



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

(21) **PI0706898-0 A2**

(22) Data de Depósito: 25/01/2007
(43) Data da Publicação: 12/04/2011
(RPI 2101)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 8/60
A61Q 19/02
A61K 31/7076
C07H 19/167

(54) Título: **COMPOSTO, MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE E COMPOSIÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 09/02/2006 US 11/350,658

(73) Titular(es): UNILEVER N.V.

(72) Inventor(es): Bijan Harichian, Carol Annette Bosko, ISABEL CRISTINA SANTANA, JOHN CHUN-SING NIP, Jose Guillermo Rosa

(74) Procurador(es): KATIA JANE FERREIRA
EVANGELISTA

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007000847 de 25/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/090553 de 16/08/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE E COMPOSIÇÃO São descritos compostos úteis como agonistas de receptores de A2A adenosina. Também é descrita composição cosmeticamente aceitável que contém agonista de receptores de A2A adenosina, em que a composição é apropriada para aplicação à pele humana para reduzir os efeitos de melanina, resultando em clareamento da pele.



“COMPOSTO, MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE E COMPOSIÇÃO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos úteis como agonistas de receptores de A_{2A} adenosina. A presente invenção também se refere a composição cosmética e método de aprimoramento das características da pele por meio da sua utilização. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a composição cosmética que compreende, como agente ativo, agonista de receptores de A_{2A} adenosina. A composição de acordo com a presente invenção, pelo menos e surpreendentemente, clareia a pele, o que é evidente pelo fato de que ΔL de pelo menos cerca de 0,3 é medido quando ela é aplicada a cultivos de melanoderma em comparação com cultivos de melanoderma controle que não foram submetidos à composição.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Muitos consumidores estão preocupados com as características da sua pele. Consumidores estão preocupados, por exemplo, com o grau de pigmentação da sua pele, sardas e/ou manchas da idade. Além disso, os consumidores também buscam reduzir ou retardar os sinais de pele envelhecida ou fotoenvelhecida, bem como pele seca e caída. Outros desejam reduzir o escurecimento da pele causado pela exposição à luz do sol. Para atender às necessidades dos consumidores, foram realizadas muitas tentativas de desenvolver produtos que aprimorem as características da pele. Os produtos desenvolvidos até aqui, entretanto, tendem a apresentar baixa eficácia ou efeitos colaterais indesejáveis, tais como toxicidade ou irritação da pele.

Existe crescente interesse pelo desenvolvimento de composição cosmética que clareie a pele na ausência de efeitos colaterais. A presente invenção refere-se, portanto, a composição cosmética livre de efeitos colaterais que, pelo menos e surpreendentemente, clareia a pele. A composição cosmética de acordo com a presente invenção compreende, como agente

ativo, agonista de receptores de A_{2A} adenosina e resulta em ΔL de pelo menos cerca de 0,3 ao comparar cultivos de melanoderma com ele tratados com cultivos de melanoderma que não tenham sido submetidos a composição com agonistas de receptores de A_{2A} adenosina.

5

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Foram descritos esforços de fabricação de composições cosméticas de cuidados com a pele. Na Patente Norte-Americana nº 6.875.425, são descritos agentes clareadores da pele com compostos derivados de resorcinol 4-substituídos.

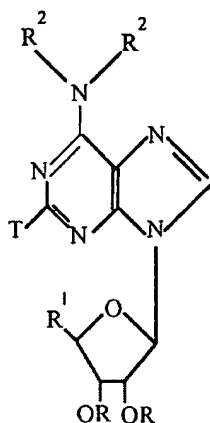
Foram descritos outros esforços para a fabricação de composições de tratamento da pele. No Pedido de Patente Norte-Americano nº 2004/0071749 A1, são descritos métodos de tratamento da pele com adenosina ou análogos de adenosina.

