



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

(21) BR 102014019194-1 A2

(22) Data do Depósito: 04/08/2014

(43) Data da Publicação: 08/03/2016
(RPI 2357)



* B R 1 0 2 0 1 4 0 1 9 1 9 4 A

(54) **Título:** COMPOSIÇÕES CONTENDO O ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO (5-ALA) E SEU DERIVADO METIL-5-ALA (M-ALA) E USO DAS COMPOSIÇÕES

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/198 ; A61K 31/221 ; A61K 8/41 ; A61P 35/00

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP

(72) **Inventor(es):** VANDERLEI SALVADOR BAGNATO, CRISTINA KURACHI, ALESSANDRA KEIKO LIMA FUJITA, MICHELLE BARRETO REQUENA, PRISCILA FERNANDA CAMPOS DE MENEZES

(74) **Procurador(es):** MARIA APARECIDA DE SOUZA

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÕES CONTENDO O ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO (5-ALA) E SEU DERIVADO METIL-5-ALA (M-ALA) E USO DAS COMPOSIÇÕES. A presente patente de invenção refere-se a composições cosméticas e/ou dermatológicas contendo o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e o Metil-5-ALA (M-ALA) em formulações de emulsão água em óleo (A/O) e emulsão óleo em água (O/A) para aplicação tópica. Tais composições são utilizadas para otimização da Terapia Fotodinâmica (TFD) no tratamento do câncer e do rejuvenescimento da pele. Elas potencializam a disponibilização do 5-ALA e M-ALA na pele, aumentando consequentemente sua penetração através do extrato córneo, epiderme e derme, favorecendo a formação de Protoporfirina IX (PPIX) nas diferentes camadas da pele, que, quando na presença de luz, leva as células tumorais à morte por necrose e/ou apoptose. Quando utilizadas para o rejuvenescimento da pele, atuam na reestruturação da derme e epiderme estimulando colágeno e elastina aumentando, portanto, a resistência mecânica da pele.

100% ALA + 0% MAL	80% ALA + 20% MAL	60% ALA + 40% MAL	50% ALA + 50% MAL	40% ALA + 60% MAL	20% ALA + 80% MAL	0% ALA + 100% MAL
1	2	3	4	5	6	7
Emulsão O/A						
Emulsão A/O						

**COMPOSIÇÕES CONTENDO O ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO (5-ALA) E
SEU DERIVADO METIL-5-ALA (M-ALA) E USO DAS COMPOSIÇÕES**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se insere no campo de aplicação da química, farmácia, medicina, mais especificamente, das necessidades humanas, de preparações para finalidades médicas, uma vez que se refere ao desenvolvimento de uma composição cosmética e dermatológica contendo o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e o Metil-5-ALA (M-ALA) que tem por objetivo otimizar a Terapia Fotodinâmica (TFD) no tratamento do câncer e do rejuvenescimento da pele de aplicação tópica.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] Atualmente, a Terapia Fotodinâmica - TFD caracteriza-se por um conjunto de processos físicos, químicos e biológicos que ocorre após a administração de compostos fotossensibilizantes capazes de absorver a luz do laser e/ou LED, em comprimento de onda específico, levando a mecanismos de transferência de energia entre o Fotossensibilizador (FS) e o oxigênio molecular presente nos tecidos, gerando então espécies reativas de oxigênio capazes de levar o tecido tumoral à morte.

[003] A luz está associada a tratamentos estéticos e dermatológicos com eficácia comprovada no combate aos processos de envelhecimento. O ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e derivados quando utilizado para fins de rejuvenescimento atua estimulando a produção de colágeno e elastina, proteínas

presentes na derme (camada mais interna da pele) responsável pela resistência e sustentação mecânica da pele, diminuindo, portanto a percepção visual das rugas e linhas de expressão. Além disso, atua na remoção de manchas decorrentes de hiperpigmentação proporcionando um aspecto mais jovial da pele.

[004] A TFD com 5-ALA e suas derivações como no caso o Metil-5-ALA (M-ALA), como precursores de formação de Protoporfirina IX (PPIX), vem sendo utilizados no tratamento e diagnóstico de diferentes tipos de tumores e outros tipos de tratamentos de pele no campo da dermatologia (saúde e beleza).

[005] A aplicação tópica do 5-ALA e M-ALA apresenta várias vantagens de uma aplicação localizada e não sistêmica, mas também apresenta algumas limitações quanto à penetração da droga na pele, limitando, portanto, a efetividade da TFD.

[006] O 5-ALA é um pró-fármaco, precursor da PPIX, através da rota biossintética do heme, precursor da hemoglobina que está presente nas células vermelhas do sangue, sendo responsável pelo transporte de oxigênio e gás carbônico no organismo.

[007] A síntese de 5-ALA é controlada por um mecanismo de *feedback* negativo, no qual a presença de heme livre inibe a síntese de 5-ALA. No caso quando o 5-ALA é administrado de forma exógena,

gera o acúmulo intracelular de PPIX, cuja conversão à heme é relativamente lenta.

[008] O 5-ALA é uma molécula pequena, em contraste com as porfirinas, hidrossolúvel e se apresenta na forma zwitterion em pH fisiológico, ou seja, apresenta carga positiva no grupamento amino e carga negativa no grupamento carboxílico o que caracteriza o 5-ALA como um composto anfótero. Neste contexto, o 5-ALA quando em meio ácido age como uma base e, em meio básico, age como um ácido.

