



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

(21) **PI 1003846-9 A2**

(22) Data de Depósito: 04/10/2010
(43) Data da Publicação: 13/02/2013
(RPI 2197)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/05
A61P 17/00

(54) **Título:** CONCENTRADOS AQUOSOS DE 4-
HEXILRESORCINOL COM ALTA CLARIDADE

(30) **Prioridade Unionista:** 02/10/2009 US 12/572,377

(73) **Titular(es):** Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc

(72) **Inventor(es):** John Lemmo, Kalonda Tymika Johnson,
Michael Southall, Ping Wen

(57) **Resumo:** CONCENTRADOS AQUOSOS DE 4-
HEXILRESORCINOL COM ALTA CLARIDADE. A presente invenção
refere-se a concentrados de hexilresorci- nol/água que possuem alta
clareza, são facilmente manuseados e pronta- mente misturados
com outros ingredientes para formar composições para tratamento de
pele.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**CONCENTRADOS AQUOSOS DE 4-HEXILRESORCINOL COM ALTA CLARIDADE**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a concentrados aquosos de 4-hexilresorcinol que possuem alta claridade, são facilmente manuseados e prontamente misturados com outros ingredientes para produzir composições para cuidado pessoal, para uso do consumidor e doméstico.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 O 4-hexilresorcinol é um composto que foi descrito para uso tópico para clarear a pele, para uso em comprimidos antissépticos orais, e para outros usos. Entretanto, o 4-hexilresorcinol foi descrito e reconhecido como "insolúvel em água". Como tal, uma formulação de 4-hexilresorcinol em combinação com água era muito limitada. Tipicamente, uma formulação de
15 4-hexilresorcinol com água envolveu, por exemplo, pré-misturar 4-hexilresorcinol em um glicol, como etoxidiglicol, e diluir esta mistura até baixas concentrações de 4-hexilresorcinol pela adição de vários outros ingredientes, incluindo água. O processo pode, também, envolver aquecimento.

Entretanto, descobriu-se agora que misturas de 4-hexilresorcinol
20 e água podem ser produzidas, particularmente as misturas que tem altas concentrações de 4-hexilresorcinol. Estas misturas podem, por exemplo, ser usadas para liberar 4-hexilresorcinol a formulações sem a necessidade de solventes, solubilizantes adicionais, e similares. Em particular, um concentrado aquoso que compreende cerca de 64% a cerca de 80%, em peso, de
25 4-hexilresorcinol é facilmente manuseado e usado para produzir uma variedade de formulações e composições. Vantajosamente, tal concentrado aquoso possui claridade surpreendentemente alta.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a invenção fornece um concentrado aquoso de
30 4-hexilresorcinol que compreende de cerca de 64% a cerca de 80%, em peso, de 4-hexilresorcinol, e água, sendo que o concentrado aquoso possui alta claridade.

A invenção também fornece um concentrado aquoso de 4-hexilresorcinol que compreende 4-hexilresorcinol e água, sendo que o 4-hexilresorcinol e a água estão presentes em uma razão entre concentrações, em peso, de cerca de 1,7 a cerca de 4, e sendo que o concentrado possui
5 alta claridade.

A invenção fornece adicionalmente um método para produzir uma composição, que compreende misturar um concentrado aquoso de 4-hexilresorcinol com alta claridade com uma composição secundária, sendo que o concentrado aquoso compreende (i) cerca de 64% a cerca de 80%,
10 em peso, de 4-hexilresorcinol e (ii) água; e a composição secundária compreende um ingrediente selecionado do grupo que consiste em agentes hidrofóbicos, agentes redutores da tensão superficial, fragrâncias, e combinações dos mesmos.