Ainda outros esforços foram descritos para o tratamento da pele. Na Patente Norte-Americana nº 5.998.423, são descritas composições com heterociclos de nitrogênio policíclicos.

Nenhuma das informações adicionais acima descreve compostos que sejam agonistas de receptores de A_{2A} adenosina e que sejam apropriados para uso em composição que resulte em clareamento da pele.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

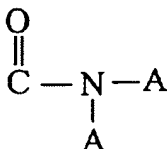
Em primeiro aspecto, a presente invenção refere-se a compostos que compreendem a fórmula:



em que:

(a) cada R é independentemente hidrogênio ou grupo alquila C₁-C₂₀ linear, ramificado, substituído, não substituído, saturado e/ou insaturado, grupo acila ou grupo arila;

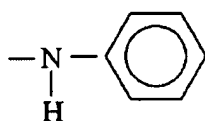
5 (b) R¹ é alanol C₁-C₅ ou:



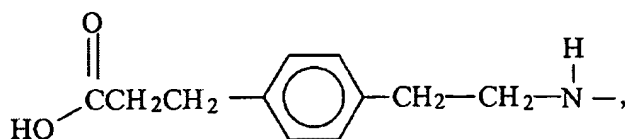
em que cada A é independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅;

e

(c) T é grupo que compreende pelo menos um heteroátomo com a ressalva de que T contém heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste de N, O e S unido a purina e, quando T for:

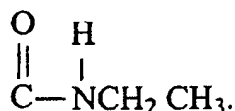


R e R² não são simultaneamente H quando R¹ for CH₂OH; e, quando T for:



15

R e R² não são simultaneamente hidrogênio quando R¹ for:



20

Em segundo aspecto a presente invenção refere-se a composição cosmética apropriada para pelo menos clarear a pele e que compreende agonista de receptores de A_{2A} adenosina.

Em terceiro aspecto, a presente invenção refere-se a método de

clareamento da pele.

Da forma utilizada no presente, ΔL é definido como indicando a diferença em valores Hunter Lab L ao comparar três cultivos de melanoderma Mattek com 3 (três) semanas de idade que não tenham sido tratados com
5 composição que compreende agonista de receptores de A_{2A} com três cultivos de melanoderma Mattek com 3 (três) semanas de idade que tenham sido tratados com composição que compreende agonista de receptores de A_{2A} em que tratado significa:

(a) colocação do cultivo de melanoderma em placa de cultivo
10 de tecidos com 6 (seis) cavidades e fixação a cerca de 0,3 cm da placa de cultivo de tecido;

(b) submissão do cultivo de melanoderma a composição 3 micromolar que contém agonista de receptores de A_{2A} adenosina em que a composição é preparada a partir de solução 10 milimolar de agonista de A_{2A} e
15 veículo (tal como sulfóxido de dimetila) que tenha sido diluído com Meio Eagle Modificado da Dulbecco; e

(c) comparação dos cultivos tratados e não tratados por meio da obtenção de valores L médios para cada um deles com cromômetro Minolta CR-10.

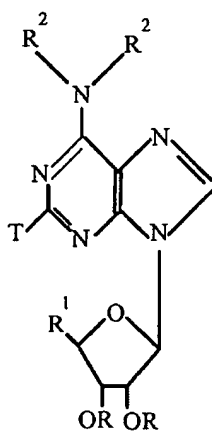
Composição cosmética destina-se a incluir composição para
20 aplicação tópica à pele de mamíferos, especialmente seres humanos. Esta composição pode ser geralmente classificada como de manutenção ou enxágüe e destina-se a incluir condicionadores ou tônicos, batons, cosméticos coloridos e composições tópicas gerais que, de alguma forma e pelo menos, reduzem o efeito de melanina sobre queratinócitos. Clareamento e
25 branqueamento, da forma utilizada no presente, destinam-se a indicar o mesmo e incluem o clareamento da pele diretamente, bem como o clareamento de manchas na pele, tais como manchas da idade e sardas. Meio Eagle Modificado da Dulbecco indica a solução de nutrientes vendida pela Mattek,

tratada e utilizada de acordo com instruções fornecidas com o produto identificado comercialmente como MEL30010BBLLMM.

