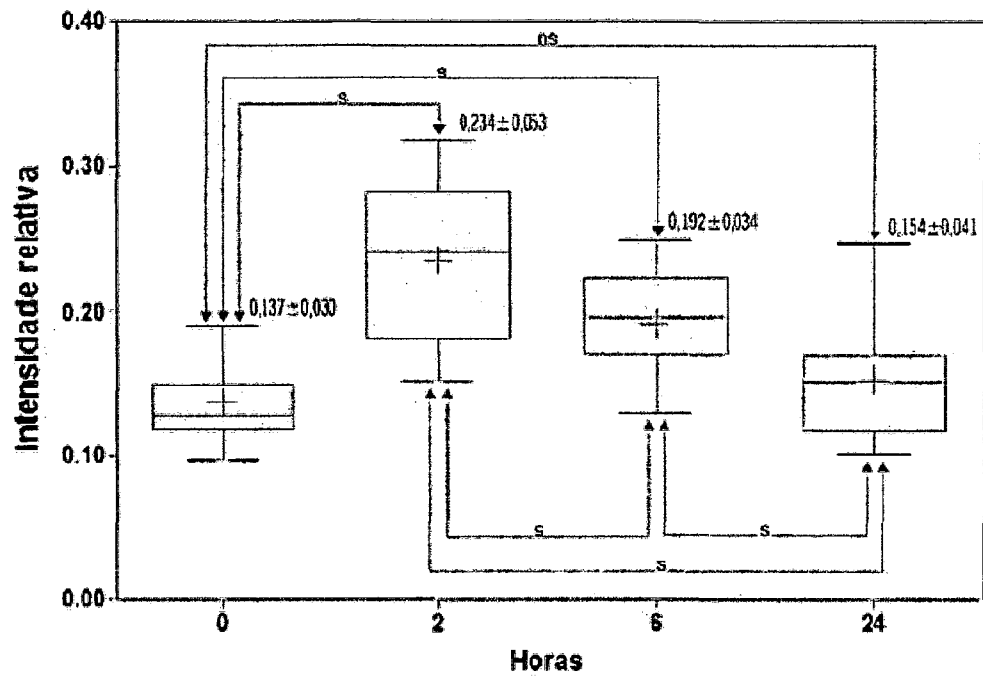


FIG. 5Q

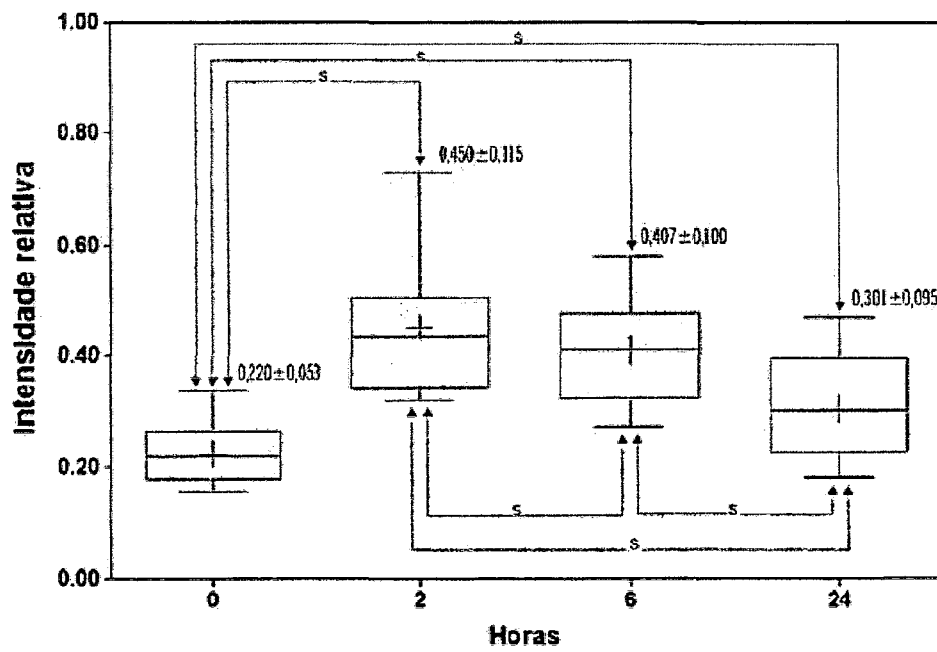


FIG. 5R

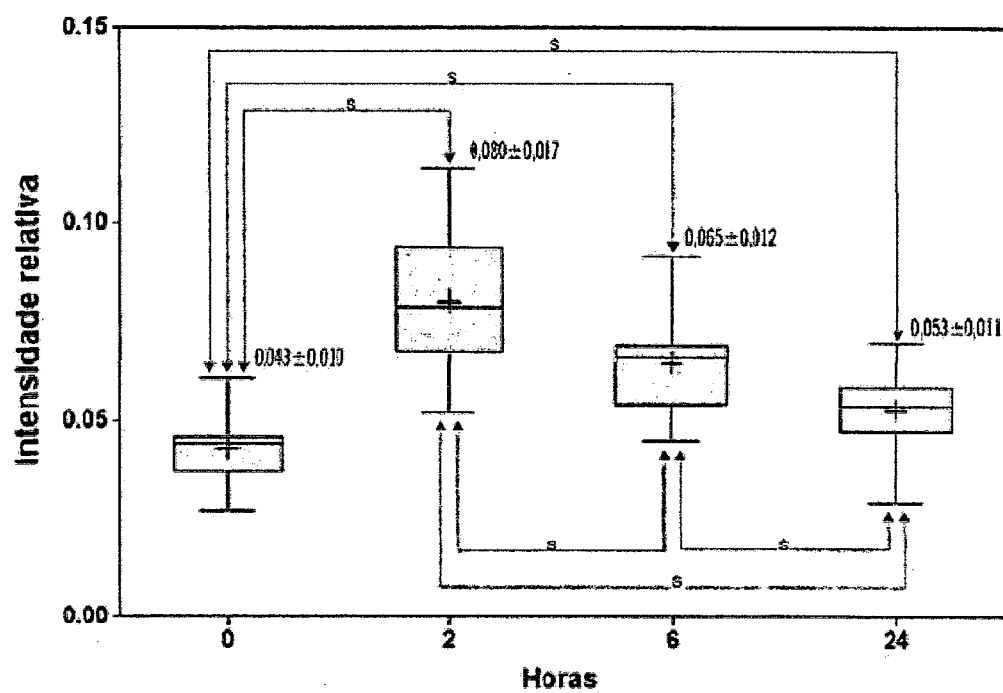