A invenção também fornece um método para produzir uma composição, que compreende misturar um concentrado aquoso de 4-hexilresorcinol com alta claridade com uma composição secundária, sendo que o concentrado aquoso compreende 4-hexilresorcinol e água e o 4-hexilresorcinol e a água estão presentes em uma razão entre concentrações, em peso, de cerca de 1,7 a cerca de 4; e a composição secundária compreende um ingrediente selecionado do grupo que consiste em agentes hidrofóbicos, agentes redutores da tensão superficial, fragrâncias, e combinações dos mesmos.
15
20

A invenção fornece adicionalmente uma composição que compreende: um concentrado aquoso de 4-hexilresorcinol com alta claridade que compreende (i) cerca de 64% a cerca de 80%, em peso, de 4-hexilresorcinol e (ii) água; e uma composição secundária que compreende um ingrediente selecionado do grupo que consiste em agentes hidrofóbicos, agentes redutores da tensão superficial, fragrâncias, e combinações dos mesmos.
25

Outras características e vantagens da presente invenção serão
30 aparentes a partir da descrição detalhada da invenção e das reivindicações.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Acredita-se que aquele versado na técnica poderá, com base na

descrição aqui presente, utilizar a presente invenção em sua mais completa extensão. As seguintes concretizações específicas devem ser construídas como meramente ilustrativas, e não como limitativas do restante da descrição em qualquer maneira que seja.

5 A menos que seja definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado conforme compreendido pelo versado na técnica à qual a invenção pertence. Também, todas as publicações, pedidos de patentes, patentes e outras referências mencionadas na presente invenção estão aqui incorporadas a título de referência.

10 Exceto onde indicado em contrário, as porcentagens usadas para expressar concentrações de ingredientes são porcentagem em peso (isto é, % (p/p). De maneira similar, as razões entre concentrações usadas para expressar as proporções relativas de ingredientes também são determinadas com o uso de porcentagens em peso (isto é, as razões entre concentrações são

15 calculadas pela divisão da porcentagem em peso de um ingrediente pelo outro). Exceto onde indicado de outro modo, todas as faixas incluem os pontos finais, por exemplo, "de 4 a 9" inclui os pontos finais 4 e 9.

 Como usado aqui, "substancialmente isento" significa presente em uma concentração que é menor que cerca de 1%, de preferência, menor

20 que cerca de 0,5%, com mais preferência, menor que cerca de 0,1%, com a máxima preferência, completamente ausente.

 Como usado aqui, um "produto" está, opcionalmente, sob a forma embalada final. Em uma modalidade, a embalagem é um recipiente como um plástico, metal ou tubo de vidro ou pote contendo a composição. O

25 produto pode, ainda, conter uma embalagem adicional como uma caixa de papelão ou plástica para armazenar o recipiente. Em uma modalidade, o produto compreende uma composição da invenção e contém instruções de direcionamento do usuário para aplicação da composição na pele ou cabelo.

 Como usado aqui, "aplicar topicamente" significa pôr diretamente ou espalhar sobre a pele externa, couro cabeludo, ou cabelo, por exemplo, pelo uso das mãos ou com um aplicador como um lenço, um aplicador

30 de esfera, ou por aspersão.

Como usado aqui, "cosmeticamente aceitável" significa que os ingredientes que o termo descreve são adequados ao uso em contato com tecidos (por exemplo, pele ou cabelo) sem toxicidade, incompatibilidade, instabilidade, irritação, ou respostas alérgicas indevidas, ou similares.

5 Em certas modalidades, os concentrados aquosos e composições da presente invenção são adequados para tratar os sinais de envelhecimento da pele. Para uso na presente invenção, "sinais de envelhecimento da pele" inclui a presença de linhas e rugas, perda de elasticidade, pele desigual e manchamento. Em uma modalidade particularmente preferencial, o
10 sinal de envelhecimento é a presença de linhas e rugas e/ou perda de elasticidade.

Como usado aqui, "tratar sinais de envelhecimento da pele" refere-se à suavizar, reduzir, prevenir, melhorar, ou eliminar a presença ou sinais de envelhecimento da pele descritos acima.

15 Como usado aqui, "ruga" inclui linhas finas, rugas finas, ou rugas grossas. Exemplos de rugas incluem, mas não se limitam, às finas linhas em torno dos olhos (por exemplo, "pés de galinha"), às rugas da testa e bochechas, franzidos e linhas de expressão em torno da boca.