A composição de acordo com a presente invenção pode apresentar-se na forma de líquido, loção, creme, gel, barra de sabão ou tonificador, ou ser aplicada por meio de máscara facial ou emplastro. A composição de acordo com a presente invenção é aquela que pelo menos clareia a pele quando a pele destinar-se a incluir pele da face, pescoço, tórax, costas, braços, mãos, pernas e couro cabeludo. Todas as faixas identificadas no presente destinam-se a incluir explicitamente todas as faixas agrupadas, por exemplo, caso não se faça referência explícita.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

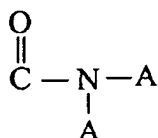
Em uma realização, a presente invenção refere-se a compostos que compreendem a fórmula:



em que:

(a) cada R é independentemente hidrogênio ou grupo alquila C₁-C₂₀ linear, ramificado, substituído, não substituído, saturado e/ou insaturado, grupo acila ou grupo arila;

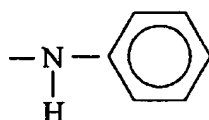
(b) R¹ é álcool C₁-C₅ ou:



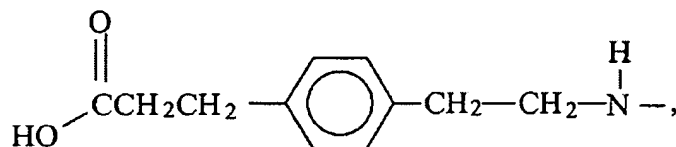
em que cada A é independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅;

e

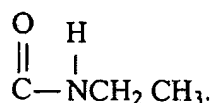
(c) T é grupo que compreende pelo menos um heteroátomo com a ressalva de que T contém heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste de N, O e S unido a purina e, quando T for:



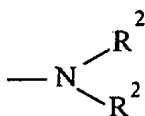
R e R² não são simultaneamente H quando R¹ for CH₂OH; e, quando T for:



R e R² não são simultaneamente hidrogênio quando R¹ for:

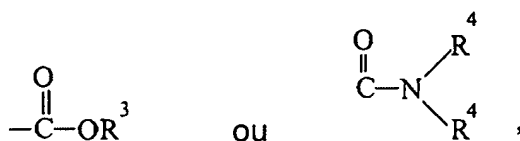


Em realização freqüentemente preferida, T é:

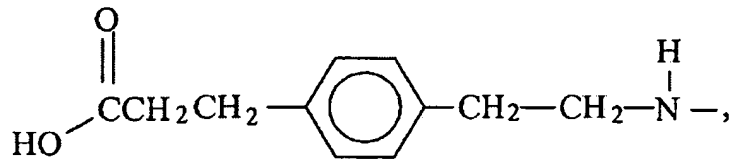


em que cada R² é independentemente:

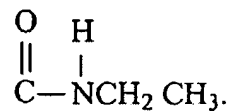
(a) hidrogênio, grupo alquila C₁-C₂₀ linear, ramificado, cíclico, saturado ou insaturado com ou sem heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste de N, O e S, grupo arila, alquil arila, heteroarila C₄-C₉, heterociclo C₄-C₁₀ em que o heteroátomo é selecionado a partir do grupo que consiste de N, O e S;



em que R^3 é grupo alquila C_1-C_{20} linear, ramificado, saturado ou insaturado com ou sem heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste de N, O e S e cada R^4 é independentemente hidrogênio, grupo alquila C_1-C_{20} linear, ramificado, saturado ou insaturado com ou sem heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste de N, O e S, com a ressalva de que, quando T for:



R e R^2 não são simultaneamente hidrogênio quando R^1 for:



Com relação à composição cosmética de acordo com a presente invenção, quaisquer agonistas de receptores de A_{2A} adenosina podem ser empregados, desde que sejam apropriados para uso com a pele, especialmente pele humana, e capazes de reduzir o efeito de melamina sobre queratinócitos. Em realização preferida, o agonista de receptores de A_{2A} adenosina é adenosina derivada e livre de união tripla carbono-carbono diretamente unida à parte de purina do agonista derivado de adenosina. Em outra realização preferida, o agonista de receptores de A_{2A} adenosina apropriado para uso na presente invenção é representado pela fórmula acima, com exceção de que podem ser utilizados fenilaminoadenosina e 2-para (2-carboxietil)fenetilamino-5'-N-etil-carboxamido adenosina e, de preferência superior, são utilizados isoladamente ou em combinação entre si.

Ao formular a composição cosmética de acordo com a presente invenção, o agonista de receptores de A_{2A} adenosina está presente em quantidade eficaz para clarear a pele. Tipicamente, este agonista resulta em ΔL de pelo menos cerca de 0,3 conforme definido no presente, preferencialmente

cerca de 0,75 a cerca de 6,5 e, de preferência superior, cerca de 1,0 a cerca de 5,5, incluindo todas as faixas agrupadas. Tipicamente, a quantidade de agonista utilizada na composição cosmética é de cerca de 0,0001 a cerca de 10%, preferencialmente cerca de 0,01 a cerca de 5% e, de preferência superior, cerca de 0,1 a cerca de 1% em peso com base no peso total da composição cosmética, incluindo todas as faixas agrupadas.

Dever-se-á saber que podem ser utilizados veículos convencionais e comercialmente aceitáveis, que agem como diluentes, dispersantes e/ou veículos para os agonistas descritos no presente e para quaisquer outros aditivos opcionais mas freqüentemente preferidos. Portanto, o veículo cosmeticamente aceitável apropriado para uso na presente invenção pode ser com base aquosa, anidro ou emulsão em que emulsão de água em óleo ou óleo em água geralmente é preferida. Caso se deseje o uso de água, água tipicamente compõe o equilíbrio da composição cosmética e, preferencialmente, compõe cerca de 5 a cerca de 99%, de maior preferência cerca de 40 a cerca de 80% em peso da composição cosmética, incluindo todas as faixas agrupadas.

Além de água, solventes orgânicos podem ser opcionalmente incluídos para agir como veículos ou assistir veículos dentro das composições de acordo com a presente invenção. Exemplos ilustrativos e não limitadores dos tipos de solventes orgânicos apropriados para uso na presente invenção incluem alcanóis tais como álcool metílico, etílico e isopropílico, suas misturas ou similares.

Outros aditivos opcionais apropriados para uso incluem óleos de éster, tais como miristato de isopropila, miristato de cetila, miristato de 2-octildodecila, óleo de abacate, óleo de amêndoa, óleo de oliva, dicaprato de neopentilglicol, suas misturas ou similares. Tipicamente, esses óleos de éster assistem na emulsificação da composição cosmética de acordo com a presente

invenção e quantidade eficaz é freqüentemente utilizada para gerar emulsão estável e, de maior preferência, de água em óleo.

Emolientes podem também ser utilizados, se desejado, como veículos na composição cosmética de acordo com a presente invenção. Álcoois tais como 1-hexadecanol (ou seja, álcool cetílico) e fenoxietanol são freqüentemente desejados bem como os emolientes geralmente classificados como óleos de silicone e ésteres sintéticos. Os óleos de silicone apropriados para uso incluem polidimetilsiloxanos lineares ou cíclicos que contêm de três a nove, preferencialmente de quatro a cinco átomos de silício. Materiais de silicone voláteis lineares geralmente possuem viscosidades de menos de cerca de 5 centistokes a 25 °C, enquanto materiais cíclicos tipicamente possuem viscosidades de menos de cerca de 10 centistokes. Óleos de silicone não voláteis úteis como material emoliente na composição cosmética de acordo com a presente invenção descrita no presente incluem polialquil siloxanos, polialquilaril siloxanos e copolímeros de poliéter siloxano. Os polialquil siloxanos essencialmente não voláteis úteis no presente incluem, por exemplo, polidimetilsiloxanos com viscosidades de cerca de 5 a cerca de 25 milhões de centistokes a 25 °C. Dentre os emolientes não voláteis preferidos úteis nas composições do presente, encontram-se os polidimetilsiloxanos que possuem viscosidades de cerca de 10 a cerca de 400 centistokes a 25 °C.

