



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

(21) **PI0613356-8 A2**

(22) Data de Depósito: 19/06/2006
(43) Data da Publicação: 04/01/2011
(RPI 2087)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 36/63
A61K 31/375
A61K 31/7034
A61P 17/00

(54) Título: **COMPLEXO MOLECULAR
COMPREENDENDO ARBUTINA, ÁCIDO
ASCÓRBICO, OLEUROPEÍNA OU SEUS DERIVADOS
E USOS RELACIONADOS NA ÁREA MÉDICA**

(30) Prioridade Unionista: 24/06/2005 IT RM2005A000330

(73) Titular(es): Med Care S.R.L.

(72) Inventor(es): Tutino, Mateo.

(74) Procurador(es): Cruzeiro Newmarc Patentes e
Marcas Ltda.

(86) Pedido Internacional: PCT IT2006000464 de 19/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/137100 de 28/12/2006

(57) Resumo: COMPLEXO MOLECULAR COMPREENDENDO ARBUTINA, ÁCIDO ASCÓRBICO, OLEUROPEÍNA OU SEUS DERIVADOS E USOS RELACIONADOS NA ÁREA MÉDICA. A presente invenção refere-se a um complexo molecular compreendendo arbutina, ácido ascórbico, oleuropeína ou seus derivados e usos relacionados na área médica, por exemplo, para o tratamento da pele, mucosa e serosa, para o tratamento do envelhecimento da pele, hiperpigmentação e doenças cutâneas.

"COMPLEXO MOLECULAR COMPREENDENDO ARBUTINA, ÁCIDO ASCÓRBICO, OLEUROPEÍNA OU SEUS DERIVADOS E USOS RELACIONADOS NA ÁREA MÉDICA".

A presente invenção refere-se a um complexo
5 molecular compreendendo arbutina, ácido ascórbico, oleuropeína ou
seus derivados e usos relacionados na área médica. Mais
particularmente, a invenção refere-se a composições compreendendo
o complexo molecular acima mencionado para o tratamento da pele,
mucosa e serosa, por exemplo, para o tratamento do envelhecimento
10 da pele, hiperpigmentação e doenças cutâneas.

Atualmente, a alfa arbutina, um derivado natural
da hidroquinona, é amplamente utilizada na área de cosméticos como
um agente descolorante pelo fato de ser um inibidor da tirosinase.
A literatura relacionada e as patentes JP 2002265316, JP
15 2002145759, JP 2003277261, JP 2003277261 e JP 2004115392 revelaram
o uso desse composto a uma concentração variando de 0,05 a 10%. No
entanto, sabe-se que a arbutina pode induzir a hiperpigmentação
paradoxal. Para solucionar esse problema, foram sugeridas
diferentes soluções consistindo na adição de hidroquinona, ácidos
20 azeláico e cógico às composições contendo arbutina com outras
substâncias inibidoras da formação de tiroxina.

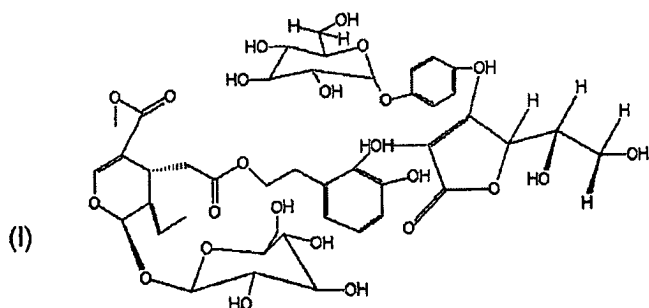
O uso de arbutina na área cosmética é recomendado
em concentrações variáveis entre 0,5 e 1% até 2%. Essas
concentrações são padronizadas uma vez que, durante o uso
25 prolongado da arbutina, especialmente em doses maiores que 1-2%,
pode ser induzida a hiperpigmentação paradoxal. Essas reações de
hiperpigmentação são claramente demonstráveis e não são
determinadas pelo aumento da enzima tirosinase uma vez que, mesmo

se a enzima for inibida, nenhum aumento da transcrição da polimerase reversa do gene 1 relacionada à produção de tiroxina ocorre, porém sim a longo prazo (Pigment Cell Res. 1998 febr; 11(1): 12-7). A arbutina aumenta a pigmentação de melanócitos humanos cultivados por meio de um mecanismo que não a indução da atividade da tirosinase. A hiperpigmentação paradoxal após o uso de doses altas e crônicas de arbutina ocorre por um causa pré-transcrição localizada. A transcriptase reversa mostra que há uma expressão acentuada da endotelina-1 e de receptores de endotelina b. Na verdade, as endotelinas são acompanhadas e acentuadas por um aumento na expressão da tirosinase mRNA. Além disso, todos esses fatores estão relacionados à TNF α , expressão do "fator de necrose tumoral alfa", que desempenha um papel fundamental na formação da hiperpigmentação pós-inflamatória, na formação de lentigo solar, psoríase, cicatrização de tecido e nos processos inflamatórios agudos e crônicos (J. Invest Dermatol. April; 116 (4):571-7. The role of epidermal endothelin cascade in the hyperpigmentation mechanism of lentigo senil, Kadono S et Al.). Portanto, o aumento do receptor de endotelina B desempenha um papel fundamental na hiperpigmentação paradoxal ou no lentigo solar, bem como na hiperpigmentação pós-inflamatória. Além disso, após a exposição ao sol e a uma alta expressão de TNF-Alfa, que pode ser induzida pela citocina ET1, estando essas últimas intimamente relacionadas à expressão elevada de TNF alfa que desempenha um papel central na melanogênese, superando assim a ação da tiroxina.

Com base no que foi acima descrito, fica evidente a necessidade de ter novas formulações capazes de superar as desvantagens das composições já conhecidas compreendendo arbutina.

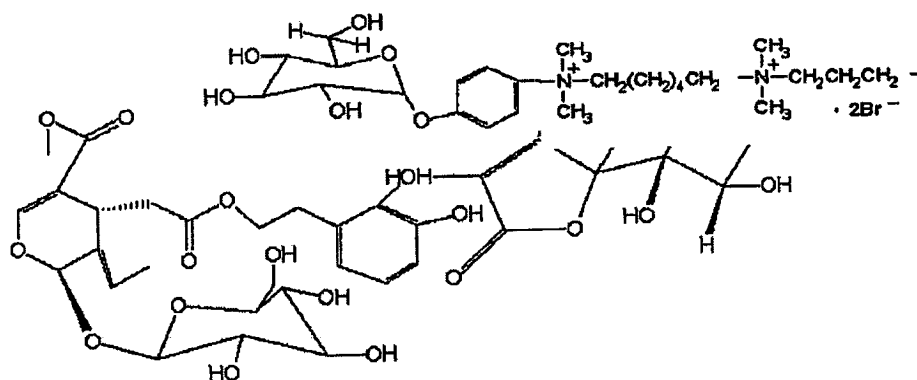
O autor da presente invenção preparou agora um complexo molecular compreendendo arbutina, ácido ascórbico e oleuropeína ou seus derivados e, opcionalmente, polímeros de ioneno. Esse complexo representa uma nova molécula estável, que
 5 permite a obtenção da preparação de qualquer composição, compreendendo uma maior concentração de arbutina que as composições conhecidas sem apresentar o fenômeno de hiperpigmentação paradoxal; portanto, esse complexo representa uma nova molécula essencialmente.

10 Particularmente, misturando-se alfa arbutina, ácido ascórbico e oleuropeína e, opcionalmente, polímeros de ioneno na mesma proporção sob condições apropriadas de reação, um complexo tri ou tetramolecular entre esses compostos foi desenvolvido, onde a hidroxila do grupo fenil da oleuropeína reage
 15 com a hidroxila do ácido ascórbico e confere a resistência à oxidação e estabilidade; a para-hidroxila do grupo fenil da arbutina interage com a hidroxila livre do ácido ascórbico, formando assim uma ligação estável onde o oxigênio adquire uma carga negativa. Portanto, o complexo trimolecular tem a seguinte
 20 fórmula (I):



As interações acima mencionadas entre os compostos conferem mais estabilidade e eficácia à ação do ácido ascórbico. Além disso, ao adicionar-se polímeros de ioneno, a

carga negativa do átomo de oxigênio do ácido ascórbico interagirá com o nitrogênio-amina do polímero de ioneno contendo uma carga positiva, formando assim um complexo tetramolecular tendo a seguinte fórmula (II):



5

(II)

As interações entre os compostos acima mencionados são ilustradas na Figura 1.

Nas preparações de acordo com a invenção, a Alfa arbutina, o ácido ascórbico (LAA) e a olea europea contendo oleuropeína e, opcionalmente, o polímero de ioneno, as concentrações devem estar na mesma faixa do complexo e formar uma única molécula que atua não somente inibindo a atividade enzimática da tirosinase, mas, ao mesmo tempo, demonstra uma ação ascendente pela inibição de todos os mecanismos de cascata que induzem a liberação de ET1 e outros sinais estimulantes da formação de $TNF\alpha$, sendo este último um dos agentes diretamente envolvido na hiperpigmentação paradoxal.