Como usado aqui, "perda de elasticidade" inclui perda de elasticidade ou integridade estrutural da pele ou tecido, incluindo mas não se limitando ao tecido flácido, frouxo ou solto. A perda de elasticidade ou integridade da estrutura do tecido pode ser um resultado de diversos fatores, incluindo, mas não se limitando a doença, envelhecimento, alterações hormonais, trauma mecânico, lesão ambiental, ou o resultado de uma aplicação de produtos, tais como um cosmético ou produto farmacêutico, ao tecido.
20
25

Como usado aqui, "pele desigual" significa um problema de saúde da pele associado com pigmentação difusa ou mosqueada, que pode ser classificada como hiperpigmentação, tal como, hiperpigmentação pós-inflamatória.

30 Como usado aqui, "manchamento" significa um problema de saúde da pele associado com vermelhidão ou eritema.

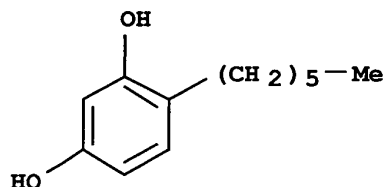
Como usado aqui, "cosmético" refere-se a uma substância ou

preparação embelezadora que preserva, restaura, confere, simula, ou aumenta a aparência de beleza corporal ou parece acentuar a beleza ou juventude, especificamente quando se refere à aparência do tecido ou pele.

Como usado aqui, "quantidade cosmeticamente eficaz" significa uma quantidade de um composto ou composição fisiologicamente ativa suficiente para tratar um ou mais sinais de envelhecimento da pele, mas baixa o suficiente para evitar efeitos colaterais sérios. A quantidade cosmeticamente eficaz do composto ou composição variará com o problema de saúde particular sendo tratado, a idade e condição física do usuário final, a severidade do problema de saúde sendo tratado ou prevenido, a duração do tratamento, a natureza de outros tratamentos, o composto ou produto/composição específico empregado, o veículo cosmeticamente aceitável particular utilizado e fatores similares.

15 CONCENTRADOS AQUOSOS DE 4-HEXILRESORCINOL COM ALTA CLARIDADE E ÁGUA

O 4-hexilresorcinol ("4-HR") é um composto de di-hidróxi fenol que tem a seguinte estrutura:



o 4-HR pode ser produzido por um processo conhecido na técnica. Um exemplo de um processo adequado é descrito na publicação de pedido de Patente US nº 2006/0129002, que está aqui incorporada a título de referência, em sua totalidade. O 4-HR está disponível para comercialização, por exemplo, como "SYNOVEA HR" obtido junto à Sytheon de Lincoln Park, NJ, EUA.

O 4-HR é caracterizado como insolúvel em água na técnica anterior. Entretanto, os inventores observaram que embora o 4-HR seja claramente insolúvel em água na maior parte das possíveis razões entre concentrações/misturas com água, de forma muito surpreendente, existe uma "janela de compatibilidade" particular, na qual o 4-HR e a água formam uma mis-

tura com alta claridade.

Consequentemente, em uma modalidade da invenção, um concentrado aquoso de 4-hexilresorcinol com alta claridade compreende cerca de 64% a cerca de 80%, em peso, de 4-HR.

5 O restante do concentrado aquoso compreende, de preferência, água. A porcentagem, em peso, de água no concentrado pode ser de cerca de 1% a cerca de 36%, de preferência, de cerca de 16% a cerca de 36%, com a máxima preferência, de cerca de 20% a cerca de 36%.

10 Em um outro aspecto da invenção, um concentrado aquoso de 4-hexilresorcinol com alta claridade compreende 4-hexilresorcinol e água, sendo que o 4-hexilresorcinol e a água estão presentes em uma razão entre concentrações, em peso, de cerca de 1,7 a cerca de 4.

15 Em certas modalidades, o concentrado aquoso compreende cerca de 64% a cerca de 80%, em peso, de 4-HR e o restante consiste essencialmente em água, isto é, o restante consiste em água e um ou mais ingredientes adicionais que não interferem, ou diminuem, o caráter de alta claridade do concentrado.

20 Em uma modalidade, estas ingredientes adicionais são limitados a: (1) pequenas concentrações de sais iônicos (por exemplo, sais de Na, K, Cl, Ca, Mg, Zn, e similares) que estão coletivamente presentes em concentrações de menos que cerca de 0,1% em peso do concentrado, e/ou (2) compostos contendo fenol, como 4-hexilbenzeno-1,3-diol e outros tipicamente presentes como impurezas no 4-HR, que estão coletivamente presentes em concentrações de menos que cerca de 3%, em peso do concentrado, de preferência, menos que 2%, em peso do concentrado, de preferência, menos que cerca de 1%, em peso do concentrado e, com a máxima preferência, menos que cerca de 0,5% em peso do concentrado.