Os emolientes de éster que podem opcionalmente ser utilizados são:

(1) Alquenil ou alquil ésteres de ácidos graxos que contêm de dez a vinte átomos de carbono. Seus exemplos incluem neopentanoato de isoaraquidila, isononanoato de isononila, miristato de oleíla, estearato de oleíla e oleato de oleíla.

(2) Éter-ésteres tais como ésteres de ácidos graxos de álcoois graxos etoxilados.

(3) Ésteres de álcool poli-hídrico. Ésteres de ácidos mono e digraxos de etileno glicol, ésteres de ácido mono e digraxo de dietileno glicol, ésteres de ácido mono e digraxo de polietileno glicol (200 a 6000), ésteres de ácido mono e digraxo de propileno glicol, monooleato de propileno glicol 2000, 5 monoestearato de polipropileno glicol 2000, monoestearato de propileno glicol etoxilado, ésteres de ácido mono e digraxo de glicerila, ésteres poligraxos de poliglicerol, monoestearato de glicerila etoxilado, monoestearato de 1,3-butileno glicol, diestearato de 1,3-butileno glicol, éster de ácido graxo de polioxietileno polioliol, ésteres de ácidos graxos de sorbitan e ésteres de ácido graxo de 10 polioxietileno sorbitan são ésteres de álcool poli-hídrico satisfatórios.

(4) Ésteres de cera tais como cera de abelhas, espermacete, estearato de estearila e beenato de araquidila.

(5) Ésteres de esteróis, dos quais são exemplos ésteres de ácidos graxos de colesterol.

15 Emolientes, quando utilizados, compõem tipicamente cerca de 0,1 a cerca de 50% em peso da composição cosmética, incluindo todas as faixas agrupadas.

Ácidos graxos que contêm de dez a trinta átomos de carbono podem também ser incluídos como veículos cosmeticamente aceitáveis na 20 composição de acordo com a presente invenção. Exemplos ilustrativos desses ácidos graxos incluem ácido pelargônico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, beênico ou erúcico, bem como suas misturas. Compostos que se acredita aumentem a penetração na pele, tais como sulfóxido de dimetila, podem também ser 25 utilizados como veículo opcional.

Umectantes do tipo álcool poli-hídrico podem também ser empregados nas composições cosméticas de acordo com a presente invenção. O umectante freqüentemente ajuda no aumento da eficácia do emoliente, reduz

a formação de escamas, estimula a remoção de escamas acumuladas e aprimora a sensação na pele. Álcoois poli-hídricos típicos incluem glicerol, polialquileno glicóis e, de maior preferência, alquileno polióis e seus derivados, incluindo propileno glicol, dipropileno glicol, polipropileno glicol, polietileno glicol e seus derivados, sorbitol, hidroxipropil sorbitol, hexileno glicol, 1,3-butileno glicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado e suas misturas. Para melhores resultados, o umectante é preferencialmente propileno glicol ou hialuronato de sódio. A quantidade de umectante pode variar de 0,2 a 25% e, preferencialmente, cerca de 0,5 a cerca de 15% em peso da composição cosmética, com base no peso total da composição cosmética, incluindo todas as faixas agrupadas.