A oleuropeína, o tirosol e o hidroxitirosol, sendo esses dois últimos também encontrados no extrato de olea europea, induzem uma ação direta sobre as citocinas $IL1\alpha$ e $TNF\alpha$ envolvidas na hiperpigmentação paradoxal, e fazem a mediação

20

destes sinais intracelulares gerados pela ET dentro de melanócitos (incluindo a expressão de ETbR mRNA). Embora aqui não seja importante a explicação do mecanismo de ação dos complexos acima mencionados, uma diferente forma de ação poderia ser suposta: uma

5 ligação entre átomos de H da TNF alfa pode ser formada uma vez que o complexo molecular se parece tridimensionalmente com a configuração tridimensional da TNF α , ou os complexos podem se ligar aos receptores de TNF alfa dos ceratinócitos e outras células cutâneas (Figuras 3, 4). As formulações compreendendo os

10 complexos de acordo com a invenção têm ação tanto intracelular como extracelular. O complexo se deslocará na célula por processos de pinocitose ou endocitose, uma vez que as formulações de acordo com a invenção têm um pH entre 3,0 e 5,5 e mais precisamente entre 3,7 e 4,4; essa diferença de pH entre o ambiente intracelular e o

15 ambiente extracelular permite que a substância passe do ambiente extracelular para o intracelular por pinocitose ou endocitose. Os novos complexos devem ter uma ação direta sobre os estímulos à produção de TNF α . Os referidos complexos feitos de compostos naturais permitiriam a inibição da produção excessiva de melanina

20 sem efeitos citotóxicos por meio da inibição de tirosinase e, além disso, destruiria a produção de TNF α seletivamente ou seus efeitos colaterais ao nível cutâneo e/ou na exacerbação de doenças que envolvem a TNF α sem afetar a resposta imune do organismo normal, ao passo que não atuaria sobre a expressão do gene que induz a

25 produção da enzima tirosinase. Novos complexos permitem que a pele apresente uma cor uniforme reequilibrando e tornando uniforme a distribuição de melanina ao nível epidérmico, atuando ainda no reparo da lesão celular de DNA após a exposição a radiações

actínicas. Uma vez que a síntese de melanina pode ser estimulada pela $TNF\alpha$, a ação dos complexos objetos da presente invenção regularia seletivamente a expressão nos diferentes níveis acima mencionados sem alterar a resposta imune. O possível mecanismo de ação dos complexos de acordo com a presente invenção pode ser confirmado pela observação de sua estrutura de suramina semelhante. Na verdade, foi confirmado que a suramina tem um efeito inibidor sobre os receptores da TNF alfa (Biochem Pharmacol 1999 sept. 1;58 (5): 851-9, "Inhibition of tumor necrosis factor alpha/alpha receptor binding by structural analogues of suramin" di Mancini F et al.). Observando-se a molécula de suramina, ela lembra a estrutura dos complexos de acordo com a presente invenção devido aos quatro anéis, de modo que, enquanto o quarto anel da suramina é benzênico, na molécula de acordo com a presente invenção ele é representado pelo anel lactônico da vitamina C; além disso, as duas moléculas apresentam certa semelhança tridimensional mesmo que a suramina, constituída pela mesma molécula tanto na forma dextrógira quanto na levógira, sendo maior (vide a Figura 2). Provavelmente no interior da célula, o complexo molecular objeto da presente invenção exerce uma ação de descoloração por uma ação direta sobre a tirosinase, reduzindo assim os efeitos da $TNF\alpha$ e reparando as lesões mitocondriais do DNA. Enquanto isso, a ação da suramina é mais antiinflamatória que a direcionada ao reparo do DNA. Além disso, a suramina é utilizada como antitumoral e em quimioterapia; portanto, seus efeitos colaterais são relevantes (Cancer. 1999 Nov 1;86(9):1733-41. Combining suramina and a chimeric toxin directed to basic fibroblast growth factor receptors increases therapeutic efficacy

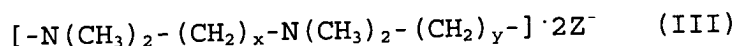
against human melanoma in an animal model. Davol PA, Garza S, Frackelton AR Jr.) (Anat Embryol (Berl). 2003 Feb; 206 Teratogenic effects of suramin on the chick embryo. Manner J, Seidl W, Heinicke F, Hesse H).

5 O complexo de acordo com a presente invenção demonstrou uma ação nunca antes vista. Na verdade, ele promove a síntese de colágeno, repara as lesões celulares, estabiliza e reforça a ação de todas as substâncias utilizada na área médica, dermatológica e cosmética, permite a penetração das substâncias em
10 forma de complexo, intensifica suas características positivas, reforça a eficácia terapêutica e cosmética. O complexo molecular de acordo com a presente invenção teria uma ação intracitoplasmática (também atuando sobre a biossíntese protéica e, simultaneamente, tem ação no interior da mitocôndria celular e
15 no núcleo, estabilizando o DNA e intensificando a resistência do DNA a sinais nociceptivos e, se o DNA já estiver danificado, estimularia o rápido reparo ou apoptose).

Portanto, é um objetivo da presente invenção um processo para a preparação de um complexo molecular compreendendo
20 ácido ascórbico ou seu derivado, oleuropeína ou seu derivado e arbutina ou seu derivado compreendendo as seguintes etapas:

a) solubilização em água de uma quantidade adequada de ácido ascórbico ou seu derivado, a uma temperatura entre 40 e 50 C°; b) adição de uma quantidade igual de oleuropeína
25 ou seu derivado ao ácido ascórbico ou seu derivado e então alfa ou beta arbutina ou seu derivado misturando-se até que uma solução transparente seja obtida. O complexo molecular pode ainda compreender um polímero de ioneno. Portanto, o processo de

preparação do complexo pode compreender a etapa adicional c) onde o polímero de ioneno, em uma concentração variando de 0,01 a 20%, é adicionado. A solução pode ser preparada com um agitador-aquecedor e por um homogeneizador até 4.500 rotações, uma vez que isto ajuda na total homogeneização do produto e a formação do complexo tri- ou tetramolecular. Durante a reação entre os componentes do complexo, pode-se observar a formação de água. A oleuropeína pode ser adicionada utilizando um extrato de olea europea, preferencialmente, um extrato aquoso. O ácido ascórbico pode ser ácido L-ascórbico, ao passo que os derivados de ácido ascórbico podem ser ésteres de ácido ascórbico com ácidos graxos, por exemplo, palmitato de ascorbila e seus sais. Os polímeros de ioneno podem ter a fórmula geral (III):



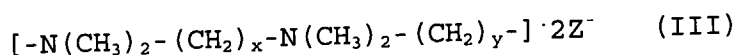
onde x e y são números inteiros compreendidos entre 1 e 10, preferencialmente entre 2 e 5, ao passo que Z é um haleto, por exemplo, Br ou Cl. O polímero de ioneno pode ser obtido pela reação de 1,4-diclorobutano com tetrametilenodiamina. Além disso, os polímeros de ioneno podem ser selecionados dentre aqueles obtidos pela reação de 1,4-diclorobutano com dihaletos de poli(oxietileno(dimetilimino)-etileno(dimetilimino)etileno), dihaletos de poli(2-hidroxietileno-dimetiliminio-2-hidroxipropileno dimetilimino metileno), dihaletos de poli[{alquil-(3-amoniopropil)imino}trimetileno], haletos de poli-[dialquil-imino)etileno] ou com haletos de poli-[(hidroxidialquil-imino)etileno].

Os percentuais em peso do complexo molecular que forma os componentes ácido ascórbico ou seus derivados,

oleuropeína ou seus derivados e arbutina ou seus derivados, polímero de ioneno, variam cada um, independentemente, de 0,01 a 35%, preferencialmente de 0,5% a 20%, mais preferencialmente de 1% a 12%.

5 É um objetivo da presente invenção um complexo molecular compreendendo ácido ascórbico, por exemplo, ácido L-ascórbico ou seu derivado, oleuropeína ou seu derivado, alfa ou beta arbutina ou seu derivado obteníveis pelo processo acima definido. O derivado de ácido ascórbico pode ser um éster de ácido
10 ascórbico com ácidos graxos, por exemplo, palmitato de ascorbila ou seus sais.

O complexo molecular pode ainda compreender polímero de ioneno. Este último pode ter a fórmula geral (III):



15 onde x e y são números inteiros compreendidos entre 1 e 10, preferencialmente entre 2 e 5, ao passo que Z é um haleto, por exemplo, Br ou Cl. Particularmente, o polímero de ioneno pode ser obtido pela reação de 1,4-diclorobutano com tetrametilenodiamina. Exemplos de polímeros de ioneno são aqueles
20 obtidos pela reação de 1,4-diclorobutano com dihaletos de poli(oxietileno(dimetilimino)-etileno(dimetilimino)etileno), dihaletos de poli(2-hidroxietileno-dimetiliminio-2-hidroxipropileno dimetilimino metileno), dihaletos de poli[{alquil-(3-amoniopropil)imino}trimetileno], haletos de poli-
25 [dialquilimino)etileno] ou com haletos de poli-[(hidroxidialquilimino)etileno]. O polímero de ioneno é um importante princípio ativo devido às suas propriedades na área médica, sendo aqui utilizado como agente antienvhecimento uma vez que, em

associação com os outros compostos, forma novos complexos nunca antes utilizados nas áreas médica, farmacêutica e cosmética.

Os percentuais em peso do complexo molecular que forma os componentes ácido ascórbico ou seu derivado, oleuropeína ou seu derivado e arbutina ou seu derivado, polímero de ioneno variam entre 0,01 e 35%, preferencialmente entre 0,5% e 20%, mais preferencialmente entre 1% e 12%, ao passo que o polímero de ioneno varia entre 0,01% e 20%.

A oleuropeína do complexo pode ser provida utilizando-se um extrato de *olea europea*, preferencialmente um extrato aquoso.

O complexo molecular de acordo com a invenção pode ser vantajosamente utilizado na área médica.

É outro objetivo da presente invenção uma composição compreendendo um complexo molecular conforme acima definido como princípio ativo com um ou mais adjuvantes e/ou excipientes farmacêuticamente ou cosmeticamente aceitáveis. A composição pode compreender ainda hormônios, por exemplo, melatonina.

A composição de acordo com a invenção pode compreender ainda tirosol e hidroxitirosol. Além disso, a composição pode compreender vitamina A e/ou vitamina E (alfa tocoferol), preferencialmente em sua forma de acetato, por exemplo, a uma concentração entre 0,01% e 20%, preferencialmente entre 2% e 7%.