[009] A estabilidade e efetividade do 5-ALA em solução e/ou emulsão depende do pH, concentração e tempo de aplicação. Desse modo deve-se utilizar o 5-ALA em emulsões, em pHs menores ou igual a 5 e somente aplicá-lo no momento da utilização, evitando problemas de estabilidade quando em altas concentrações.

[010] Pode-se dizer que além das características do tecido, também deve se destacar que a difusão do 5-ALA na pele, depende das suas características químicas (balanço hidrofílico/lipofílico) de difusão no extrato córneo (barreira lipofílica), camada mais externa da pele, seca e impermeável à água, rica em queratina e outras proteínas e lipídeos.

[011] Além das características hidrofílicas e lipofílicas das moléculas, a capacidade de permeação de substâncias através do extrato córneo, epiderme e derme, dependem das características dos

veículos, carreadores e emulsões responsáveis pela entrega efetiva na pele.

[012] O 5-ALA sendo uma molécula hidrofílica apresenta limitada capacidade de atravessar as barreiras biológicas da pele, em específico o extrato córneo. Esta capacidade, sendo uma condição fundamental para a conversão de 5-ALA em PPIX, mostra que a principal limitação para a Terapia Fotodinâmica com 5-ALA tópico pode estar na profundidade de penetração no extrato córneo.

[013] O desenvolvimento de alternativas que proporcionem um aumento na penetração do 5-ALA e seus derivados nos tecidos normais e tumorais constitui uma maneira de otimizar a TFD.

[014] Para otimizar a penetração do 5-ALA, várias derivações da molécula do mesmo foram propostas como é o caso do M-ALA que apresenta um grupamento metil capaz de tornar a molécula do 5-ALA mais hidrofóbica, facilitando, portanto, a sua difusão e/ou penetração no extrato córneo queratinizado, atingindo uma maior profundidade de penetração na pele.

[015] De acordo com os dados da literatura o 5-ALA produz PPIX em um tempo menor e em maior quantidade, quando comparado ao M-ALA. No entanto, o M-ALA devido a sua característica menos hidrofílica, deveria teoricamente penetrar mais profundamente no tecido do que o 5-ALA, levando a um maior efeito fotodinâmico, porém há uma escassez

relativa de estudos comparativos de eficácia e não há dados convincentes para apoiar esta hipótese.

[016] Quanto à formação de PPIX na pele para o 5-ALA e M-ALA verifica-se que a formação é praticamente a mesma para ambos. Além disso, a dor durante o tratamento não difere para ambos os medicamentos (5-ALA e M-ALA).

[017] Neste contexto pode-se sugerir que apesar do 5-ALA e M-ALA apresentarem diferenças quanto às características químicas da molécula (lipo/hidrofiliicidade), o que os torna mais localizados na superfície ou em profundidade, o efeito fotodinâmico é o mesmo.

[018] Apesar disso esta efetividade de formação de PPIX (quantidade e tempo) ora superficial ora em profundidade poderá influenciar o tratamento fotodinâmico da aplicação tópica da TFD.

[019] O dano fotodinâmico através da aplicação da TFD depende de várias variáveis relacionadas ao tipo de tecido, características físico-químicas da molécula, tipos de veículos e emulsões entre outros.

[020] Os produtos comerciais e/ou estudos com 5-ALA e M-ALA se utilizam de bases cosméticas e/ou dermatológicas, ora mais hidrofílicas no caso do 5-ALA ora mais lipofílicas no caso do M-ALA favorecendo, portanto, a liberação de ambos na pele, já que ficam disponíveis na fase externa de maior volume da emulsão.

[021] A adição de 5-ALA em sistemas mais lipossolúveis e/ou M-ALA em sistemas mais hidrofílicos diminui o tempo de liberação destas moléculas, já que as mesmas se localizam na interface da emulsão.

[022] A PPIX e outros intermediários formados após a administração tópica do 5-ALA e derivados são eliminados rapidamente do corpo, o que limita o risco de fotossensibilização da pele, sendo uma vantagem da terapia tópica à endógena utilizando derivados de porfirinas e clorinas.

[023] Em estudos clínicos, as concentrações de 5-ALA variam entre 5 e 20%, no entanto, os melhores resultados terapêuticos foram obtidos com concentrações entre 10 e 20% visto que a atividade do fotossensibilizante é dependente da sua concentração no tecido alvo. Já para o M-ALA, a concentração utilizada é de 16%, concentração esta encontrada no produto farmacêutico a base de M-ALA chamado METVIX.

[024] Existe uma grande divergência nos diversos protocolos sobre qual o melhor veículo (oleoso ou aquoso) e/ou tipo de emulsão a ser utilizado no preparo do 5-ALA. Formulações como emulsão água/óleo (A/O) e óleo/água (O/A), já foram previamente testadas, porém, a mais utilizada é a emulsão óleo/água com 5-ALA na concentração de 20%. Além disso, a adição de compostos quelantes como o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e o solvente

dimetilssulfóxido (DMSO) são sempre utilizados já que levam ao aumento na síntese de PPIX.

[025] A utilização de sistemas de liberação de fármacos e/ou utilização de micro e nanoemulsões, proporcionam um aumento na penetração do 5-ALA e seus derivados na pele.