25 Em certas outras modalidades, os ingredientes adicionais incluem um ou mais ingredientes biologicamente ativos que podem, por exemplo, ser solúveis no 4-HR. Exemplos de ingredientes biologicamente ativos adequados incluem ácido salicílico, filtros solares orgânicos, e retinoides.

30 Os ingredientes adicionais estão, de preferência, coletivamente

presentes em concentrações de menos que cerca de 20% em peso, de preferência, menos que cerca de 10%, com mais preferência, menos que cerca de 5%, com mais preferência ainda, menos que cerca de 3%, e, com a máxima preferência, menos que cerca de 1% em peso, do concentrado aquoso.

5 Em certas modalidades, os ingredientes adicionais estão coletivamente presentes no concentrado em uma razão entre a concentrações, em peso, de 4-HR e a dos ingredientes adicionais de pelo menos cerca de 3.2:1, de preferência pelo menos, cerca de 6:1, com mais preferência, pelo menos cerca de 12:1, com mais preferência, pelo menos cerca de 20:1, e,
10 com a máxima preferência, pelo menos cerca de 30:1.

O concentrado aquoso possui alta claridade. Em uma modalidade, o concentrado aquoso transmite pelo menos 25% (de preferência pelo menos 50%, com mais preferência pelo menos 70%) de luz com um comprimento de onda de 700 nm através de uma extensão de trajetória de 1 cm.
15 Para um observador humano típico a uma distância de 30,48 cm (12 polegadas), o concentrado aquoso parece límpido e geralmente sem quaisquer camadas visíveis quando colocado, por exemplo, em um recipiente plástico transparente convencional de 100 mL.

A claridade pode ser testada com o uso de um espectrofotômetro UV/VIS ajustado a 700 nm. Após uma amostra ser deixada equilibrar à temperatura ambiente durante pelo menos cerca de 24 horas, ela é colocada em uma célula de teste cadinho de 1 cm) e a % de transmissão é medida com o uso do espectrofotômetro UV/VIS.
20

Já que o concentrado aquoso possui alta claridade, ele não exige a adição de ingredientes para aumentar a claridade. Por exemplo, em
25 certas modalidades o concentrado aquoso é substancialmente isento de compatibilizadores, isto é, ingredientes que tornam os ingredientes hidrofóbicos e hidrofílicos compatíveis. Em particular, em certas modalidades, o concentrado aquoso é substancialmente isento de um, mais de um, ou todos os
30 seguintes compatibilizadores: agentes redutores da tensão superficial (tensoativos e emulsificantes), C₂-C₆ alcoóis (por exemplo, alcoóis alifáticos como etanol e isopropanol), glicóis (isto é, compostos que têm mais de um

grupo hidroxila, cada um fixado a um átomo de carbono diferente; por exemplo, glicerina, dióis incluindo propileno ou butileno glicol); éteres de glicol (por exemplo, éter monoetílico de dietileno glicol); e hidrótropos como xileno sulfonato de sódio ou cumeno sulfonato de sódio.

5 O concentrado aquoso pode ser preparado por misturar água, 4-HR, e quaisquer ingredientes adicionais opcionais, que não diminuem a alta claridade do concentrado aquoso, à temperatura ambiente, com o uso de uma barra de agitação magnética, um misturador com hélice, etc. A ordem da adição não é crítica. Em certas modalidades, os ingredientes adicionais
10 são adicionados após o 4-HR e a água terem sido misturados juntos.

MÉTODOS DE USO

Os concentrados aquosos de 4-HR com alta claridade podem ser usados para produzir composições, por exemplo, para produtos para cuidados com a saúde, cuidados pessoais, usos finais em cosméticos, far-
15 macêuticos, ou usos domésticos.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para produzir uma composição, cujo método compreende misturar um concentrado aquoso de 4-hexilresorcinol com alta claridade com uma composição secundária, sendo que o concentrado aquoso compreende (i)
20 cerca de 64% a cerca de 80%, em peso, de 4-hexilresorcinol e (ii) água; e a composição secundária compreende um ingrediente selecionado do grupo que consiste em agentes hidrofóbicos, agentes redutores da tensão superficial, fragrâncias, e combinações dos mesmos.