FIG. 5S

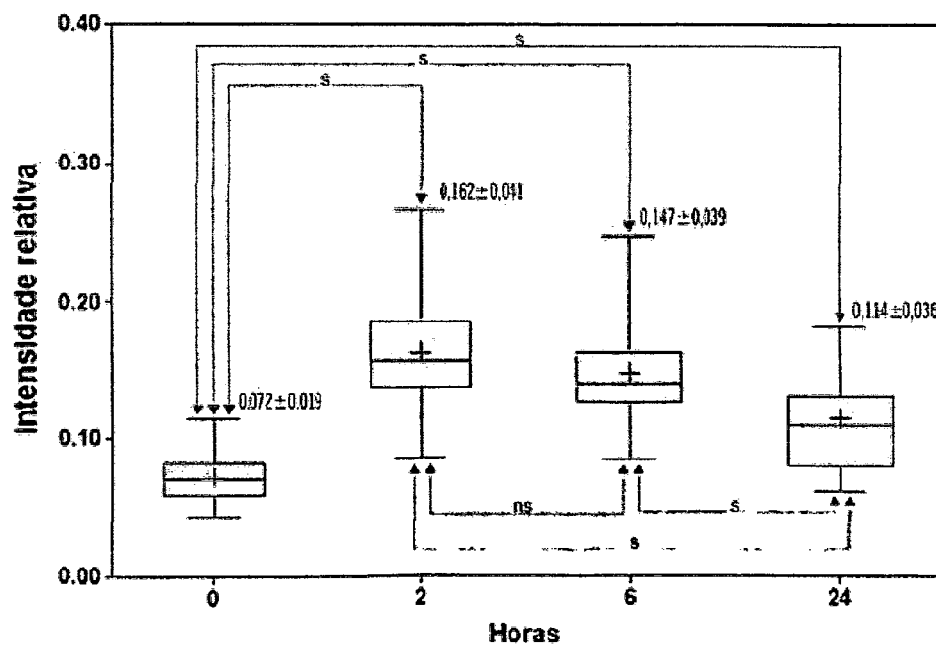


FIG. 5T

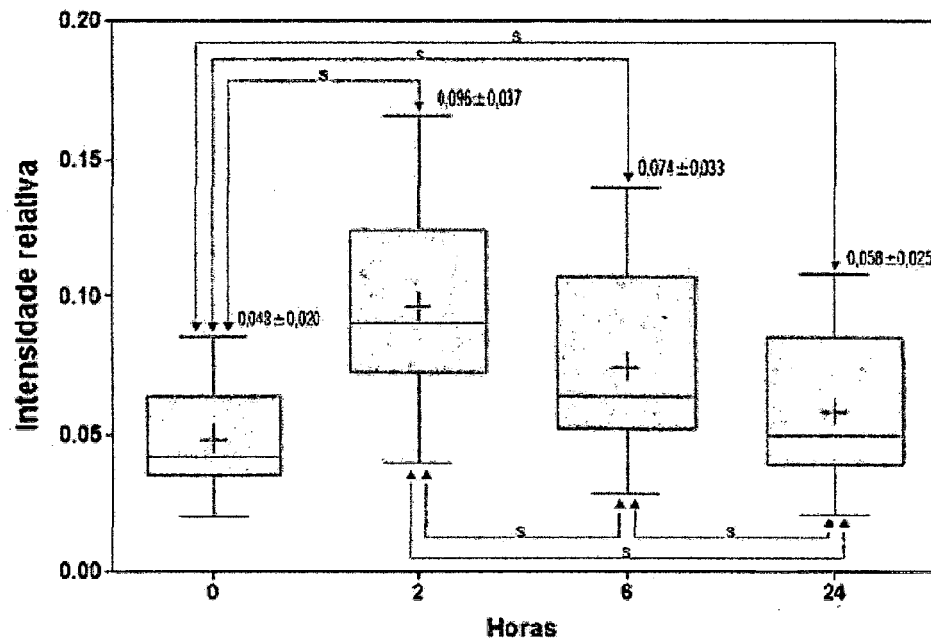


FIG. 5U