A composição de acordo com a invenção pode compreender ainda Aloe e/ou Opunzia e derivados destas. Além disso, a composição pode compreender substâncias descolorantes,

por exemplo, ácido cógico, ácido azeláico, extratos de liquorice ou pode conter adenosina trifosfato ou nicotinamida como substâncias que fornecem energia celular prontamente utilizável (ADP ou ATP ou NADH). A composição pode compreender ainda um ou
5 mais compostos selecionados do grupo consistindo em ácidos glicólico, láctico, fumárico, tartárico, L-aspártico, glucônico, fítico, e ácidos trans e cis-retinóico, por exemplo, a uma concentração entre 0,5% e 20%, enquanto os ácidos trans e cis-retinóico estão presentes a uma concentração entre 0,01% e 5%.
10 Particularmente, o ácido fítico confere coloração vermelha ao creme.

Além disso, a composição de acordo com a presente invenção pode compreender um ou mais emolientes, agentes de fluxo, emulsificantes, preservativos, agentes tensoativos, fungicidas.
15 Por exemplo, os emolientes são ésteres cetílicos a uma concentração entre 0,1% e 10%, preferencialmente de 5% a 9%, os agentes de fluxo são selecionados a partir de álcool estearílico a uma concentração entre 0,1% e 15%, preferencialmente de 5% a 12%, ou álcool cheryl a uma concentração entre 5% e 12%, os
20 emulsificantes são selecionados a partir de álcool cetílico a uma concentração entre 0,1% e 6%, preferencialmente de 2% a 5%, glicerina a uma concentração entre 0,1% e 20%, preferencialmente de 2% a 20%, lauril sulfato de sódio de 0,1% a 1,5%, preferencialmente de 0,5% a 1,0%.

25 Os ésteres cetílicos são de origem sintética e em qualquer caso não são distinguíveis de ceras derivadas de *spermaceti* natural em termos de composição e propriedades químicas. Os referidos ésteres consistem em uma mistura de ésteres

de ácidos graxos contendo entre 14 e 18 átomos de carbono com álcoois e podem ser incluídos nas formulações como emolientes ou "agentes de amolecimento". O éster cetílico, o álcool estearílico, o álcool cetílico e a glicerina formam um creme hidratante básico que promove a aplicação sobre a pele com efeitos positivos. Os 5 três componentes a seguir demonstraram melhorar a estabilidade das formulações de acordo com a invenção.

Água deionizada ou destilada pode estar presente nas formulações de acordo com a presente invenção como veículo 10 inerte atuando como diluente e ao mesmo tempo tendo propriedades umectantes.

O preservativo a ser utilizado pode ser metilparabeno a uma concentração entre 0,1% e 0,4%, preferencialmente entre 0,05% e 0,3%. Os agentes tensoativos podem 15 estar presentes a uma concentração entre 0,01% e 0,15%, preferencialmente entre 0,05% e 0,12%. O fungicida pode ser propilparabeno a uma concentração entre 0,01% e 0,1%, preferencialmente entre 0,02% e 0,05%.

A composição de acordo com a invenção pode ser 20 preparada na forma de soro, solução, gel, emulsões, cremes, spray, comprimidos, cápsula, supositório, materiais médicos, por exemplo, gases, bandagens, gesso, barras de silício, frascos para infiltração intravenosa, intramuscular, hipo- ou intradérmica.

De acordo com uma configuração preferida da 25 presente invenção, a composição compreende entre 0,01% e 20% em peso de cada componente, a saber, polímero de ioneno, olea europea, arbutina, ácido L-ascórbico; entre 0,5% e 20% em peso de um ácido selecionado do grupo consistindo em ácido cógico,

azeláico, glicólico, láctico, fumárico, tartárico, L-aspártico, glucônico; entre 0,01% e 5% em peso de ácido trans-cis retinóico (vitamina A); entre 0,5% e 10% em peso de acetato de vitamina E; entre 0,1% e 10% em peso de qualquer vitamina natural ou sintética; com um ou mais adjuvantes e/ou excipientes farmacêuticamente ou cosmeticamente aceitáveis. Outra configuração preferida da presente invenção consiste em 2,1% de polímero de ioneno, 5% de alfa arbutina, 5% de ácido ascórbico (LAA), 5% de olea europea, 0,08% de ácido cis-retinóico (vitamina A), 0,5% de acetato de vitamina E, 4,2% de ácido córico, 8,4% de éster cetílico, 4% de álcool cetílico, 10% de glicerina, 0,2% de metilparabeno, 0,02% de propilparabeno, 0,1% de agente tensoativo catiônico Quaternium/15, 2,5% de lauril sulfato de sódio, água deionizada até 100%. Outra configuração preferida da presente invenção consiste em uma composição de um creme descolorante que pode ser útil no reparo de lesões de DNA ou em precancerose, consistindo em um complexo trimolecular com 12% de alfa arbutina, ácido L-ascórbico e olea europea, compreendendo 34 a 50% de água, 0,2 a 4% de goma xantana, 0,4 a 1% de EDTA, 5 a 20% de glicerina, 2 a 10% de Transcutol, 1,0% de Amigdalol, 3 a 8% de Macadamia, 3 a 10% de miristato de isopropila, 1 a 6% de Cetylic 3M, 3 a 10% de Fattilan, 0,05 a 2% de BHT, 0,4 a 2% de UBF, 0,1 a 3% de Dimeticon, 0,05 a 1% de Opuntia, 12% de arbutina, 12% de olea, 12% de ácido L-ascórbico, entre 1,0% e 20,0% de hidrato de sódio, 0,4 a 4% de sementes de grapefruit [toranja].

As composições conforme acima definidas pode ser vantajosamente utilizadas nas áreas médica, farmacêutica e cosmética.

Outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso do complexo molecular conforme acima definido e composições conforme acima definidas para tratamento cosmético ou médico, dependendo das concentrações empregadas, por exemplo, da pele e de
5 aspecto estético, por exemplo, contra o envelhecimento da pele, rufas, melasma, para o tratamento de hiperpigmentação cutânea e precancerose, incluindo a ceratose actínica.

Outro objetivo da presente invenção é o uso de complexo molecular e das composições de acordo com a invenção para
10 a preparação de um medicamento para o tratamento tópico de doenças da pele, mucosa e serosa, também com colágeno de qualquer origem vegetal ou animal ou cola de fibrina, para o tratamento antiinflamatório, tratamento de ceratose actínica, tratamento da fase de cicatrização de ferimentos e para a prevenção de
15 hiperpigmentações pós-inflamatórias, tratamento de dores e possivelmente em associação com melatonina, para o tratamento de úlceras cutâneas decorrentes do diabetes e de lesões cutâneas agudas ou crônicas, tratamento de lesões da mucosa oral, prevenção e tratamento de tumores de pele, tratamento da psoríase,
20 tratamento de foliculite.

A presente invenção será agora descrita, para fins ilustrativos e não limitativos, de acordo com suas configurações preferidas, com referência em particular às figuras dos desenhos e exemplos anexados, onde:

25 A Figura 1 mostra as interações entre as moléculas do complexo tetramolecular ácido ascórbico, arbutina, oleuropeína e polímero de ioneno.

A Figura 2 mostra a fórmula do complexo

tetramolecular de acordo com a invenção e a comparação com suramina.

A Figura 3 mostra a estrutura tridimensional do complexo trimolecular.

5 A Figura 4 mostra a ligação entre o receptor de TNF alfa e o complexo trimolecular.

A Figura 5 mostra os resultados de 9 meses de tratamento da hiperpigmentação cutânea e ceratose actínica com uma composição de acordo com a invenção.

10 A Figura 6 mostra o processo de recuperação de uma lesão decorrente do diabetes utilizando a composição de acordo com a invenção.

A Figura 7 mostra a ação descolorante sobre a pele utilizando a composição de acordo com a invenção após 6
15 semanas de tratamento.

A Figura 8 mostra os resultados do tratamento de uma queimadura na face com uma composição de acordo com a invenção.

A Figura 9 mostra os resultados do tratamento de
20 foliculite de face com uma composição de acordo com a invenção.

A Figura 10 mostra os resultados do tratamento de quelóides e descoloração torácicas com uma composição de acordo com a invenção.

EXEMPLO 1: *Composição de acordo com a invenção.*

25 Creme descolorante contendo um complexo trimolecular com 12% de alfa arbutina, ácido L-ascórbico e olea europea contendo:

34,0% de água,

0,2% de goma xantana,
0,04% de EDTA,
5,0% de glicerina,
5% de Transcutol,
5 1,0% de Amigdalol,
3,0% de Macadamia,
3,0% de miristato de isopropila,
3,0% de Cetylic 3M,
6,41% de Fattilan,
10 0,5% de BHT,
0,4% de UBF,
1,0% de dimeticona,
0,05% de Opuntia,
12,0% de arbutina,
15 12,0% de olea,
12,0% de ácido L-ascórbico,
1,0% de hidrato de sódio,
0,4% de sementes de grapefruit [toranja].

A preparação da composição compreende as
20 seguintes etapas:

1) PRIMEIRA FASE: Arbutina, olea e vitamina C
foram dissolvidas em água a uma temperatura de 40/50°C,
homogeneizadas e subsequentelemente solubilizadas até a purificação
da solução.

25 2) SEGUNDA FASE: Goma xantana, glicerina,
transcutol e EDTA tetrassódico foram solubilizados em água a uma
temperatura de 70°C.

3) TERCEIRA FASE: Amigdalol, macadamia, miristato

de isopropila, Cetylic 3M, Fattilan, dimeticona, BHT foram solubilizados parcialmente até uma temperatura de 80°C.

4) QUARTA FASE: A segunda e terceira fases foram misturadas por homogeneização a 3.500 rotações e totalmente
5 homogeneizadas.

5) QUINTA FASE: A fase Nº 1, ou seja, o complexo tetramolecular e a vitamina E, foi adicionada à composição quando a temperatura atingiu 50°C. A seguir, o pH foi medido e, opcionalmente, hidreto de sódio e sementes de grapefruit [toranja]
10 foram adicionados. Assim, uma composição cremosa em forma de alta absorção foi obtida.