[026] Sabendo-se que existem vários fatores que influenciam no aumento da penetração do 5-ALA e derivados, de acordo com a literatura, classificou-se estes fatores em 4 grupos:

Grupo 1 - Diferenças químicas e físico-químicas do 5-ALA que interferem na sua penetração na pele:

- O tipo de 5-ALA e suas derivações;
- A concentração do 5-ALA no tecido;
- O tipo de veículo (oleoso/aquoso/sólido) utilizado na preparação do 5-ALA;
- A utilização de veículos químicos (EDTA e DMSO);
- O tipo de emulsão/microemulsão ou nanoemulsão utilizada na confecção da pomada/creme/loção de 5-ALA;
- A utilização de sistemas de entrega (lipossomas, vesículas, etc.);
- Modificações químicas na molécula do 5-ALA (balanço hidro/lipofílico), estabilização da molécula, etc.;
- Estabilidade do 5-ALA (preparo imediato da amostra, pH, etc.);

Grupo 2 - Diferenças no sistema de iluminação e dosimetria de luz adequada que interferem na penetração do 5-ALA na pele:

- Sistemas Lasers para a irradiação do tecido na região do vermelho e infravermelho (penetração e aumento da temperatura);
- Sistemas Lasers de ablação do tecido;
- Sistemas Lasers de ablação em femtosegundos que provocam micro perfurações na pele;

Grupo 3 - Diferenças relativas às características da superfície tumoral que interferem na penetração do 5-ALA na pele:

- Profundidade da lesão;
- Espessura do estrato córneo (barreira lipídica);
- Diferença na captação do 5-ALA pelas células que estão contidas no tumor (normal e tumoral);

Grupo 4 - Diferenças relativas à utilização de técnicas mecânicas que interferem na penetração do 5-ALA na pele:

- Utilização de sistemas de ultrassom, iontoforese, indutores de pressão negativa, injeções, micro agulhas e outros.

[027] Atualmente existem poucos medicamentos comerciais devidamente registrados no Brasil contendo 5-ALA e derivados: *Levulan kerastick* (DUSA Pharmaceuticals, Inc., Estados Unidos), *Gliolan* (medac GmbH, Alemanha) e *Metvix* (Galderma, Reino

Unido). O medicamento *Levulan kerastick* apresenta o cloridrato do ácido 5-aminolevulínico aplicado em creme a 20%, já o *Gliolan* apresenta o cloridrato do ácido 5-aminolevulínico em pó para solução oral na concentração de 30 mg/ml e o *Metvix* apresenta o cloridrato de aminolevulinato de metila aplicado em creme a 16%. No Brasil, a empresa PDT-PHARMA atualmente produz também medicamento à base de 5-ALA e derivados como o cloridrato do ácido 5-aminolevulínico e o cloridrato de aminolevulinato de metila. Estes medicamentos, aplicados em creme a 20%, no momento estão em fase de testes clínicos finais para posterior registro na ANVISA.

[028] Com o intuito de inovar nas composições dermatológicas e cosméticas, para serem utilizadas no tratamento do câncer e em nível dermatológico foi desenvolvida a presente invenção, a qual consiste de uma composição contendo a associação de 5-ALA e M-ALA.

ESTADO DA TÉCNICA

[029] O pedido de patente PI0206723-4 refere-se a uma composição contendo o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e seus derivados na forma de um gel líquido cristalino, apresentando, preferencialmente, a fase cúbica. Tal configuração não apresenta conflito com a presente invenção já que a mesma trata-se de uma composição na forma de um gel líquido cristalino onde os compostos ativos de 5-ALA e seus derivados são incorporados na fase lamelar ou cúbica da emulsão na faixa de concentração de 0,2-2%. Nesta patente não se menciona nenhuma associação entre os ativos

de 5-ALA e derivados. O objetivo da mesma é demonstrar a incorporação dos ativos no gel para avaliar posteriormente o desempenho na formação de PPIX para aplicação em Terapia Fotodinâmica.

[030] Uma composição contendo o ácido 5-aminolevulínico, um derivado do mesmo e uma enzima proteolítica foi descrita no pedido de patente CN101745102 para tratamento de doenças ginecológicas. Esta composição não é semelhante a da presente invenção já que a mesma trata-se de uma composição contendo 5-ALA e seus derivados na presença de enzimas proteolíticas que aperfeiçoaria a sua penetração na pele. Nesta patente não se menciona nenhuma associação entre os ativos de 5-ALA e derivados. O objetivo da mesma é demonstrar a otimização da penetração do 5-ALA e seus derivados através da presença de enzimas na emulsão, avaliando posteriormente o desempenho na formação de PPIX para aplicação em Terapia Fotodinâmica.

[031] O pedido de patente JP2011026221 descreve uma composição que contém o 5-ALA e um éter, simultaneamente, para ser utilizada em terapia fotodinâmica e diagnóstico fotodinâmico, promovendo o aumento da quantidade de PPIX acumulado em tecidos afetados sem se aumentar a dosagem de 5-ALA e assim, o efeito de 5-ALA pode ser aumentado. Tal composição é diferente da composição da presente invenção, pois se trata de uma composição contendo 5-ALA associado a um éter como solvente para aumentar a sua perfusão ou permeação na pele. Nesta patente não se menciona nenhuma associação entre os ativos de 5-ALA e derivados. O objetivo da mesma é demonstrar a otimização da penetração do 5-ALA através da presença de um éter como

solubilizante, avaliando posteriormente o desempenho na formação de PPIX para aplicação em Terapia Fotodinâmica.