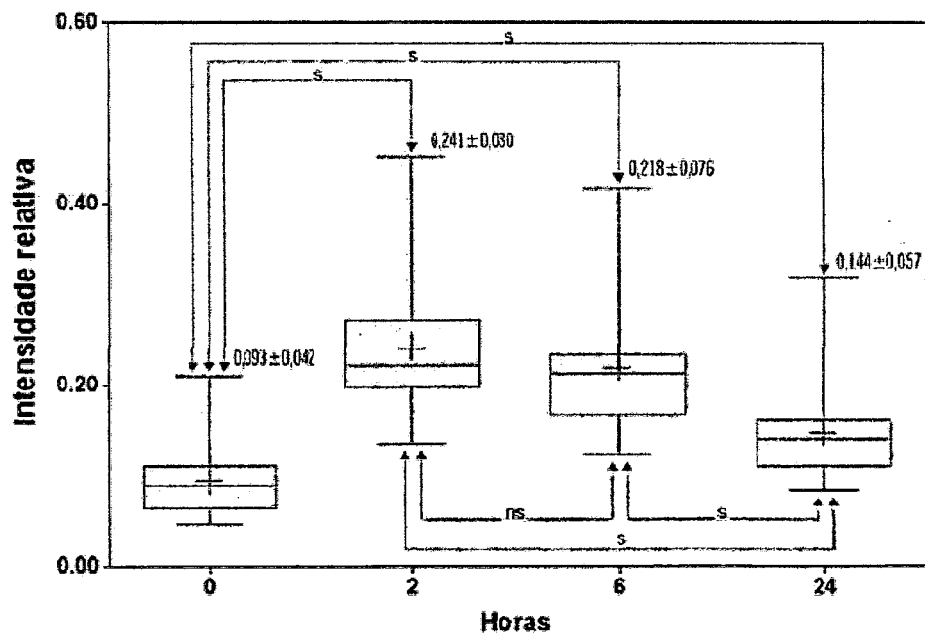


FIG. 5V

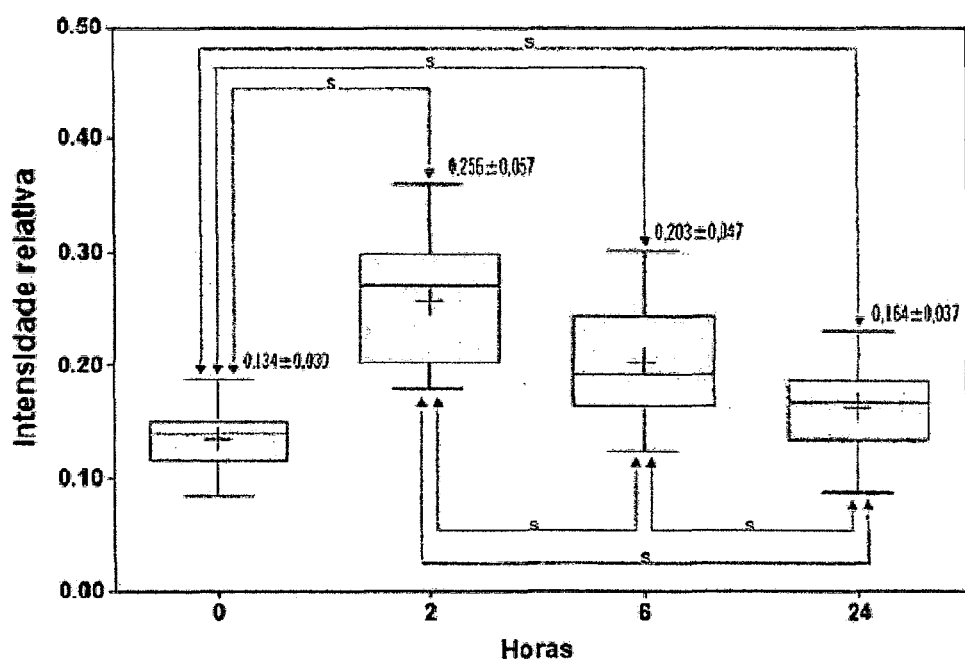


FIG. 5X

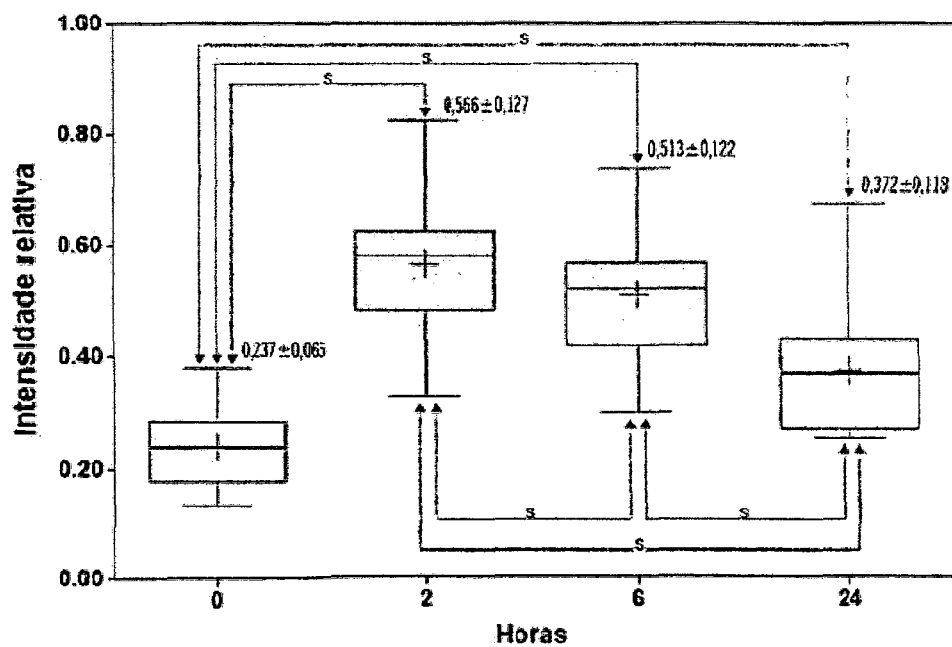