EXEMPLO 2: O tratamento de hiperpigmentação cutânea utilizando a composição de acordo com o Exemplo 1 (creme contendo alfa arbutina a 12%).

15 Mulher (N. B.) de 53 anos de idade com precancerose difusa e possível xerodermia pigmentosa. A composição foi administrada diariamente, duas vezes ao dia, e a paciente foi orientada a espalhar o creme uniformemente e duplicar a aplicação em manchas ou precancerose; o tratamento tópico foi realizado em
20 associação com duas passagens de laser vascular uma a três meses depois do outro para tratamento de teleangiectasia cutânea em locais peri-lesão. Após 9 meses desde o início do tratamento, os resultados demonstram a poderosa ação descolorante e o principal efeito sobre a precancerose cutânea. A cicatriz de um procedimento
25 cirúrgico anterior quase desapareceu devido à ação de estímulo de colágeno do produto objeto da invenção. Foi ainda maior a ação sobre a precancerose e ceratose actínica que irão desaparecer após esse tratamento tópico isoladamente.

A Figura 5 mostra como após 9 meses de tratamento uma cor uniforme da pele foi obtida sem hiperpigmentação paradoxal ou desencadeamento de processo inflamatório devido à superdosagem.

EXEMPLO 3: *Tratamento de uma ferida decorrente do diabetes utilizando a composição do Exemplo 1.*

Um paciente de 65 anos de idade acometido por uma ferida decorrente do diabetes foi tratado por mais de 9 meses com outros produtos em vários centros médicos. O tratamento começa com a aplicação tópica do creme objeto do presente pedido de patente, uma vez ao dia, em associação com melatonina e vitamina C sérica e curetagem cirúrgica das feridas.

A Figura 6 mostra o processo de recuperação de uma ferida decorrente do diabetes após dois meses de tratamento.

EXEMPLO 4: *Tratamento de quelóide e descoloração da pele utilizando a composição do Exemplo 1.*

Paciente negro de 35 anos de idade com quelóides no tórax causados por uma queimadura anterior acidental na idade pediátrica; esses quelóides se apresentaram como neoformação sólida, anelástico, duro ao toque, imóvel, fixado no plano subcutâneo. O paciente foi tratado diariamente com uma dose de 1 g com o novo creme objeto do presente pedido de patente aplicado duas vezes ao dia. O paciente duplicou a aplicação nas regiões mais escuras da pele.

O creme foi aplicado também nos quelóides do tórax duas vezes ao dia.

Após 7 semanas, não somente a descoloração da pele foi observada, mas também mais quelóides ficaram mais macios. Isso é observado principalmente ao toque e ao se realizar a

manobra utilizando os dedos (Figuras 7 e 10)

O creme foi espalhado uniformemente em toda a face e duplicado sobre as manchas. Foi também observada a total descoloração da região do tórax.

5 EXEMPLO 5: *Tratamento de queimadura de face utilizando a composição do Exemplo 1*

Paciente de 39 anos de idade com melasma após prolongada exposição ao sol apresenta queimadura superficial de segundo grau. A paciente foi tratada com aplicações tópicas do
10 creme objeto do presente pedido de patente em associação com melatonina. Nenhum antiinflamatório ou esteróide ou qualquer outro tipo de agente de reepitelização foi empregado, uma vez que o próprio produto já é ativo. Após sete dias de tratamento, o paciente não desenvolveu nenhum tipo de hiperpigmentação pós-
15 inflamatória. Em vez disso, um extenso melasma de face foi notavelmente reduzido. A aplicação foi realizada da seguinte maneira: creme contendo o complexo tetramolecular objeto da presente invenção uma vez pela manhã, duplicado sobre as manchas. O paciente realizou as aplicações tópicas do creme contendo
20 melatonina à noite. A Figura 8 mostra a descoloração e a reepitelização após 4 semanas. Deve ser destacado que nenhum tratamento tópico com esteróide foi realizado para demonstrar a ação antiinflamatória da melatonina associada a esse complexo trimolecular.

25 Notavelmente, a nova molécula espalhada sobre a face duas vezes ao dia não somente tratou o melasma e a queimadura, mas também evitou a hiperpigmentação pós-inflamatória que certamente ocorreria em um paciente acometido pelo melasma.

Além disso, a hiperpigmentação pós-inflamatória foi parcialmente causada pela TNF alfa, sendo essa outra evidência dos efeitos benéficos da nova molécula.

EXEMPLO 6: Tratamento da foliculite de face

5 utilizando a composição do Exemplo 1

Paciente de 35 anos de idade acometido por foliculite de face difundida próxima da região da barba. Além da hiperpigmentação difusa próxima da barba, a região da testa e periocular foi observada. O paciente realizou o tratamento uma vez
10 ao dia espalhando uniformemente o creme contendo o complexo objeto do presente pedido de patente uma vez ao dia em uma quantidade de 1/2 g, duplicando a aplicação sobre as manchas e a foliculite. Observou-se que após quatro semanas a foliculite foi dissolvida e a pele adquiriu uma cor uniforme, apresentando também melhora da
15 vascularização e compactação causadas pelo estímulo de colágeno (Figura 9).

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um complexo molecular compreendendo ácido ascórbico ou seu derivado, oleuropeína ou seu derivado e arbutina ou seu derivado, caracterizado por compreender as seguintes etapas: a) solubilização em água de uma quantidade adequada de ácido ascórbico ou seu derivado, a uma temperatura entre 40 e 50°C; b) adição de uma quantidade igual de oleuropeína ou seu derivado ao ácido ascórbico ou seu derivado e subsequente arbutina ou seu derivado misturando-se até que uma solução transparente seja obtida.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de um complexo molecular caracterizado por compreender ainda um polímero de ioneno, compreendendo uma etapa adicional c) onde um polímero de ioneno, em uma concentração variando de 0,01 a 20%, é adicionado, e, em particular, onde a oleuropeína é adicionada utilizando-se um extrato de *olea europea*, e, em particular, onde o extrato de *olea europea* é um extrato aquoso.

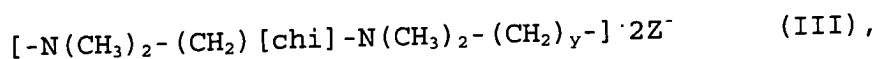
3. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o ácido ascórbico é ácido L-ascórbico.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que os derivados de ácido ascórbico são ésteres de ácido ascórbico com ácidos graxos e seus sais, e, em particular, onde o éster de ácido ascórbico com ácido graxo é palmitato de ascorbila.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das

reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que a arbutina é alfa ou beta arbutina.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que os polímeros de ioneno têm a fórmula geral (III):



onde x e y são números inteiros entre 1 e 10, preferencialmente entre 2 e 5, ao passo que Z é um haleto, e, em particular, onde Z é Br ou Cl.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o polímero de ioneno é obtido pela reação de 1,4-diclorobutano com tetrametilenodiamina.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que os polímeros de ioneno são selecionados dentre aqueles obtidos pela reação de 1,4-diclorobutano com dihaletos de poli(oxietileno(dimetilimino)-etileno(dimetilimino)etileno), dihaletos de poli(2-hidroxietileno-dimetiliminio-2-hidroxipropileno dimetilimino metileno), dihaletos de poli[{alquil-(3-amoniopropil)imino}trimetileno], haletos de poli-[dialquil-imino)etileno] ou com haletos de poli-[(hidroxidialquil-imino)etileno].

9. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que os percentuais em peso do complexo molecular que forma os componentes ácido ascórbico ou seu derivado, oleuropeína ou seu derivado e arbutina ou seu derivado variam entre 0,01 e 35%, e, em

particular, onde os percentuais em peso dos referidos componentes variam entre 0,5% e 20%, e, em particular, onde percentuais em peso dos referidos componentes variam entre 1% e 12%.

5 10. Complexo molecular, caracterizado por compreender ácido ascórbico ou seu derivado, oleuropeína ou seu derivado, alfa ou beta arbutina ou seu derivado obteníveis pelo processo definido de acordo com as reivindicações 1 a 9.

10 11. Complexo molecular, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o ácido ascórbico é ácido L-ascórbico.

15 12. Complexo molecular, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o derivado de ácido ascórbico é um éster de ácido ascórbico com ácidos graxos ou seu sal, e, em particular, onde o éster de ácido ascórbico com ácido graxo é palmitato de ascorbila.

13. Complexo molecular, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 12, caracterizado pelo fato de que a arbutina é alfa ou beta arbutina.

20 14. Complexo molecular, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 13, caracterizado por compreender ainda polímero de ioneno, e, em particular, onde o polímero de ioneno tem a fórmula geral (III): $[-N(CH_3)_2-(CH_2)_x-N(CH_3)_2-(CH_2)_y-]^{2Z^-}$ (III), onde x e y são números inteiros entre 1 e 10, preferencialmente entre 2 e 5, ao passo que Z é um haleto, e, em particular, onde Z é Br ou Cl.

25 15. Complexo molecular, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 14, caracterizado pelo fato de que o polímero de ioneno é obtido pela reação de 1,4-diclorobutano com

tetrametilenodiamina.

16. Complexo molecular, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 14, caracterizado pelo fato de que o polímero de ioneno é selecionado dentre aqueles obtidos pela
5 reação de 1,4-diclorobutano com dihaletos de poli(oxietileno(dimetilimino)-etileno(dimetilimino)etileno), dihaletos de poli(2-hidroxietileno-dimetiliminio-2-hidroxipropileno dimetilimino metileno), dihaletos de poli[{alquil-(3-amoniopropil)imino}trimetileno], haletos de poli-
10 [dialquilimino)etileno] ou com haletos de poli-[(hidroxidialquilimino)etileno].