[032] O pedido de patente PI9504090-0 refere-se a uma composição estável em armazenagem, pronta para uso, para ser utilizada no tratamento de câncer, a qual contém ácido 5-aminolevulínico ou seus derivados e tem um pH de cerca de 1,8 a cerca de 4,5. Tal pedido não concorre com a patente que está sendo pleiteada já que a mesma trata-se de uma composição contendo somente 5-ALA em uma composição farmacêutica estável em uma faixa de pH. Nesta patente não se menciona nenhuma associação entre os ativos de 5-ALA e derivados. O objetivo da mesma é demonstrar a aplicação do 5-ALA na Terapia Fotodinâmica.

[033] O pedido de patente US6559183 refere-se a uma composição que compreende uma nano emulsão que contém o ácido 5-aminolevulínico, bem como um veículo numa fase aquosa. Esta invenção também se refere a uma preparação farmacêutica contendo esta composição. As nano emulsões deste tipo podem ser utilizadas em terapia fotodinâmica, bem como na detecção de células proliferativas. Tal composição não apresenta semelhança com a referida invenção já que a mesma trata-se de uma composição contendo 5-ALA incorporado em uma nanoemulsão para aumentar a sua perfusão ou permeação na pele. Nesta patente não se menciona nenhuma associação entre os ativos de 5-ALA e derivados. O objetivo da mesma é demonstrar a otimização da penetração do 5-ALA quando incorporado em uma nanoemulsão, avaliando posteriormente o desempenho na formação de PPIX para aplicação em Terapia Fotodinâmica.

[034] A composição cosmética requerida pela presente invenção contém 20% de 5-ALA ou M-ALA em misturas de 0-100% de ambos os pró-fármacos (5-ALA e M-ALA) e é incorporada em uma emulsão A/O (característica oleosa) e O/A (característica aquosa). O objetivo desta patente é demonstrar que a mistura de ambos os pró-fármacos nas duas emulsões propostas aperfeiçoam da mesma forma a formação de PPIX na pele, em nível superficial e profundo, já que o 5-ALA apresenta uma maior formação superficial e o M-ALA, em profundidade para aplicação em Terapia Fotodinâmica.

OBJETIVO E VANTAGENS DA INVENÇÃO

[035] Pensando na otimização da Terapia Fotodinâmica (TFD) pelo 5-ALA e M-ALA, este pedido tem por objetivo demonstrar que duas substâncias farmacêuticas isoladas como o 5-ALA e M-ALA que apresentam o mesmo potencial de formação de PPIX e induzem o mesmo dano fotodinâmico, quando associadas são capazes de potencializar o efeito da TFD.

[036] A composição cosmética proposta na presente invenção é diferenciada por unir as melhores características do 5-ALA e seu éster metil (M-ALA) quando em formulações cosméticas, ora mais oleosa, ora mais aquosa, capaz de formar PPIX na pele tanto a nível superficial quando em profundidade. O 5-ALA e seu derivado M-ALA quando aplicados na pele são capazes de permear através do extrato córneo e por difusão penetrar no interior das células das camadas da pele (epiderme e derme), induzindo a formação de PPIX. A proporção entre 5-ALA e M-ALA foi estudada profundamente nas duas emulsões,

com características diferentes, com a finalidade de avaliar se o comportamento e/ou formação de PPIX, tanto em nível superficial e em profundidade, era o mesmo tornando possível conseguir uma mistura de ambos os pró-fármacos que independesse da característica da emulsão. As proporções testadas na união desses pró-fármacos propiciaram o conhecimento aprofundado desses compostos e das misturas, para os quais até então, havia dúvidas sobre como quantificar a produção de PPIX e seu dano causado. Isso foi importante, pois o conhecimento da melhor mistura que produziu PPIX em pele sadia e seu dano causado após a TFD, tanto superficial quanto mais interno, contribuiu para a eficiência na Terapia Fotodinâmica em doenças de pele e rejuvenescimento da mesma, e futuramente poderá ser utilizada clinicamente.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[037] A presente patente de invenção refere-se a uma composição cosmética e dermatológica contendo o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e o Metil-5-ALA (M-ALA) para otimização da Terapia Fotodinâmica (TFD) e o rejuvenescimento da pele de aplicação tópica.

[038] Esta composição potencializa a disponibilização do 5-ALA e M-ALA na pele, aumentando conseqüentemente sua penetração através do extrato córneo, epiderme e derme, favorecendo a formação de Protoporfirina IX (PPIX) nas diferentes camadas da pele, que, quando na presença de luz, leva as células tumorais à morte por necrose e ou apoptose. Quando utilizado para o rejuvenescimento

da pele, atua na reestruturação da derme e epiderme estimulando colágeno e elastina aumentando, portanto, a resistência mecânica da pele.