Espessantes podem também ser utilizados como parte do veículo cosmeticamente aceitável nas composições cosméticas de acordo com a presente invenção. Espessantes típicos incluem acrilatos reticulados (tais como Carbopol 982), acrilatos modificados hidrofobicamente (tais como Carbopol 1382), derivados de celulose e gomas naturais. Dentre os derivados de celulose úteis, encontram-se carboximetilcelulose de sódio, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, etil celulose e hidroximetil celulose. Gomas naturais apropriadas para a presente invenção incluem guar, xantana, esclerótio, carrageno, pectina e combinações dessas gomas. As quantidades do espessante podem variar de 0,0 a 5%, normalmente de 0,001 a 1%, idealmente de 0,01 a 0,5% em peso.

Coletivamente, a água, solventes, silicones, ésteres, ácidos graxos, umectantes e/ou espessantes constituirão o veículo cosmeticamente aceitável em quantidades de 1 a 99,9%, preferencialmente de 80 a 99% em peso.

Tensoativos podem também estar presentes em composições cosméticas de acordo com a presente invenção. A concentração total do

tensoativo variará de cerca de 0 a cerca de 40% e, preferencialmente, cerca de 0 a cerca de 20%, idealmente cerca de 1 a cerca de 5% em peso da composição. O tensoativo pode ser selecionado a partir do grupo que consiste de ativos aniônicos, não iônicos, catiônicos e anfotéricos. Tensoativos não iônicos particularmente preferidos são aqueles com hidrófobo ácido ou álcool graxo C₁₀-C₂₀ condensado com 2 a 100 moles de óxido de etileno ou óxido de propileno por mol de hidrófobo; alquil fenóis C₂-C₁₀ condensados com dois a vinte moles de óxido de alquilenos; ésteres de ácidos mono e digraxos de etileno glicol; monoglicéride de ácido graxo; sorbitan, ácidos mono e digraxos C₈-C₂₀; copolímeros de bloco (óxido de etileno/óxido de propileno); e polioxietileno sorbitan, bem como suas combinações. Alquil poliglicosídeos e amidas graxas de sacarídeos (tais como metil gluconamidas) também são tensoativos não iônicos apropriados.

Tensoativos aniônicos preferidos incluem sabão, éter sulfato de alquila e sulfonatos, sulfatos e sulfonatos de alquila, sulfonatos de alquilbenzeno, sulfossuccinatos de alquila e dialquila, isotionatos de acila C₈-C₂₀, glutamatos de acila, éter fosfatos de alquila C₈-C₂₀ e suas combinações.

Perfumes podem ser utilizados na composição cosmética de acordo com a presente invenção. Exemplos não limitadores ilustrativos dos tipos de perfumes que podem ser utilizados incluem os que compreendem terpenos e derivados de terpeno, tais como os descritos em Bauer, K. et al, *Common Fragrance and Flavor Materials*, VCH Publishers (1990)).

Exemplos ilustrativos mas não limitadores dos tipos de fragrâncias que podem ser utilizados na presente invenção incluem mirceno, dihidromirenol, citral, tagetona, ácido cis-gerânico, ácido citronélico ou nitrila de ácido cis-gerânico, suas misturas ou similares.

Preferencialmente, a quantidade de fragrância empregada na composição cosmética de acordo com a presente invenção encontra-se na

faixa de cerca de 0,0% a cerca de 10%, de maior preferência cerca de 0,00001% a cerca de 5% em peso, de preferência superior cerca de 0,0001% a cerca de 2%.

Vários tipos de ingredientes ativos adicionais opcionais podem ser utilizados nas composições cosméticas de acordo com a presente invenção. Ativos são definidos como agentes benéficos para a pele diferentes de emolientes e diferentes de ingredientes que meramente aprimoram as características físicas da composição. Embora sem limitar-se a esta categoria, exemplos gerais incluem talcos e sílicas, bem como alfa-hidróxi ácidos, beta-hidróxi ácidos, poli-hidróxi ácidos, peróxidos, sais de zinco e filtros solares.