17. Complexo molecular, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 16, caracterizado pelo fato de que os percentuais em peso dos componentes ácido ascórbico ou seu
15 derivado, oleuropeína ou seu derivado e arbutina ou seu derivado que formam o complexo molecular variam entre 0,01 e 35%.

18. Complexo molecular, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 16, caracterizado pelo fato de que os percentuais em peso dos referidos componentes variam, cada um,
20 independentemente, entre 0,5% e 20%.

19. Complexo molecular, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 16, caracterizado pelo fato de que os percentuais em peso dos referidos componentes variam, cada um, independentemente, entre 1% e 12%.

20. Complexo molecular, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 19, caracterizado pelo fato de que o percentual em peso do polímero de ioneno varia entre 0,01% e
25 15%.

21. Complexo molecular, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 20, caracterizado pelo fato de que a oleuropeína é derivada do extrato de olea europea, e, em particular, onde o extrato de olea europea é um extrato aquoso.

5 22. Complexo molecular, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 21, caracterizado por ser para uso na área médica.

10 23. Composição compreendendo o complexo molecular conforme definido nas reivindicações de 10 a 21, caracterizada por ser como princípio ativo com um ou mais adjuvantes e/ou excipientes farmacologicamente ativos ou cosmeticamente aceitáveis, e, em particular, compreendendo ainda hormônios.

24. Composição, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que o hormônio é melatonina.

15 25. Composição, de acordo com a reivindicação 23 ou 24, caracterizada por compreender ainda tirosol e hidroxitirosol.

20 26. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 23 a 25, caracterizada por compreender ainda vitamina A e/ou vitamina E, e, em particular, onde a vitamina A e/ou a vitamina E estão presentes a uma concentração entre 0,01% e 20%.

25 27. Composição, de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que a vitamina A e/ou a vitamina E estão presentes a uma concentração entre 2% e 7%.

28. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 23 a 27, caracterizada por compreender ainda Aloe e/ou Opunzia.

29. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 23 a 28, caracterizada por compreender ainda substâncias descolorantes, e, em particular, onde as substâncias descolorantes são selecionadas do grupo consistindo em ácido córico, ácido azelaico, extratos de *liquorice*.

30. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 23 a 29, caracterizada por compreender ainda ADP, ATP ou NADH.

31. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 23 a 30, caracterizada por compreender ainda um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em ácidos glicólico, láctico, fumárico, tartárico, L-aspártico, glucônico, fítico, e ácidos trans e cis-retinóico, e, em particular, onde os referidos um ou mais compostos estão presentes a uma concentração entre 0,5% e 20%, enquanto o ácido retinóico está presente a uma concentração entre 0,01% e 5%.

32. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 23 a 31, caracterizada por compreender ainda um ou mais emolientes, agentes de fluxo, emulsificantes, preservativos, agentes tensoativos, fungicidas.

33. Composição, de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que os emolientes são ésteres cetílicos a uma concentração entre 0,1% e 10%, e, em particular, onde os ésteres cetílicos estão presentes a uma concentração entre 5% e 9%.

34. Composições, de acordo com a reivindicação 32, caracterizadas pelo fato de que os agentes de fluxo são selecionados a partir de álcool estearílico a uma concentração

entre 0,1% e 15%, álcool Cheryl a uma concentração entre 5% e 12%, e, em particular, onde o álcool estearílico está presente a uma concentração entre 5% e 12%.

35. Composições, de acordo com a reivindicação 32, caracterizadas pelo fato de que os emulsificantes são selecionados a partir de álcool cetílico a uma concentração entre 0,1% e 6%, glicerina entre 0,1% e 18%, lauril sulfato de sódio de 0,1% a 1,5%, e, em particular, onde o álcool cetílico está presente a uma concentração entre 2% e 5%, ou, em particular, onde a glicerina está presente a uma concentração entre 2% e 20%, ou, em particular, onde o lauril sulfato de sódio está presente a uma concentração entre 0,5% e 1,0%.

36. Composições, de acordo com a reivindicação 32, caracterizadas pelo fato de que o preservativo é metilparabeno a uma concentração entre 0,1% e 0,4%, e, em particular, onde o metilparabeno está presente a uma concentração entre 0,05% e 0,3%.

37. Composições, de acordo com a reivindicação 32, caracterizadas pelo fato de que os agentes tensoativos estão presentes a uma concentração entre 0,01% e 0,15%, e, em particular, onde os agentes tensoativos estão presentes a uma concentração entre 0,05% e 0,12%.

38. Composições, de acordo com a reivindicação 32, caracterizadas pelo fato de que o fungicida é propilparabeno a uma concentração entre 0,01% e 0,1%, e, em particular, onde o propilparabeno está presente a uma concentração entre 0,02% e 0,05%.

39. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada por ser na forma de soro,

solução, spray, gel, emulsões, cremes, comprimidos, cápsula, supositório, materiais médicos, e, em particular, onde os materiais médicos estão na forma de gases, bandagens, gesso, barras de silício, frascos para infiltração intravenosa, intramuscular, hipo- ou intradérmica.

40. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 23 a 39, caracterizada por compreender entre 0,01% e 20% em peso de cada componente, a saber, polímero de ioneno, *olea europea*, arbutina, ácido L-ascórbico; entre 1,5% e 10% em peso de um ácido selecionado do grupo consistindo em ácido cógico, azeláico, glicólico, láctico, fumárico, tartárico, L-aspartico, glucônico; entre 0,01% e 5% em peso de ácido trans-cis retinóico (vitamina A); entre 0,5% e 10% em peso de acetato de vitamina E; entre 0,1% e 10% em peso de qualquer vitamina natural ou sintética; com um ou mais adjuvantes e/ou excipientes farmacêuticamente ou cosmeticamente aceitáveis.

41. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 23 a 40, caracterizada por consistir em 2,1% de polímero de ioneno, 5% de alfa arbutina, 5% de ácido ascórbico (LAA), 5% de *olea europea*, 0,08% de ácido cis-retinóico (vitamina A), 0,5% de acetato de vitamina E, 4,2% de ácido cógico, 8,4% de éster cetílico, 4% de álcool cetílico, 10% de glicerina, 0,2% de metilparabeno, 0,02% de propilparabeno, 0,1% de agente tensoativo catiônico Quaternium/15, 2,5% de lauril sulfato de sódio, água deionizada até 100%.

42. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 23 a 40, caracterizada por consistir em 34 a 50% de água, 0,2 a 4% de goma xantana, 0,4 a 1% de EDTA, 5 a 20% de

glicerina, 2 a 10% de Transcutol, 1,0% de Amigdalol, 3 a 8% de Macadamia, 3 a 10% de miristato de isopropila, 1 a 6% de Cetyllic 3M, 3 a 10% de Fattilan, 0,05 a 2% de BHT, 0,4 a 2% de UBF, 0,1 a 3% de Dimeticon, 0,05 a 1% de Opuntia, 12% de arbutina, 12% de olea, 12% de ácido L-ascórbico, entre 1,0% e 20,0% de hidrato de sódio, 0,4 a 4% de sementes de grapefruit [toranja].

43. Composição, de acordo com as reivindicações de 23 a 42, caracterizada por ser para uso na área médica.

44. Uso do complexo molecular, de acordo com as reivindicações de 10 a 21, e das composições de acordo com as reivindicações de 23 a 43, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento cosmético e estético da pele.

45. Uso, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento contra o envelhecimento da pele e rugas.

46. Uso, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por ser para o tratamento da hiperpigmentação cutânea.

47. Uso do complexo molecular, de acordo com as reivindicações 10 a 21, e das composições, de acordo com as reivindicações de 23 a 43, caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento da hiperpigmentação cutânea, ou para a preparação de um medicamento para o tratamento da pré-cancerose ou como quimioterápico, ou para a preparação de um medicamento para o tratamento tópico de doenças da pele, mucosa e serosa, também com colágeno de qualquer origem vegetal ou animal ou cola de fibrina, ou para a preparação de um medicamento para tratamento antiinflamatório, ou para a preparação de um

medicamento para o tratamento da ceratose actínica, ou para a
preparação de um medicamento para o tratamento de ferimentos, ou
para a preparação de um medicamento para o tratamento de feridas,
ou para a preparação de um medicamento para o tratamento de
5 úlceras cutâneas decorrentes do diabetes e de lesões cutâneas
agudas ou crônicas, ou para a preparação de um medicamento para o
tratamento de lesões da mucosa oral, ou para a preparação de um
medicamento para a prevenção e tratamento de tumores de pele, ou
para a preparação de um medicamento para o tratamento da psoríase,
10 ou para a preparação de um medicamento para o tratamento de
foliculite, e qualquer outra lesão dermatológica, incluindo a
auto-imunidade.