Alternativamente, um concentrado aquoso de 4-hexilresorcinol com alta claridade pode ser misturado com uma composição secundária,
25 sendo que o concentrado aquoso compreende 4-hexilresorcinol e água presentes em uma razão entre concentrações, em peso, de cerca de 1,7 a cerca de 4; e a composição secundária compreende um ingrediente selecionado do grupo que consiste em agentes hidrofóbicos, agentes redutores da
30 tensão superficial, fragrâncias, e combinações dos mesmos.

A composição secundária compreende um ou mais ingredientes que, quando combinados com o concentrado aquoso, acentuam suas pro-

priedades para um ou mais finalidades, por exemplo, o tornam mais cosmeticamente aceitável, mais farmacêuticamente aceitável, mais adequado para liberação biológica, mais ativo na superfície, mais estético, mais conveniente, etc.

5 A composição secundária pode incluir um ou mais dos seguintes ingredientes, particularmente aqueles adequados para produtos cosméticos, farmacêuticos, ou de uso doméstico: agentes hidrofóbicos, glicóis, agentes redutores da tensão superficial, C₂-C₆ alcoóis, fragrâncias, e combinações dos mesmos. Em certas modalidades preferenciais, a composição secundária inclui um ou mais agentes hidrofóbicos, agentes redutores da tensão su-
10 perfcial, e/ou fragrâncias.

Os agentes hidrofóbicos adequados incluem os hidrocarbonetos adequados para uso em produtos cosméticos, como os que têm cadeias de carbono ramificadas ou lineares, saturadas ou insaturadas, de cerca de C₇ a
15 cerca de C₅₀, com mais preferência, de cerca de C₈ a cerca de C₂₂, como óleos, ésteres graxos, alcoóis graxos, ceras, ou óleos de silicone, como os adequados para fornecer emoliência, capacidade de espalhamento ou estabilidade de fase. Em uma modalidade, o agente hidrofóbico não se qualifica como um agente redutor da tensão superficial conforme descrito abaixo.

20 Os glicóis adequados incluem os capazes de fornecer umectância, como os exemplificados acima com relação aos glicóis adequados como compatibilizadores. C₂-C₆ alcoóis adequados incluem aqueles adequados para fornecer solubilidade ou capacidade de espalhamento, inclusive ainda aqueles exemplificados acima como compatibilizadores. Fragrâncias ade-
25 quadas incluem misturas com odor agradável de aldeídos voláteis, ésteres e similares, inclusive aquelas comumente usadas em produtos para cuidados com a saúde, cuidados pessoais, cosméticos, farmacêuticos, ou para uso doméstico.

Os agentes redutores da tensão superficial adequados incluem
30 qualquer um dentre uma variedade de agentes ativos de superfície capazes de reduzir a tensão superficial, fornecer emulsificação, aumentar ou reduzir a espuma, acentuar a limpeza ou detergência, e similares. Em uma modalida-

de, o agente redutor da tensão superficial é capaz de reduzir a tensão superficial da água desionizada para menos que cerca de 45 dinas/cm quando misturado com água desionizada pura em uma concentração de agente redutor da tensão superficial de menos que 0,5%.

5 A composição secundária pode ter ingredientes adicionais comumente usados em produtos para cuidados com a saúde, cuidados pessoais, cosméticos, farmacêuticos, ou para uso doméstico, por exemplo, corantes, agentes quelantes, dispersantes, agentes cosmeticamente ou farmacologicamente ativos e similares. Exemplos não limitadores de agentes cosmeticamente ou farmacologicamente ativos para uso na composição secundária
10 incluem agentes antiacne, agentes microbidas, agentes anti-inflamatórios, agentes antimicóticos, agentes antiparasitários, analgésicos externos, filtros solares, fotoprotetores, antioxidantes, agentes queratolíticos, vitaminas, agentes antiperspirantes, desodorantes, agentes para (des)pigmentação da
15 pele, agentes antienvhecimento/agentes antirugas, e ajustadores de pH, conservantes e antioxidantes. Estes agentes ativos podem estar presentes em quantidades cosmeticamente eficazes ou de outro modo em quantidades adequadas para fornecer efeitos biológicos adequados.