FIG. 5Z

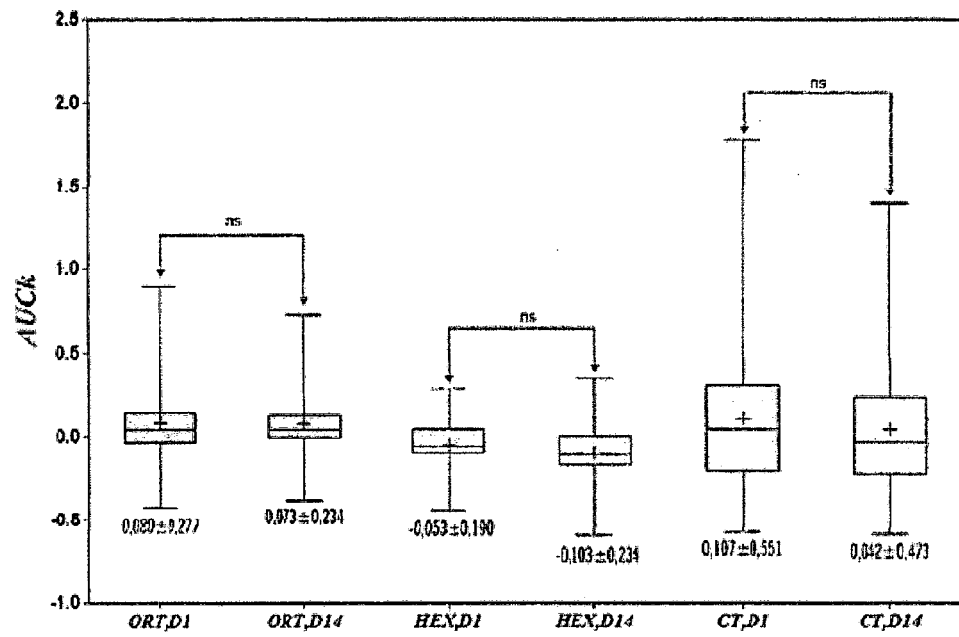


FIG. 6A

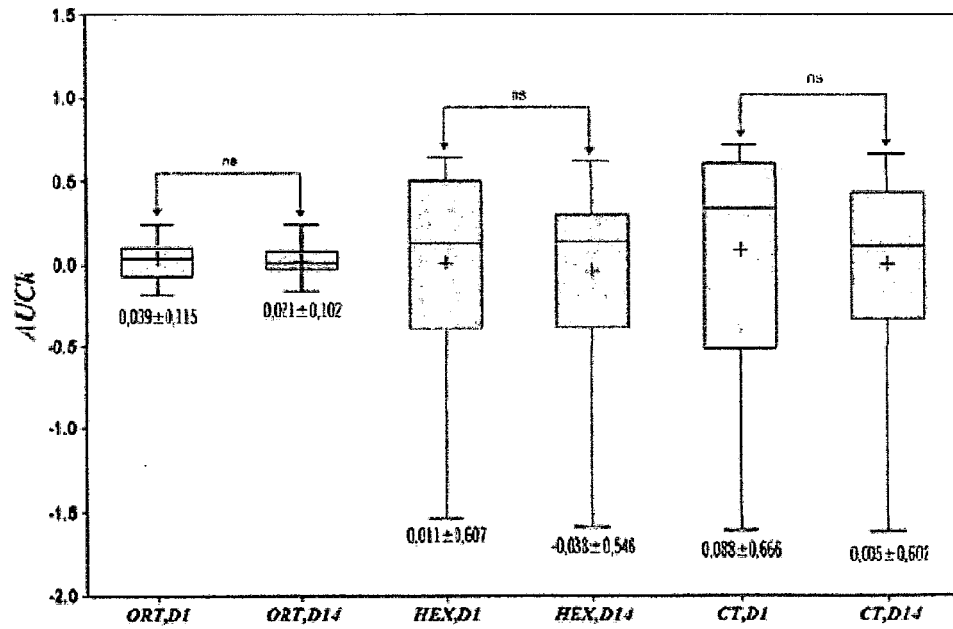


FIG. 6B

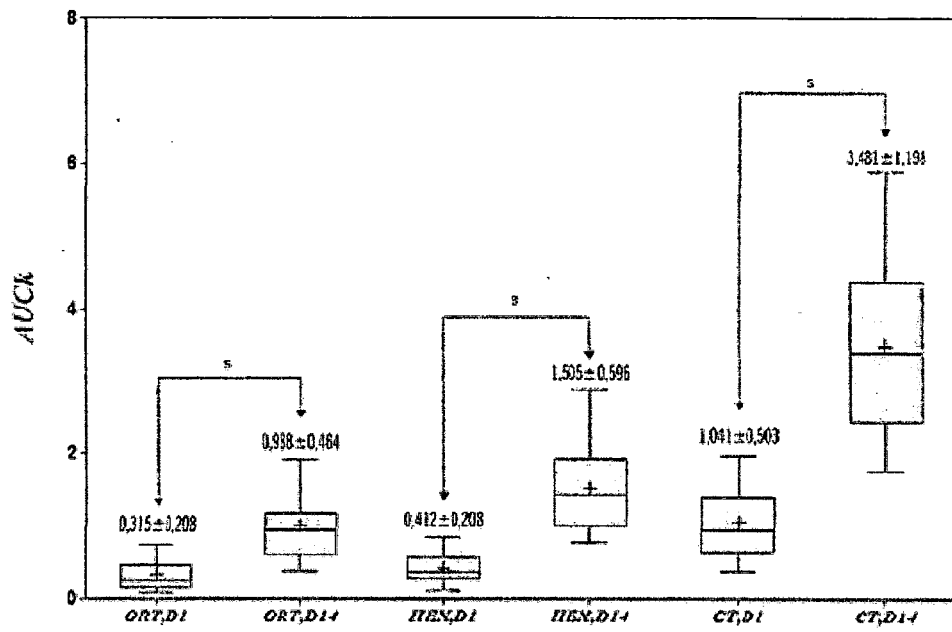