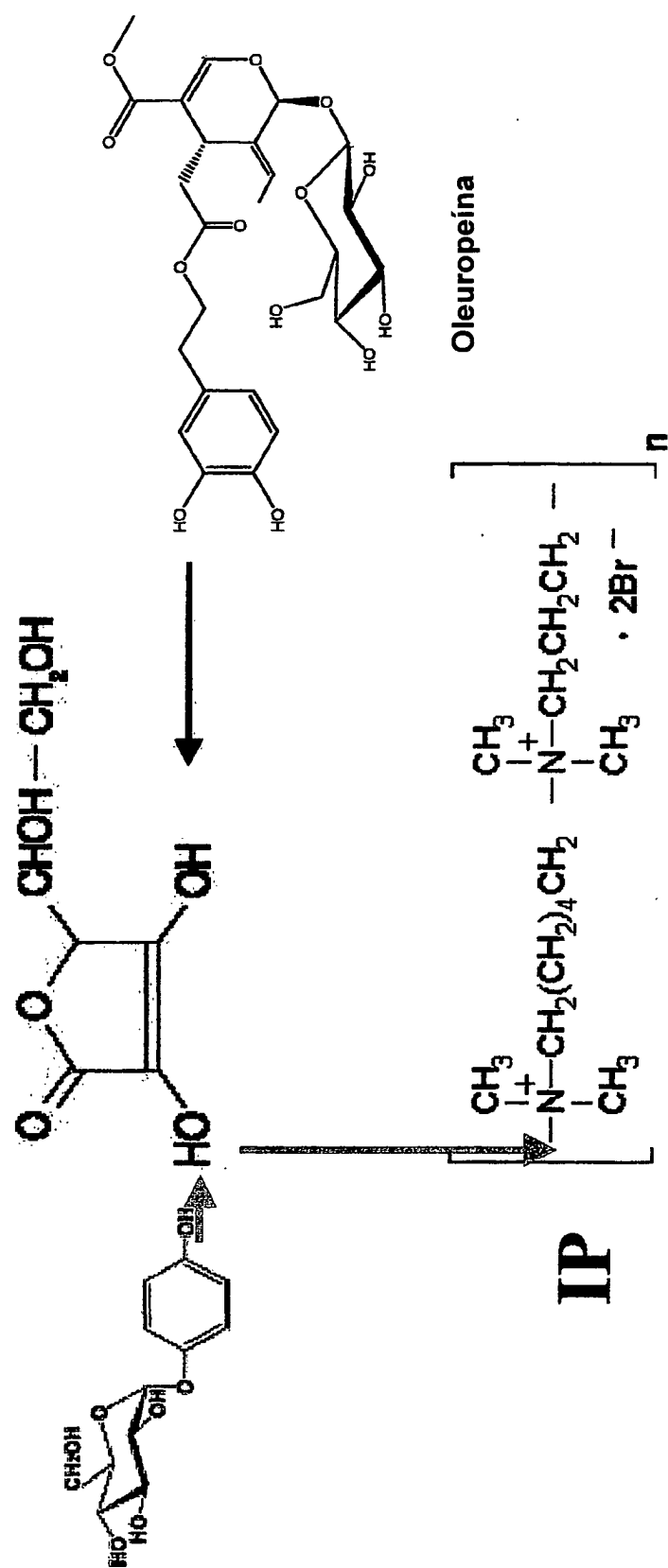
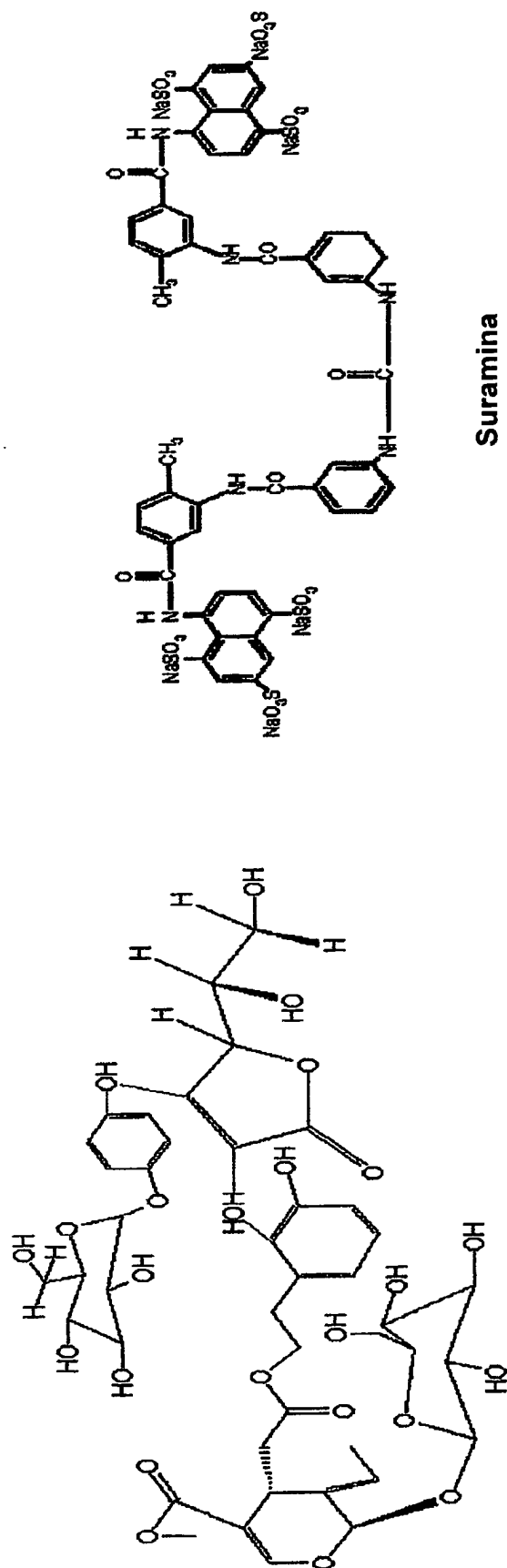