[039] Quanto à % de 5-ALA e M-ALA na composição, capaz de gerar um maior efeito fotodinâmico, encontrou-se a faixa de 60-40% de 5-ALA e M-ALA para a emulsão óleo em água O/A e de 40-60% para a emulsão água em óleo A/O sendo que a emulsão contendo 50% de ambas as substâncias apresenta melhor desempenho para os dois tipos de emulsão.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[040] A Figura 1 mostra uma representação exemplificativa dos dados obtidos, através da análise qualitativa das imagens por fluorescência de campo amplo, dos ensaios realizados com o protótipo. As misturas foram formuladas por porcentagem, sendo (1) - 100% 5-ALA, (2) - 80% 5-ALA e 20% M-ALA, (3) - 60% 5-ALA e 40% M-ALA, (4) - 50% 5-ALA e 50%M-ALA, (5) - 40% 5-ALA e 60% M-ALA, (6) - 20% 5-ALA e 80% M-ALA.

[041] A Figura 2 representa graficamente os dados obtidos através da análise quantitativa das imagens por fluorescência de campo amplo, dos ensaios realizados com emulsão óleo em água O/A para as diferentes misturas para a formação da PPIX.

[042] A Figura 3 representa graficamente os dados obtidos, através da análise quantitativa das imagens por fluorescência de campo amplo, dos ensaios realizados com emulsão água em óleo A/O para as diferentes misturas para a formação da PPIX.

[043] A Figura 4 mostra uma representação exemplificativa do dano fotodinâmico após 24h de terapia fotodinâmica para a emulsão O/A.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[044] A presente invenção apresenta dois tipos de bases cosméticas e/ou dermatológicas: emulsão água em óleo (A/O) e emulsão óleo em água (O/A), capazes de favorecer a penetração do 5-ALA e M-ALA respectivamente, devido às características hidrofóbicas e hidrofílicas dos mesmos.

[045] As tabelas 1 e 2 mostram as formulações referentes aos dois tipos de emulsão, compostas de 5-ALA e M-ALA. Observa-se na Tabela 1 que a formulação apresenta uma maior carga oleosa quando comparada à formulação da Tabela 2 que apresenta uma característica mais aquosa (hidrofílica).

Tabela 1: Formulação da emulsão água em óleo (A/O).

Emulsão		
A/O		Funcionalidade na emulsão
Ingrediente /ativo	Faixa de concentração%	
Emulsionante polimérico (e/ou ceras e bases auto emulsificantes suaves A/O) aniônico: mistura contendo acrilato e C10-30 alquil acrilato crosspolímero, estearato de sorbitol, oleato de poliglicerina, monooleato de sorbitol e monooleato de glicerina, lanolina; e emulsionantes aniônicos O/A: mistura contendo álcool cetearílico e sodium cetearílico sulfúrico (lanette N) e cetil fosfato.	0-30%	Emulsionante

Manteigas naturais (manteiga de cacau, murumuru, tucumã), ceras animais e vegetais (abelha, candelita e carnaúba), carbômeros (Carbopol), polímeros (poliacrilato de sódio ou carbômero sódico; metacrilato de poliglicerila; poliacrilamida, copolímero de acrilamida (e) parafina (e) isoparafina (e) polisorbato), álcoois graxos (cetílico, cetosteárico, estearílico, berrênico), silicones.	0-10%	Espessante
Glicerina, propilenoglicol, glicerol, dimeticona, ciclometicona, óleo mineral, esqualano, lactatos, oleato de decila (CETIOL V)	1-20%	Emoliente
EDTA, ácido cítrico	0,15-0,5%	Agente sequestrante/quelante
DMSO, propilenoglicol	0-5%	Solubilizante
Propilparabeno, metilparabeno, fenoxietanol, etilparabeno, butilparabeno, álcool benzílico ou germal.	0,05-0,2%	Conservante
BHT, vitamina C, vitamina E	0,05_0,1%	Antioxidante da formulação
Água destilada	30-40%	Veículo

Tabela 2: Formulação da emulsão óleo em água (O/A).

Emulsão		
O/A		Funcionalidade na emulsão
Ingrediente /ativo	Faixa de concentração %	

Emulsionante polimérico (e/ou ceras e bases auto emulsificantes suaves O/A) não iônico: polisorbato 60, mistura contendo álcool cetosteárilico e álcool cetosteárilico 20 EO, mistura contendo hexadecanol, polisorbato 60, ác. esteárico 20 EO, monoestearato glicerila e hexadecanol palmitato, mistura contendo óleo mineral, petrolatum, álcool lanolina, álcool graxo e álcool graxo etoxilado, mistura contendo álcool cetosteárilico e polisorbato 60 ou mistura contendo acrilato e C10-30 alquil acrilato crosspolímero.	0-20%	Emulsionante
Manteigas naturais (manteiga de cacau, murumuru, tucumã); ceras animais e vegetais (abelha, candelita e carnaúba); carbômeros (Carbopol); polímeros (poliacrilato de sódio ou carbômero sódico; metacrilato de poliglicerila; poliacrilamida, copolímero de acrilamida (e) parafina (e) isoparafina (e) polisorbato); álcoois graxos (cetílico, cetosteárilico, estearílico, berrênico), silicones	0-5%	Espessante
Glicerina, propilenoglicol, glicerol, dimeticona, ciclometicona, óleo mineral, esqualano, lactatos, oleato de decila (CETIOL V)	1-10%	Emoliente
EDTA, ácido cítrico	0,15-0,5%	Agente sequestrante/quelante
DMSO	0-5%	Solubilizante
Propilparabeno, metilparabeno, fenoxietanol, etilparabeno, butilparabeno, álcool benzílico ou germal.	0,05-0,2%	Conservante
BHT, vitamina C, vitamina E	0,05-0,2%	Antioxidante da formulação
Água destilada	55-65%	Veículo

[046] A efetividade das sete misturas de 5-ALA e M-ALA nas duas emulsões propostas (Tabelas 1 e 2) foi testada por diferentes estudos utilizando

técnicas óticas por imagem de fluorescência de campo amplo, em modelos de pele de porco.