Ácidos beta-hidróxi incluem, por exemplo, ácido salicílico. Piritiona de zinco é exemplo dos sais de zinco úteis na composição cosmética de acordo com a presente invenção.

Filtros solares incluem os materiais comumente empregados para bloquear a luz ultravioleta. Compostos ilustrativos são os derivados de PABA, cinamato e salicilato. Podem ser utilizados, por exemplo, avobenzofenona (Parsol 1789®), metoxicinamato de octila e 2-hidróxi-4-metóxi benzofenona (também conhecida como oxibenzona). Metoxicinamato de octila e 2-hidróxi-4-metóxi benzofenona são disponíveis comercialmente com as marcas comerciais Parsol MCX e Benzofenona-e, respectivamente. A quantidade exata de filtro solar empregada nas composições pode variar dependendo do grau de proteção desejado contra a radiação UV do sol. Aditivos que refletem ou difundem os raios solares podem também ser empregados. Estes aditivos incluem óxidos tais como óxido de zinco e dióxido de titânio.

Muitas composições cosméticas, especialmente as que contêm água, deverão ser protegidas contra o crescimento de microorganismos potencialmente prejudiciais. Compostos antimicrobianos, tais como triclosan, e conservantes são, portanto, tipicamente necessários. Conservantes

apropriados incluem alquil ésteres de ácido p-hidroxibenzóico, derivados de hidantoína, sais de propionato e uma série de compostos de amônio quaternário. Conservantes particularmente preferidos de acordo com a presente invenção são metil paraben, propil paraben, fenoxietanol e álcool benzílico. Conservantes normalmente serão empregados em quantidades que variam de cerca de 0,1% a 2% em peso da composição.

Ainda outros ingredientes opcionais que podem ser utilizados com a composição cosmética de acordo com a presente invenção incluem ácidos dióicos (tais como ácido malônico e ácido sebácico), vitaminas, tais como niacinamida, vitamina C, recorcínóis e seus derivados (incluindo os esterificados com, por exemplo, ácido ferúlico, ácido vanílico ou similares) e retinóides, incluindo ácido retinóico, retinal, retinal e retinil ésteres, bem como quaisquer outros ingredientes convencionais bem conhecidos para a redução das rugas, clareamento da pele, efeitos antiacne e redução do impacto sebáceo.

As composições cosméticas de acordo com a presente invenção destinam-se a uso principalmente como produto para aplicação tópica à pele humana, especialmente e pelo menos como agente de clareamento da pele. Outros benefícios podem incluir umectação da pele, redução do efeito sebáceo sobre a pele e redução das rugas da pele. Frequentemente, a composição cosmética de acordo com a presente invenção possui ponto de fusão de cerca de 30 °C a cerca de 45 °C, incluindo todas as faixas agrupadas.

Ao fabricar a composição cosmética de acordo com a presente invenção, os ingredientes desejados são misturados sem ordem específica e normalmente sob temperaturas de cerca de 70 a cerca de 80 °C, sob pressão atmosférica. Os agonistas descritos no presente são fabricados por meio de métodos que podem incluir reduções e/ou reações de esterificação.

A embalagem da composição de acordo com a presente invenção pode ser emplastro, garrafa, tubo, aplicador roll-on, dispositivo de aerossol

impulsionado por propelente, recipiente de pressão ou jarra com tampa.

O exemplo abaixo é fornecido para ilustrar a presente invenção e não se destina a limitar o escopo das reivindicações.