Fig. 1

2/10



Complexo tetramolecular

Fig. 2

3/10

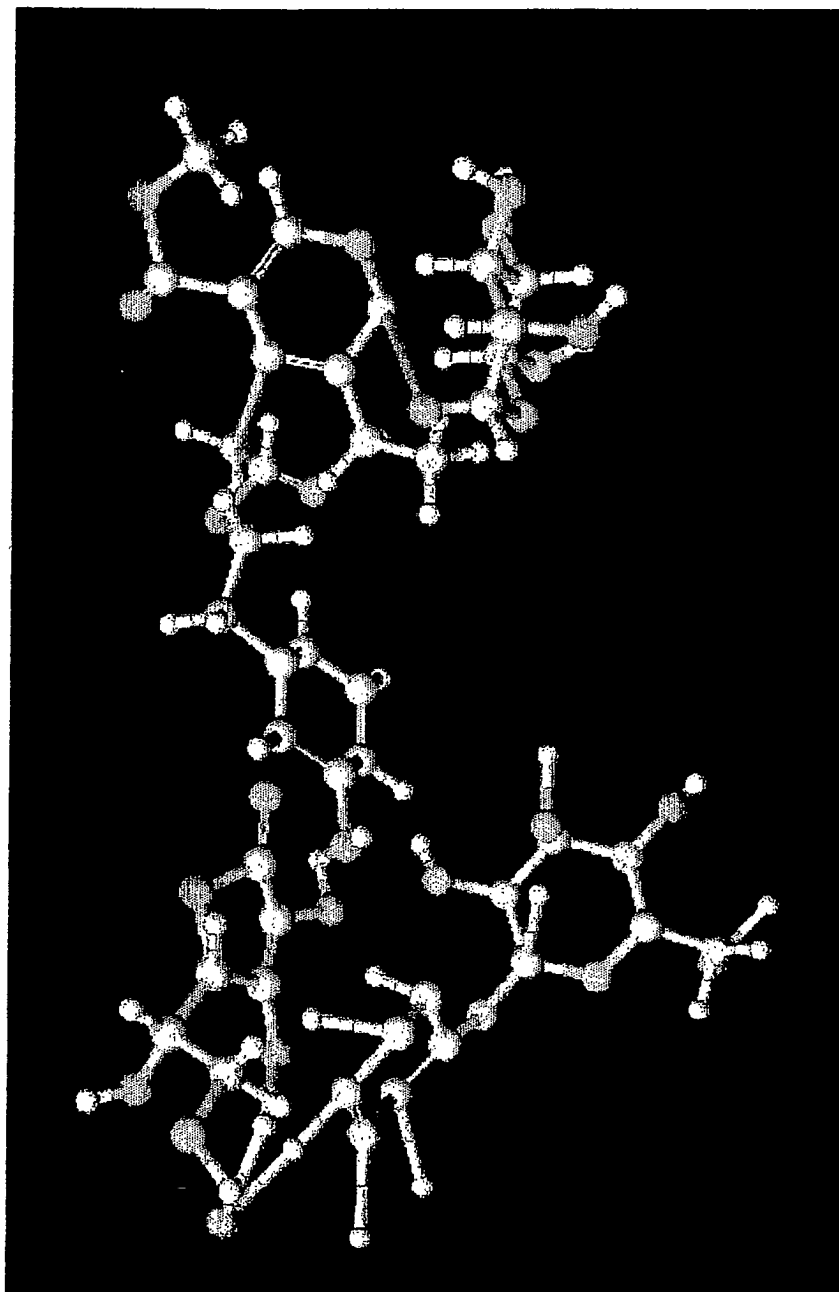


Fig. 3

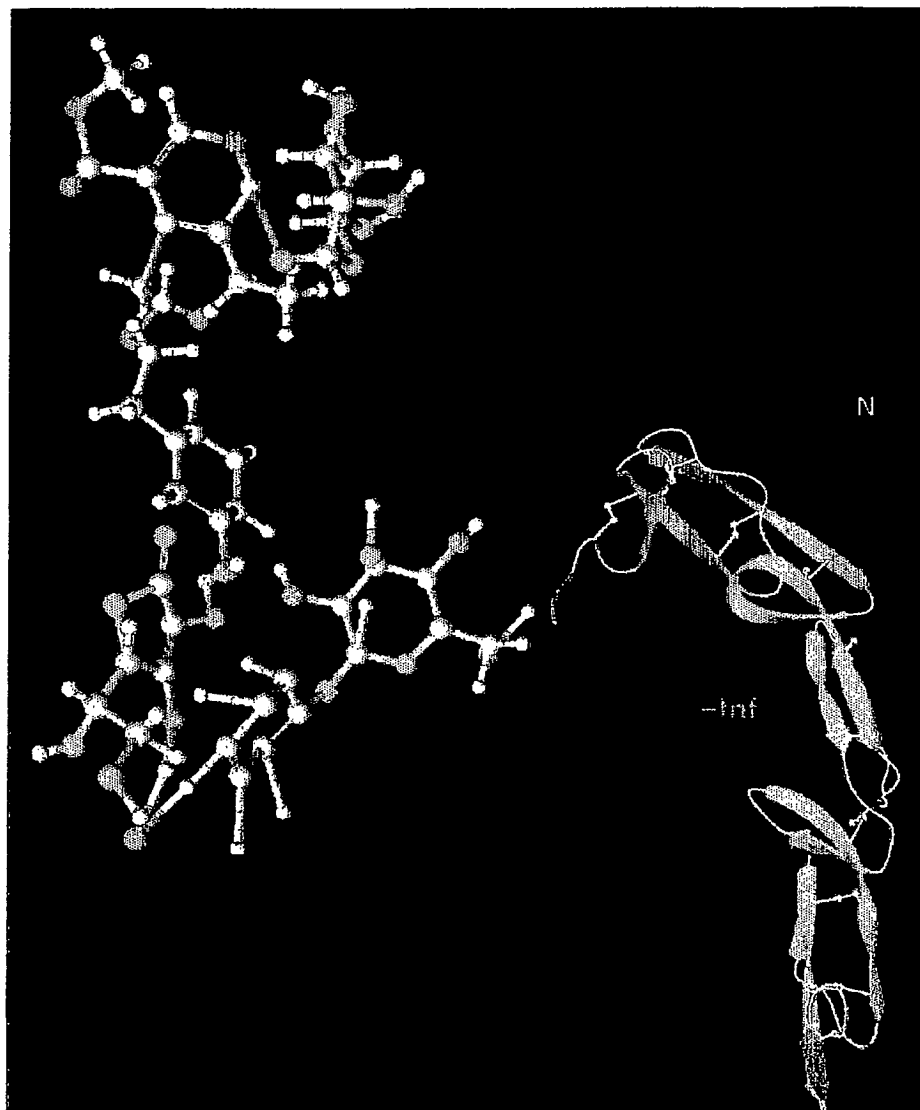
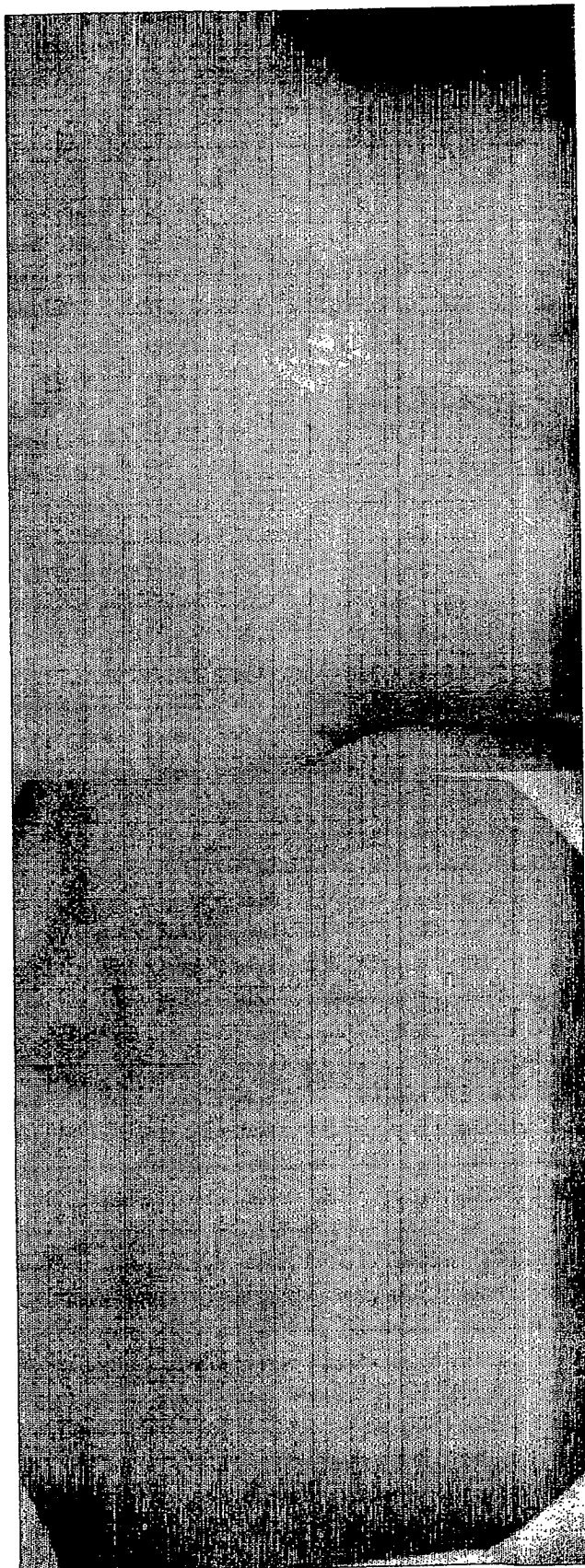


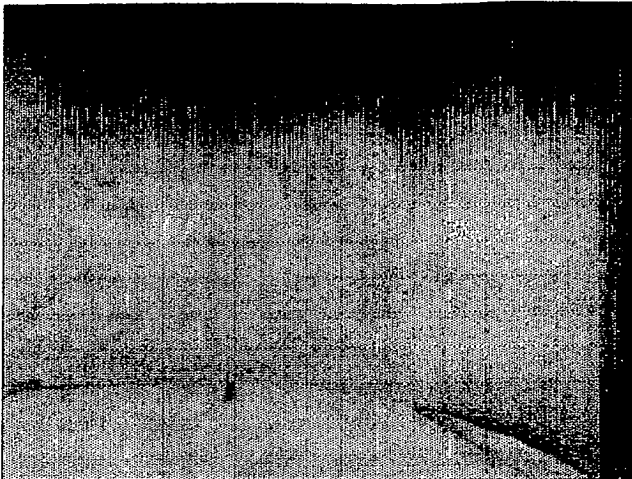
Fig. 4



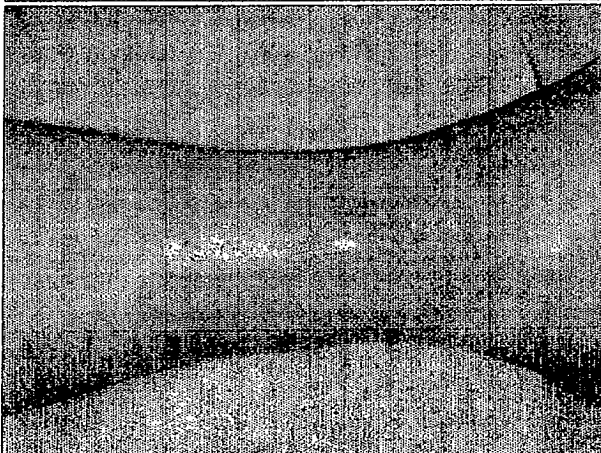
Pré-tratamento

Após 9 meses

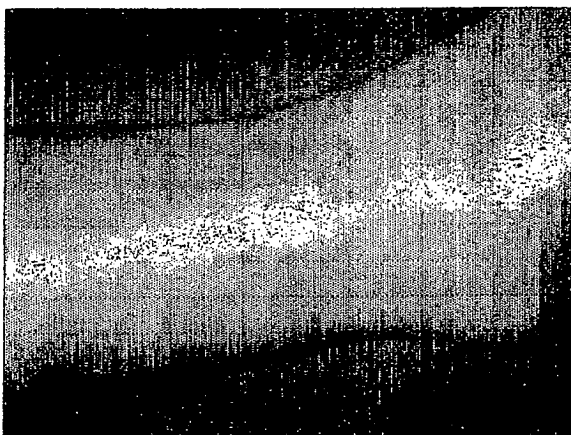
Fig. 5



**Ferida decorrente
do diabetes**



Após 1 mês de tratamento



Após 2 meses de tratamento

Fig. 6

7/10

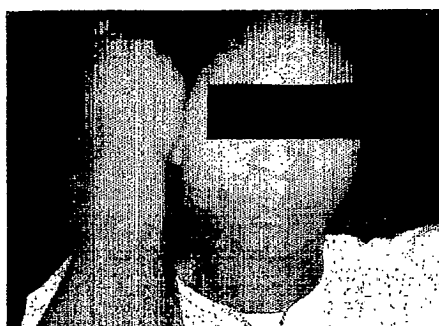
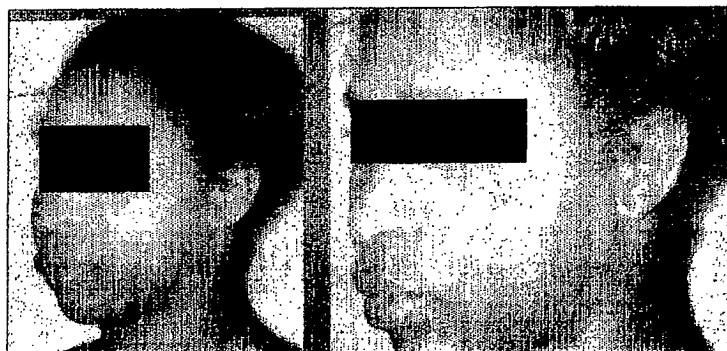
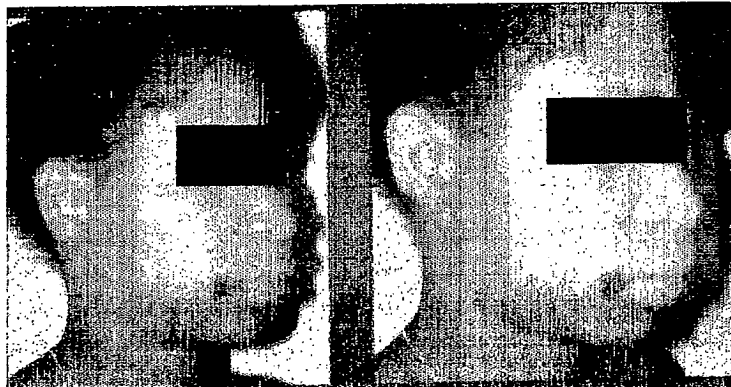
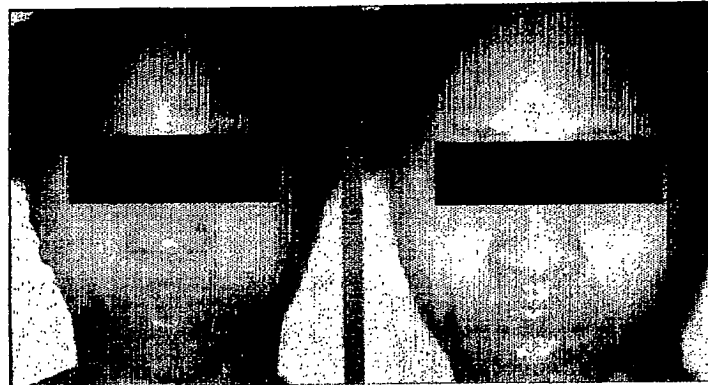