FIG. 6C

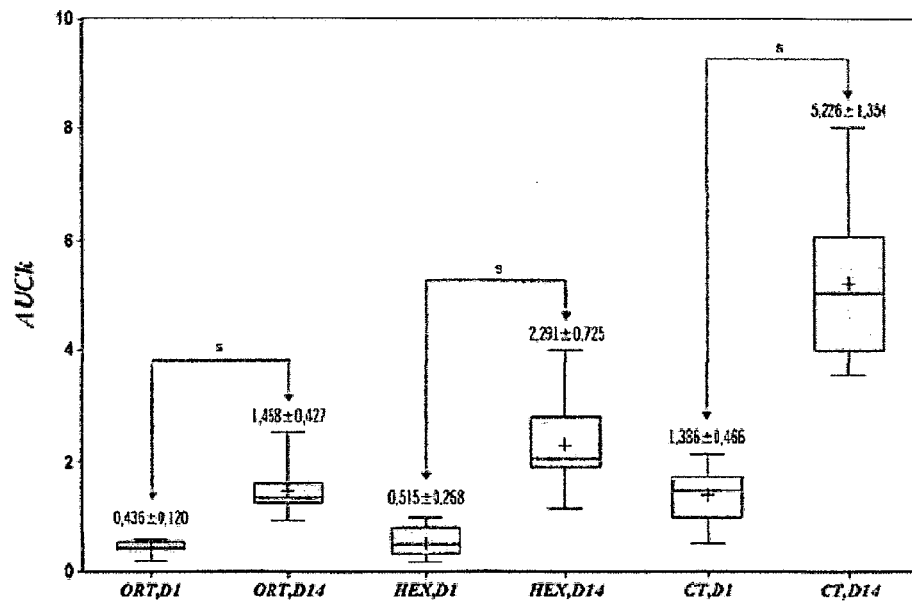


FIG. 6D

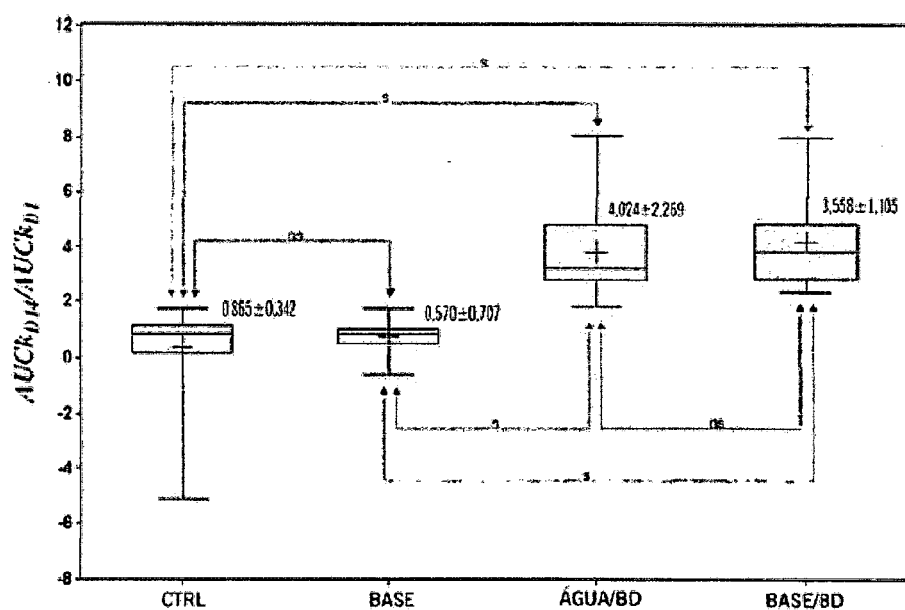


FIG. 7A