Um concentrado aquoso com alta claridade de 4-HR pode ser
20 misturado com uma quantidade suficiente de uma composição secundária para produzir uma composição formulada adequada para uso nos campos de cuidados com a saúde, cuidados pessoais, cosméticos, farmacêuticos, ou domésticos.

Em uma modalidade, o concentrado aquoso (sozinho ou, opcionalmente, após mistura com uma composição secundária) é aplicado a um
25 substrato, como um substrato útil para limpar pele ou cabelo. O substrato pode compreender um tecido não tecido, como os conhecidos na técnica de panos de limpeza para cuidados pessoais.

A composição que compreende o concentrado aquoso pode ser
30 um sistema de uma fase ou multifásico, por exemplo, uma solução, dispersão, emulsão (O/A, A/O, etc.), microemulsão, sistema lipossomal, ou gel, incluindo qualquer um dentre loções, cremes, géis, bastões, sprays, poma-

das.

A composição pode ser preparada com o uso de metodologias conhecidas na técnica.

Além disso, em uma modalidade, a composição pode ser usada topicamente, isto é, aplicada à pele de mamíferos que precisem de tratamento para um ou mais sinais de envelhecimento da pele, acne, ou outras condições da pele.

A composição pode ser aplicada à pele que precisa de tratamento, de acordo com um regime de tratamento adequado, por exemplo, todo mês, toda semana, em dias alternados, todos os dias, duas vezes ao dia, ou similares.

Acredita-se que aquele versado na técnica poderá, com base na descrição aqui presente, utilizar a presente invenção em sua mais completa extensão. As seguintes concretizações específicas devem ser construídas como meramente ilustrativas, e não como limitativas do restante da descrição em qualquer maneira que seja. Os exemplos não limitadores apresentados a seguir ilustram com mais detalhes a invenção.

Exemplo I

4-HR ("SYNOVEA HR" obtido junto a Sytheon de Lincoln Park, NJ) foi misturado com água em concentrações variadas. As amostras foram deixadas assentar sob condições ambiente durante cerca de 7 dias antes de realizar inspeção visual e um teste de transmissão de luz da seguinte forma.

Primeiro, a aparência visual de cada amostra foi observada. As amostras foram, então, agitadas por agitação leve para fornecer um % de transmissão representativo para cada mistura. Cerca de 30 segundos após o término da agitação, cada amostra foi colocada em uma cubeta de 1 cm de um espectrofotômetro UV/Visível (Agilent 8453, disponível junto a Agilent technologies, Santa Clara, Califórnia) ajustado para % de transmissão a um comprimento de onda de 700 nm.

Os resultados da análise visual e do teste de transmissão de luz são mostrados abaixo na Tabela 1.

Tabela 1

Exemplo	% 4-HR (fonte)	% água	Razão entre as concentra- ções 4-HR: Água	APARÊNCIA	% de TRANS- MISSÃO
Exemplo comparati- vo, C1	0,65 (SYNOVEA HR)	99,35	0,0065	Mistura turva	
Exemplo comparati- vo, C2	20 (SYNOVEA HR)	80	0,25	Camada superi- or turva, grande; Camada inferior âmbar clara, pequena	0,1
Exemplo comparati- vo, C3	50 (SYNOVEA HR)	50	1	Camada mais superior âmbar clara, muito pe- quena; Camada inter- mediária turva, pequena; Ca- mada inferior âmbar clara, grande	---
Exemplo da invenção, E1	64 (SYNOVEA HR)	36	1,78	Âmbar, clara, homogênea	---
Exemplo da invenção, E2	80 (SYNOVEA HR)	20	4	Âmbar, clara, homogênea	75
Exemplo comparati- vo, C4	50 (Sigma- Aldri- ch)	50	1	Camada mais superior âmbar clara, muito pe- quena; Camada inter- mediária turva, pequena; Ca- mada inferior âmbar clara, grande	---
Exemplo da invenção, E3	64 (Sigma- Aldri- ch)	36	1,78	Âmbar, clara, homogênea	---

Os resultados mostram que, embora a técnica anterior caracterize o 4-HR como insolúvel em água, existe uma compatibilidade surpreendente para as misturas de 4-HR/água contendo 64% a 80% de 4-HR (razões entre o peso de 4-HR e de água de 1,78 a 4).