Fig. 7

8/10

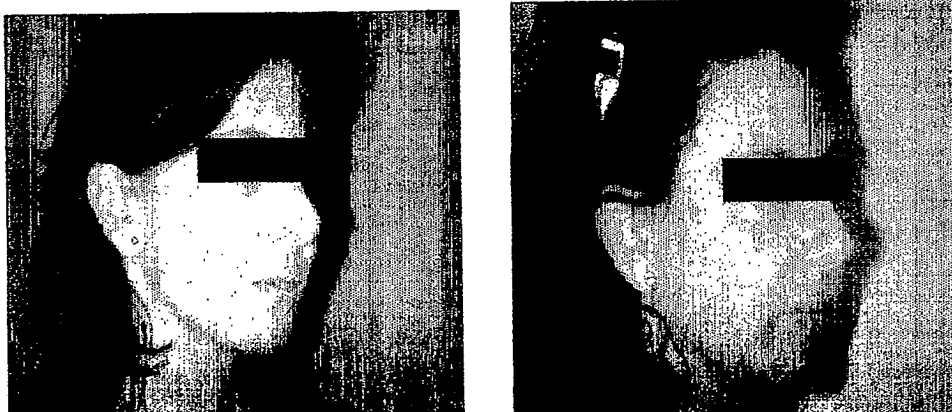
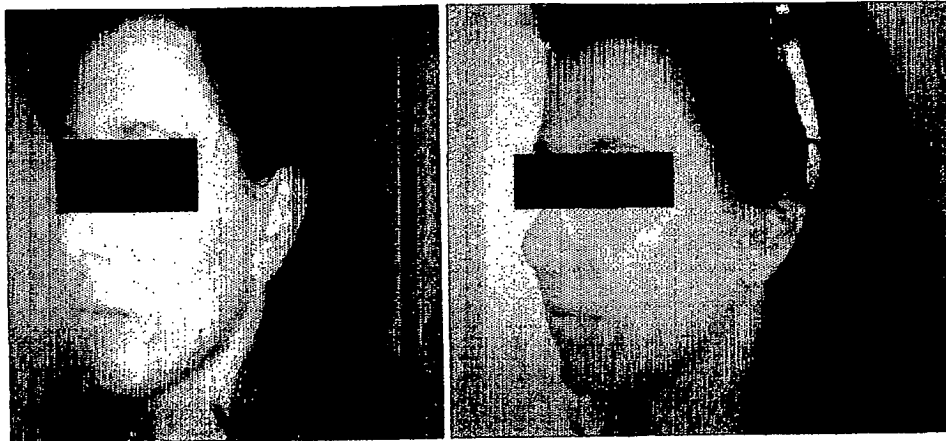


Fig. 8

9/10

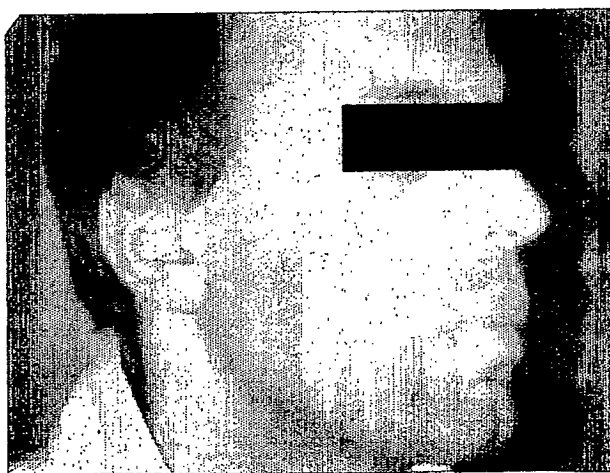
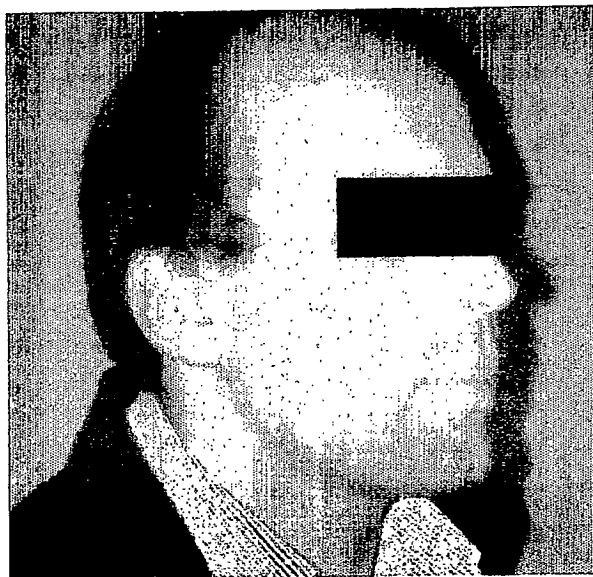


Fig. 9

10/10

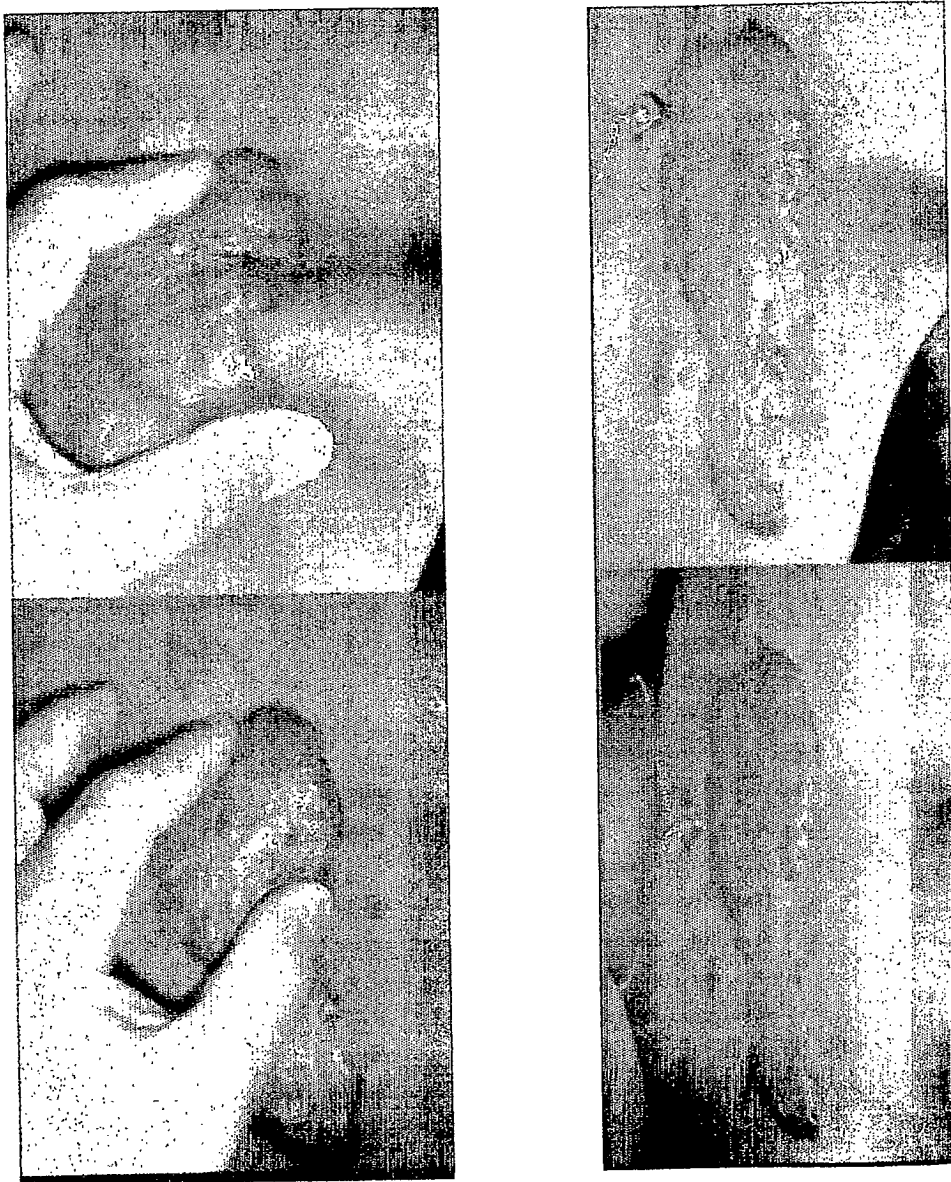


Fig. 10

RESUMO

"COMPLEXO MOLECULAR COMPREENDENDO ARBUTINA, ÁCIDO ASCÓRBICO, OLEUROPEÍNA OU SEUS DERIVADOS E USOS RELACIONADOS NA ÁREA MÉDICA".

5

A presente invenção refere-se a um complexo molecular compreendendo arbutina, ácido ascórbico, oleuropeína ou seus derivados e usos relacionados na área médica, por exemplo, para o tratamento da pele, mucosa e serosa, para o tratamento do envelhecimento da pele, hiperpigmentação e doenças cutâneas.