[047] Na Figura 1 observam-se as imagens de fluorescência indicando a formação de PPIX em 3 horas (fluorescência vermelha) para os diferentes tipos de misturas de 5-ALA e M-ALA para os dois tipos de emulsão (A/O e O/A). São 14 campos analisados, que variam de 0% a 100% 5-ALA e 0% a 100% M-ALA, sendo as extremidades, 1 e 7, compostas somente por 5-ALA e M-ALA, e 2 a 6 composições de 5-ALA e M-ALA que variam de 80-20% 5-ALA e M-ALA.

[048] De acordo com esta figura, fica evidente que a formação de PPIX para o 5-ALA (1) e M-ALA (7) é menor do que quando associados na faixa de concentração de 40-60% (misturas de 3-5) para ambas as emulsões.

[049] As análises quantitativas, representadas graficamente nas Figuras 2 e 3, foram analisadas através de uma função de contagem de pixels vermelhos. De acordo com os resultados foi verificado que na faixa de concentração de 60-40 % de 5-ALA e 40-60% de M-ALA a quantidade de PPIX formada é maior do que as misturas contendo 100% de 5-ALA (1) e 100% de M-ALA (7). Além disso, verificou-se que em 50% de ambas as emulsões a formação de PPIX é máxima.

[050] Na Figura 4, observa-se para a emulsão O/A que o dano fotodinâmico averiguado pela inflamação visual da pele (vermelhidão) é maior para a mistura contendo 50% de 5-ALA e M-ALA.

[051] Nos testes realizados in vivo em pele de porco utilizou-se o 5-ALA e M-ALA a 20% nas sete misturas com % de 5-ALA e M-ALA variando de 100-0% de 5-ALA e 0-100% de M-ALA nos dois tipos de emulsões (A/O e O/A) totalizando catorze misturas no total. A formulação para as duas emulsões está descrita nas Tabelas 1 e 2. As porcentagens das misturas de 1-7 para ambas as misturas nas 2 emulsões pode ser observada na Tabela 3.

Tabela 3: Descritivo das formulações das misturas de 5-ALA e M-ALA (%) nas duas emulsões.

Amostras	Emulsão A/O		Amostras	Emulsão O/A	
	5-ALA (%relativa)	M-ALA (%relativa)		5-ALA (%relativa)	M-ALA (%relativa)
1	100	0	1	100	0
2	80	20	2	80	20
3	60	40	3	60	40
4	50	50	4	50	50
5	40	60	5	40	60
6	20	80	6	20	80
7	0	100	7	0	100

[052] A composição compreendendo 5-ALA e M-ALA em uma faixa de concentração de ambos de 40-60% pode ser utilizada nestes dois sistemas de emulsão (A/O ou O/A) apresentando a mesma performance na formação de PPIX.

[053] Quando se conhece a natureza da emulsão, em específico para a aplicação da mistura de 5-ALA e M-ALA em uma emulsão A/O sugere-se a utilização de 40-50% de 5-ALA e de 50-60% de M-ALA. Já, para a aplicação de 5-ALA e M-ALA em uma emulsão O/A sugere-se a utilização de 50-60% de 5-

ALA e de 40-50% de M-ALA. Independentemente do tipo de emulsão utilizada, a mistura de 50% de 5-ALA e 50% de M-ALA apresenta eficiência máxima de formação de PPIX, bem como elevado dano fotodinâmico.

[054] Esta formulação cosmética e/ou dermatológica apresenta elevado potencial de aplicação imediata em Terapia Fotodinâmica e no rejuvenescimento da pele possibilitando a otimização da aplicação tópica com 5-ALA e M-ALA.

[055] De acordo com os resultados apresentados fica evidente que a formação de PPIX é maior na faixa de concentração de 40-60% de 5-ALA e M-ALA para ambas as emulsões. Na concentração de 50% de 5-ALA e M-ALA a formação de PPIX e a eficácia fotodinâmica independem do tipo de emulsão utilizada.

REIVINDICAÇÕES

1. Composições **CARACTERIZADAS** pelo fato de que compreendem a associação de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e seu derivado metil (M-ALA), em bases cosméticas e/ou dermatológicas do tipo emulsão água em óleo (A/O) e emulsão óleo em água (O/A).

2. Composições, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que a porcentagem de 5-ALA e M-ALA com maior eficiência na emulsão água em óleo (A/O) ser de 40-60% de 5-ALA e M-ALA e na emulsão óleo em água (O/A) ser de 60-40% de 5-ALA e M-ALA.

3. Composições, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **CARACTERIZADAS** pelo fato de a porcentagem de 50-50% de 5-ALA e M-ALA possuir eficiência máxima independentemente da característica da emulsão.

4. Composições, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que a formulação da emulsão água em óleo (A/O) compreende:

- 0 a 30% de emulsionante;
- 0 a 10% de espessante;
- 1 a 20% de emoliente,
- 0,15 a 0,5% de agente sequestrante/quelante;
- 0 a 5% de solubilizante;
- 0,05 a 0,2% de conservante;
- 0,05 a 0,1% de antioxidante;
- 30 a 40% de veículo.