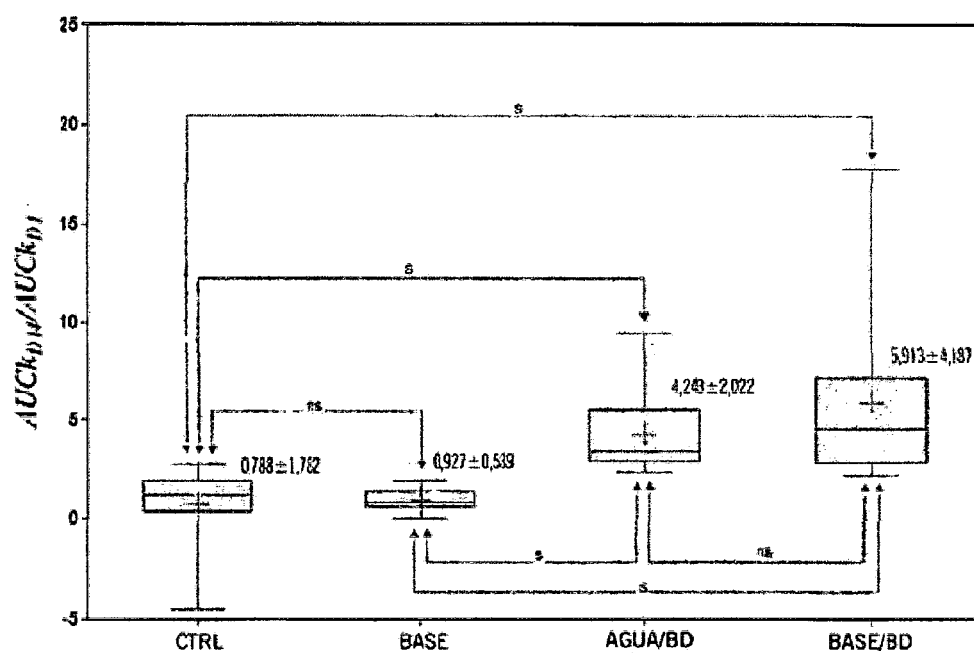


FIG. 7B

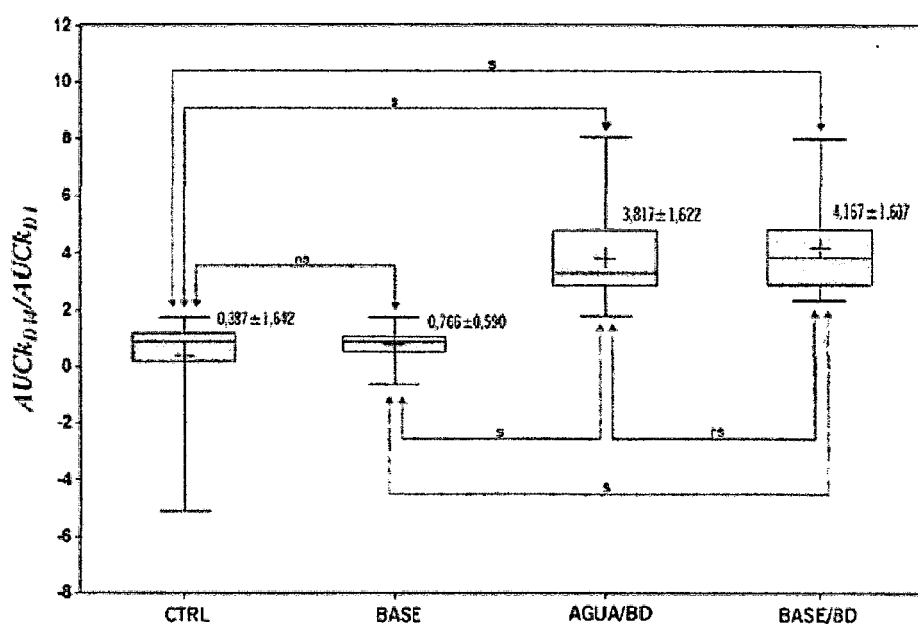


FIG. 7C

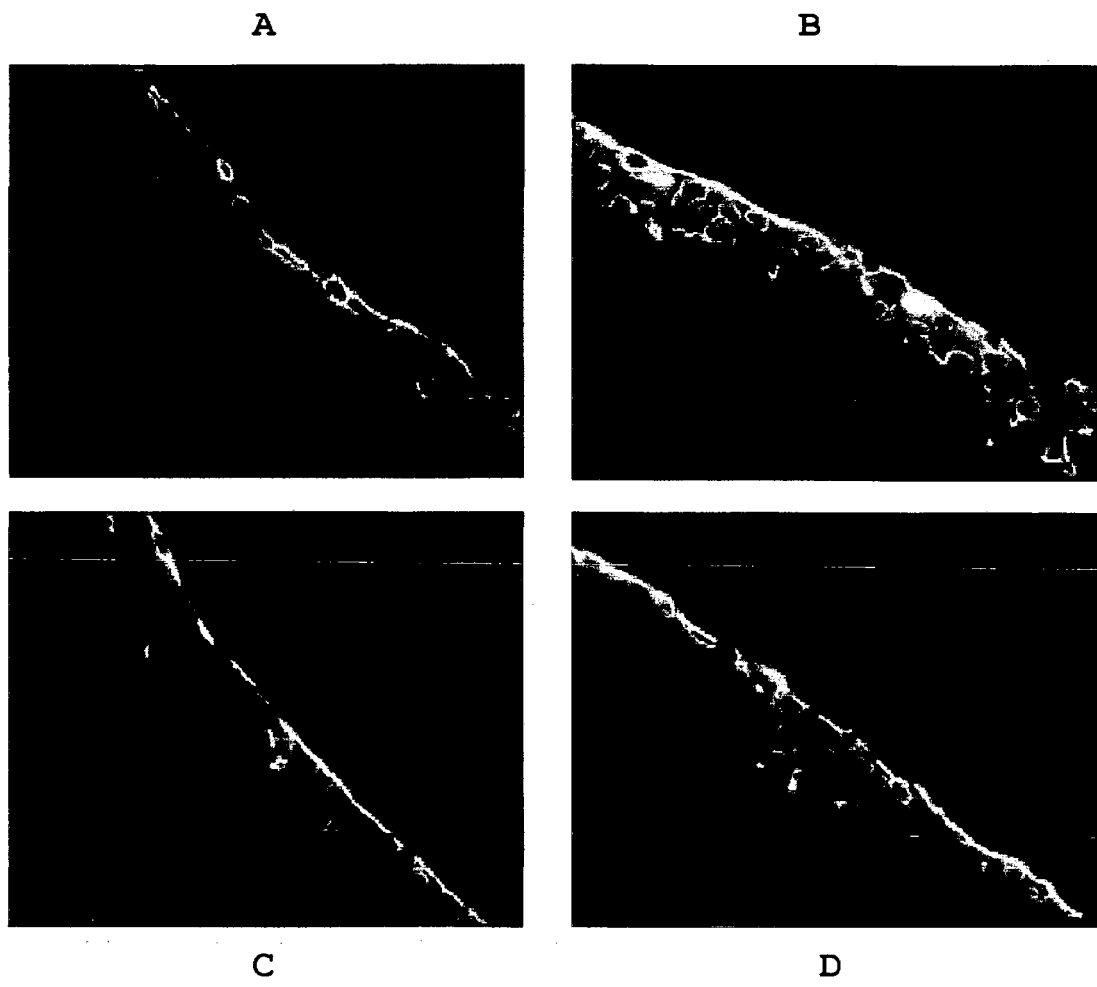