5 Exemplo II

4-Octilresorcinol e 3-metoxifenol (obtido junto a Sigma-Aldrich de St. Louis, Missouri) foram misturados separadamente com água a concentrações de 50% e 75%. Nenhuma das misturas estava clara e todas mostraram "formação de camadas" similar àquela observada para o Exemplo comparativo, C3 (acima).

10

Exemplo III

A seguinte composição de acordo com a invenção foi preparada com o uso dos ingredientes mostrados na Tabela 2.

Tabela 2

Água purificada	Água	75,66
Pemulen TR-1	Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquila C10-30	0,08
Edeta BD	EDTA dissódico	0,1
Ácido hialurônico BT	Hialuronato de sódio	0,1
Dry Flo Pure	Octenilsuccinato de amido de alumínio	1
Butileno glicol	Butileno glicol	2
Glicerina 99,5%	glicerina	5
Olivem 1000	Olivato de cetearila; Olivato de sorbitano	0,5
Aristoflex AVC	Copolímero de acriloil dimetil taurato de amônio/VP	0,6
Hidróxido de sódio	Hidróxido de sódio	0,04
Água purificada	Água	0,36
Fluido DC 345	Ciclopentassiloxano; Ciclohexassiloxano	5
DC 200 0,05 Pa-s (50 cps)	Dimeticona	2
DC 1403	Dimeticona; Dimeticonol	2

Neolone MxP	Fenóxi etanol; Metilparabeno; Propilparabeno; Metil isotiazolinona	0,6
Extrato de Portulaca	Extrato de Portulaca Oleracea; Butileno glicol; Água	1
ProdeW 300	Lactato de sódio; PCA de sódio; Sorbitol; Prolina	0,6
Sepitonic M3	Aspartato de magnésio; Gluconato de zinco; Água; Gluconato de cobre; Fenóxi etanol	1
Alfa Bisabolol 2/012685	Bisabolol	0,25
Seamollient	Água; Extrato de <i>Chondrus Crispus</i> (carragenina); Propileno glicol; Ácido cítrico	1
Net-DG	Glicirrizato de dipotássio	0,01
Fragrância	Fragrância	0,1
Mistura aquosa com alta claridade de 4-HR (75%) e água (25%) da invenção	4-hexilresorcinol e água	1

A composição foi preparada da seguinte forma:

1. ÁGUA foi adicionada ao tanque misturador principal e o agitador foi ligado.
2. POLÍMERO PEMULEN TR-1 foi pulverizado no tanque misturador, e os ingredientes foram misturados até estarem completamente dispersos (15 a 20 min).
3. Uma pré-mistura de água, EDTA e ácido hialurônico foi preparada. EDETA BD foi adicionado à água em um béquer separado e misturado até estar completamente dissolvido. A pré-mistura de ácido hialurônico foi adicionada e os ingredientes foram misturados até se obter uniformidade (30 min).
4. Glicerina foi adicionada à fase aquosa e misturada até se obter uniformidade.
5. A mistura foi aquecida até 70 a 75 °C.

6. Olivem 1000 foi adicionado; os ingredientes foram, então, misturados durante 5 minutos e o resfriamento até 60 a 65 °C foi iniciado.

7. A 60 a 65 °C ARISTOFLEX AVC foi adicionado, e os ingredientes foram misturados até estarem completamente dispersos (20 minutos).

5 A temperatura foi mantida a 60 a 65 °C.

8. HIDRÓXIDO DE SÓDIO (solução a 10%) foi adicionado para neutralizar a fase aquosa.

9. Resfriamento a abaixo de 60 °C foi iniciado.

10 Após resfriamento até 60 °C, DOW CORNING 200 50 cSt foi adicionado e os ingredientes foram misturados até se obter uniformidade.