5. Composições, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o emulsionante

compreende, preferencialmente, mistura contendo acrilato e C10-30 alquil acrilato crosspolímero, estearato de sorbitol, oleato de poliglicerina, monooleato de sorbitol, monooleato de glicerina, lanolina, mistura contendo álcool cetearílico e sodium cetearílico sulfúrico ou cetil fosfato.

6. Composições, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o espessante compreende, preferencialmente, manteiga de cacau, murumuru ou tucumã; ceras de abelha, candelita ou carnaúba; carbopol; poliacrilato de sódio ou carbômerosódico; metacrilato de poliglicerila; poliacrilamida, copolímero de acrilamida (e) parafina (e) isoparafina (e) polisorbato; álcoois cetílico, cetoestearílico, estearílico ou berrênico ou silicones.

7. Composições, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o emoliente compreende, preferencialmente, glicerina, propilenoglicol, glicerol, dimeticona, ciclometicona, óleo mineral, esqualano, lactatos ou oleato de decila.

8. Composições, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o agente sequestrante/quelante compreende, preferencialmente, EDTA ou ácido cítrico.

9. Composições, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o solubilizante compreende, preferencialmente, DMSO ou propilenoglicol.

10. Composições, de acordo com a reivindicação

4, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o conservante compreende, preferencialmente, propilparabeno, metilparabeno, fenoxietanol, etilparabeno, butilparabeno, álcool benzílico ou germal.

11. Composições, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o antioxidante compreende, preferencialmente, BHT, vitamina C ou vitamina E.

12. Composições, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o veículo compreende, preferencialmente, água destilada.

13. Composições, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que a formulação da emulsão óleo em água compreende:

- 0 a 20% de emulsionante;
- 0 a 5% de espessante;
- 1 a 10% de emoliente,
- 0,15 a 0,5% de agente sequestrante/quelante;
- 0 a 5% de solubilizante;
- 0,05 a 0,2% de conservante;
- 0,05 a 0,2% de antioxidante;
- 55 a 65% de veículo.

14. Composições, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o emulsionante compreende, preferencialmente, polisorbato 60, mistura contendo álcool cetosteárico e álcool cetosteárico 20 EO, mistura contendo hexadecanol, polisorbato 60, Ac. esteárico 20 EO, monoestearato glicerila e hexadecanol palmitato, mistura contendo Óleo mineral, petrolatum, álcool

lanolina, álcool graxo e álcool graxo etoxilado, mistura contendo álcool cetoesterarílico e polisorbato 60 ou mistura contendo acrilato e C10-30 alquil acrilato crosspolímero.

15. Composições, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o espessante compreende, preferencialmente, manteiga de cacau, murumuru ou tucumã; ceras de abelha, candelita ou carnaúba; carbopol; poliacrilato de sódio ou carbômerosódico; metacrilato de poliglicerila; poliacrilamida, copolímero de acrilamida (e) parafina (e) isoparafina (e) polisorbato; álcoois cetílico, cetoestearílico, estearílico ou berrênico ou silicones.

16. Composições, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o emoliente compreende, preferencialmente, glicerina, propilenoglicol, glicerol, dimeticona, ciclometicona, óleo mineral, esqualano, lactatos ou oleato de decila.

17. Composições, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o agente sequestrante/quelante compreende, preferencialmente, EDTA ou ácido cítrico.

18. Composições, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o solubilizante compreende, preferencialmente, DMSO.

19. Composições, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o conservante compreende, preferencialmente, propilparabeno, metilparabeno, fenoxietanol, etilparabeno, butilparabeno,

álcool benzílico ou germal.

20. Composições, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o antioxidante compreende, preferencialmente, BHT, vitamina C ou vitamina E.

21. Composições, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADAS** pelo fato de que o veículo compreende, preferencialmente, água destilada.

22. Uso das composições, como definidas nas reivindicações 1 a 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para aplicação tópica.

23. Uso, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para otimização da terapia fotodinâmica e o rejuvenescimento da pele.