FIG. 8A

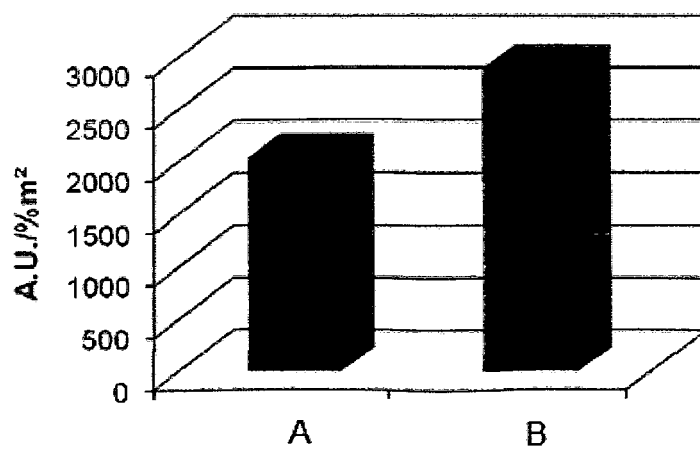


FIG. 8B

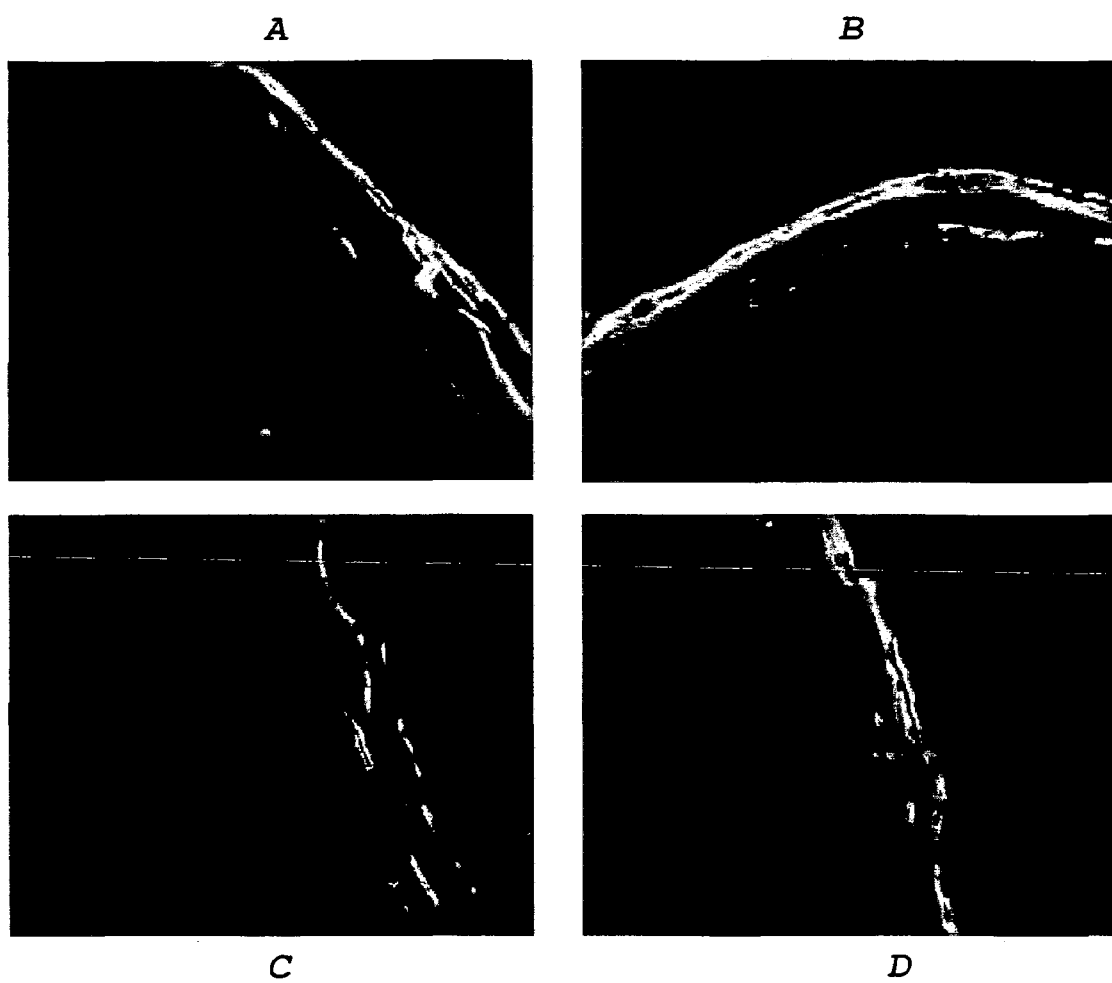


FIG. 9A