11. DOW CORNING 345 foi adicionado à fase aquosa e misturado durante 10 minutos.

12. Fluido DOW CORNING 1403 foi adicionado e misturado durante 15 minutos ou até se obter uniformidade.

15 13. Após resfriamento a abaixo de 35 °C, os seguintes ingredientes foram adicionados um por um: NEOLONE MxP, EXTRATO DE PORTULACA, PRODEW 300, alfa Bisabalol, água, EDTA; Pré-mistura de ácido hialurônico (etapa -3), Sepitonic M3, e Seamollient. A mistura resultante foi misturada até se obter uniformidade.

20 14. Após garantir que não havia grumos, o Dry flo pure (item 6) pré-misturado com butileno glicol (item 7) foi adicionado.

15. O Net-DG pré-misturado com fragrância foi, então, adicionado e os ingredientes foram misturados até se obter uniformidade.

25 16. Em um frasco separado, 75% de 4-HR e água foram misturados para formar um concentrado aquoso com alta claridade, que foi, então, adicionado aos outros ingredientes.

17. A composição resultante foi, então, homogeneizada durante 3 min.

Exemplo IV

30 A composição do exemplo III foi avaliada quanto à atividade anti-inflamatória tópica em equivalentes epidérmicos humanos. Equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF), que eram epiderme multicamada e diferenciada

- consistindo em queratinócitos epidérmicos humanos normais (MatTek, Ashland, MA, EUA) foram usados. Ao serem recebidos, estes equivalentes epidérmicos foram incubados durante 24 horas a 37 °C em meio de manutenção sem hidrocortisona. Os equivalentes foram tratados topicamente (2 mg/cm²) com a composição do exemplo III durante 2 horas antes da exposição a 100 ng/mL de Fator de Necrose Tumoral- α (TNF α , Sigma-Aldrich de St. Louis, MO). Os equivalentes foram incubados durante 24 horas a 37°C em meio de manutenção. Os sobrenadantes foram analisados quanto à liberação de citocina IL-8 com o uso de kits comercialmente disponíveis (Upstate Biotechnology, Charlottesville, VA). Os resultados estão mostrados na Tabela 3.

Tabela 3

Tratamento	Inibição percentual de inflamação da pele
Placebo	14,88
Composição do exemplo III	77,89**

** Indica a diferença significativa do placebo tratado com o uso do teste "student's t " com significância ajustada para P<0,05.

- A composição do exemplo III reduziu significativamente a inflamação.

REIVINDICAÇÕES

1. Concentrado aquoso de 4-hexilresorcinol que compreende:
de cerca de 64% a cerca de 80% em peso de 4-hexilresorcinol; e
água,
5 em que o concentrado aquoso possui alta claridade.
2. Concentrado aquoso, de acordo com a reivindicação 1, em
que o concentrado aquoso transmite pelo menos 25% de luz com compri-
mento de onda de 700 nm através de uma extensão de trajetória de 1 cm.
3. Concentrado aquoso, de acordo com a reivindicação 1, que
10 compreende cerca de 20% a cerca de 36% em peso de água.
4. Concentrado aquoso, de acordo com a reivindicação 1, con-
sistindo essencialmente em 4-hexilresorcinol e água.
5. Concentrado aquoso de 4-hexilresorcinol que compreende:
4-hexilresorcinol; e
15 água,
em que o 4-hexilresorcinol e a água estão presentes em uma ra-
zão entre concentrações, em peso, de cerca de 1,7 a cerca de 4, e sendo
que a composição possui alta claridade.
6. Composição que compreende:
20 um concentrado aquoso de 4-hexilresorcinol com alta claridade
que compreende (i) cerca de 64% a cerca de 80%, em peso, de 4-
hexilresorcinol e (ii) água; e
uma composição secundária que compreende um ingrediente
25 selecionado do grupo que consiste em agentes hidrofóbicos, agentes reduto-
res da tensão superficial, fragrâncias e combinações dos mesmos.

RESUMO

Patente de Invenção: **"CONCENTRADOS AQUOSOS DE 4-
HEXILRESORCINOL COM ALTA CLARIDADE"**.

5 A presente invenção refere-se a concentrados de hexilresorcinol/água que possuem alta claridade, são facilmente manuseados e prontamente misturados com outros ingredientes para formar composições para tratamento de pele.