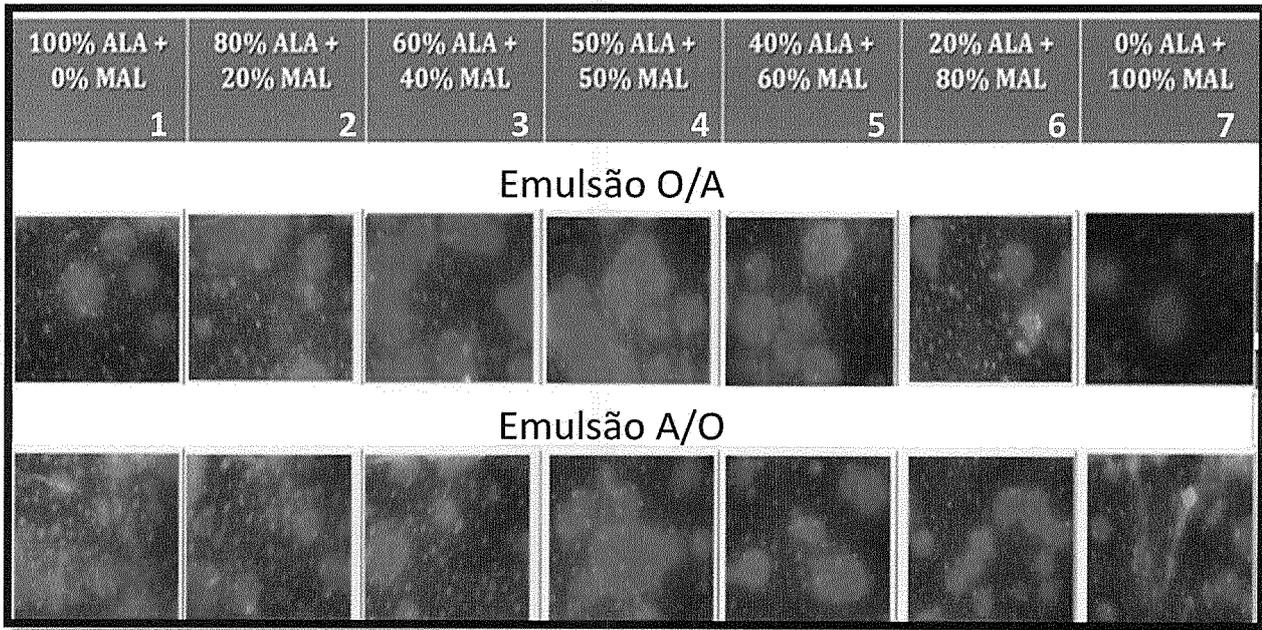


Figura 1

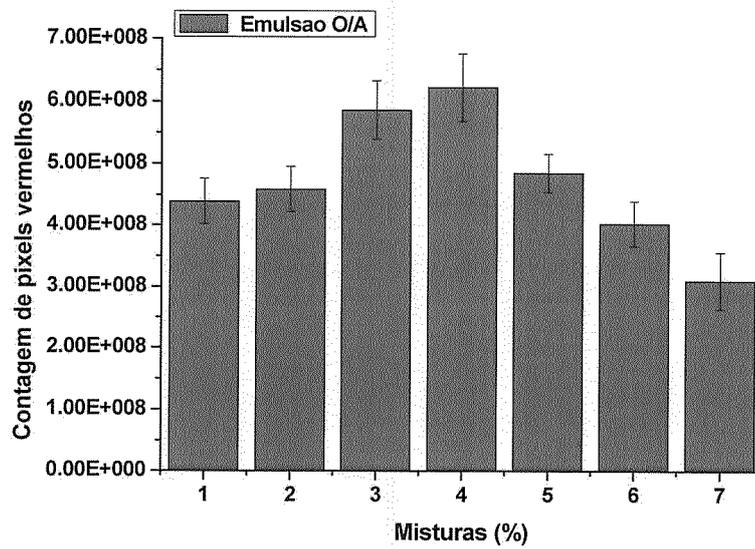


Figura 2

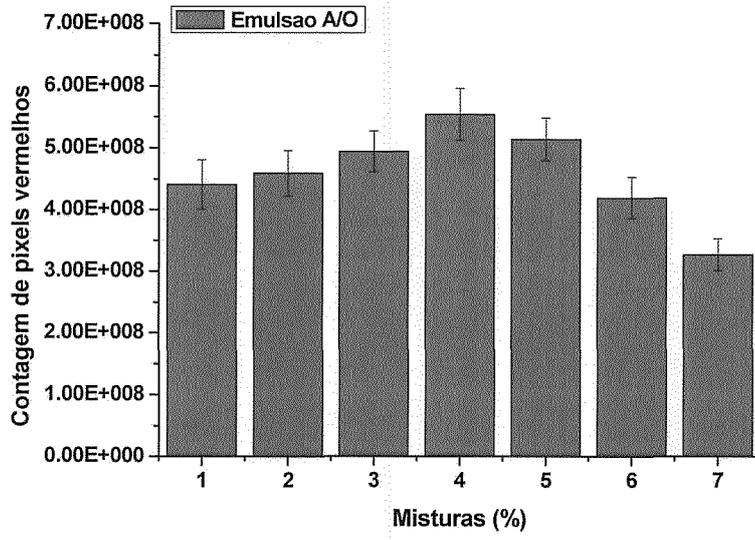


Figura 3



Figura 4

RESUMO**COMPOSIÇÕES CONTENDO O ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO (5-ALA) E SEU DERIVADO METIL-5-ALA (M-ALA) E USO DAS COMPOSIÇÕES**

A presente patente de invenção refere-se a composições cosméticas e/ou dermatológicas contendo o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e o Metil-5-ALA (M-ALA) em formulações de emulsão água em óleo (A/O) e emulsão óleo em água (O/A) para aplicação tópica. Tais composições são utilizadas para otimização da Terapia Fotodinâmica (TFD) no tratamento do câncer e do rejuvenescimento da pele. Elas potencializam a disponibilização do 5-ALA e M-ALA na pele, aumentando conseqüentemente sua penetração através do extrato córneo, epiderme e derme, favorecendo a formação de Protoporfirina IX (PPIX) nas diferentes camadas da pele, que, quando na presença de luz, leva as células tumorais à morte por necrose e/ou apoptose. Quando utilizadas para o rejuvenescimento da pele, atuam na reestruturação da derme e epiderme estimulando colágeno e elastina aumentando, portanto, a resistência mecânica da pele.