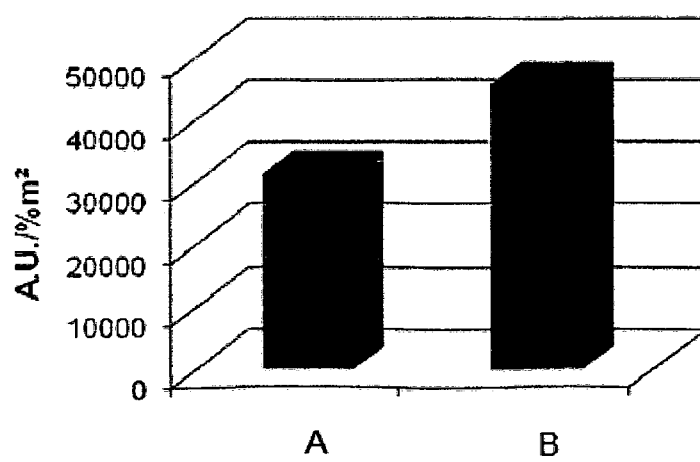


FIG. 9B

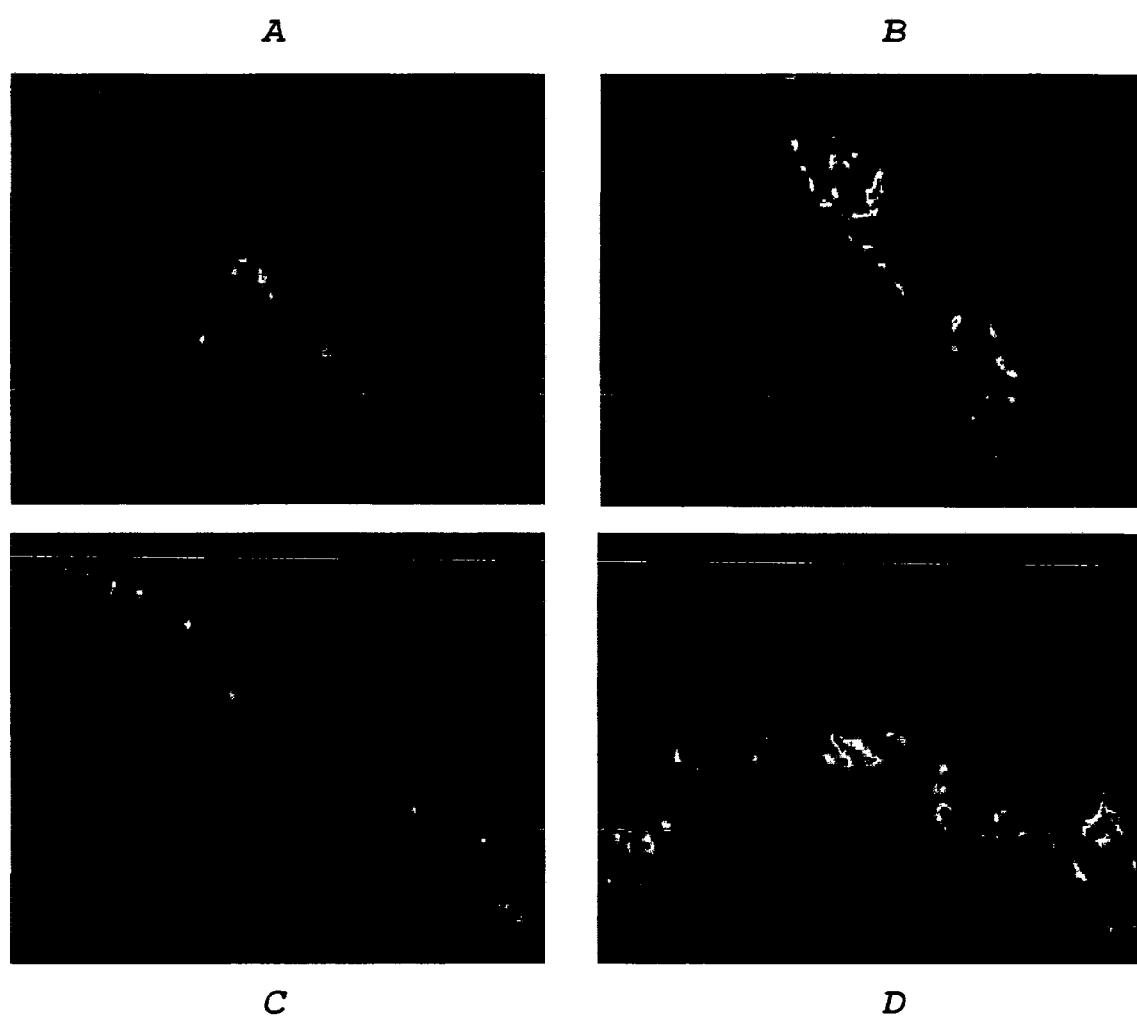


FIG. 10B

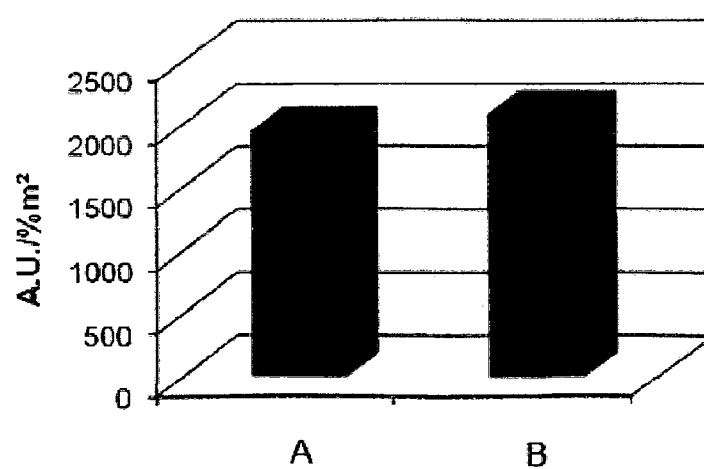


FIG. 10B