EXEMPLO

5 Equivalentes de pele humana disponíveis comercialmente (Melanoderma da Mattek) foram obtidos para teste do impacto de agonistas de receptores de A_{2A} adenosina sobre melanogênese. Soluções que possuem concentração final de 3 (três) micromolar foram preparadas a partir de solução padrão de sulfóxido de dimetila 10 milimolar e dosados 10 (dez) vezes em
10 período de 3 (três) semanas no meio dos cultivos de melanoderma. O meio consistiu de meio Eagle Modificado da Dulbecco básico disponível comercialmente, preparado e tratado da forma descrita nas instruções do fabricante. Para manutenção a longo prazo dos melanodermas, o meio básico foi suplementado com bFGF e alfa MSH para estimular o crescimento de
15 melanócitos e a melanogênese. Cada condição de tratamento foi realizada em três cópias e 3 (três) conjuntos foram elaborados para cada tratamento, bem como para controle (cultivo não tratado com o agonista). Os cultivos foram mantidos sob temperatura de cerca de 37 °C e armazenados em incubador de CO_2 a 5% umidificado durante o período de dosagem, mas removidos
20 enquanto eram dosados.

Após período de 3 (três) semanas, foram tomadas leituras de valores Hunter lab L para cada condição (com cromômetro Minolta CR-10) e foi calculada a média em seguida. Os resultados são fornecidos abaixo:

TABELAS

Ativo	Faixa de valores L	Valor L médio	ΔL
Controle	29,9 - 30,8	38,6	---
Agonista 1 ⁱ	30,3 - 33,3	31,9	1,7

Ativo	Faixa de valores L	Valor L médio	ΔL
Controle	38,2 - 39,3	38,6	---
Agonista 2 ⁱⁱ	43,2 - 44,2	43,8	5,2

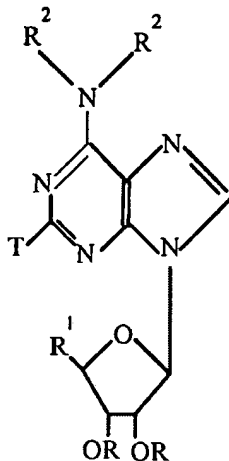
i = 2-para (2-carboxietil) fenetilamino-5'-N-etil carboxamido adenosina

ii = fenilaminoadenosina

Os resultados, com relação aos cultivos de melanoderma, demonstram que composições com agonista de receptores de A_{2A} adenosina podem resultar inesperadamente em clareamento da pele.

REIVINDICAÇÕES

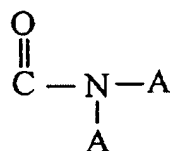
1. COMPOSTO, que compreende a fórmula:



em que:

5 (a) cada R é independentemente hidrogênio ou grupo alquila C₁-C₂₀ linear, ramificado, substituído, não substituído, saturado e/ou insaturado, grupo acila ou grupo arila;

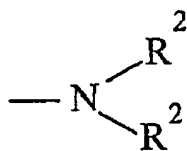
(b) R¹ é alanol C₁-C₅ ou:



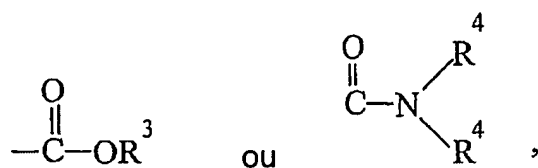
10 em que cada A é independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₅;

e

(c) T é:



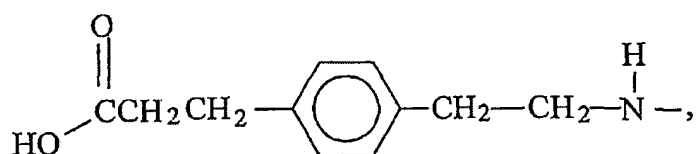
15 em que cada R² é independentemente hidrogênio, grupo alquila C₁-C₂₀ linear, ramificado, cíclico, saturado ou insaturado com ou sem heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste de N, O e S, grupo arila, alquil arila, heteroarila C₄-C₉, heterociclo C₄-C₁₀ em que o heteroátomo é selecionado a partir do grupo que consiste de N, O e S;



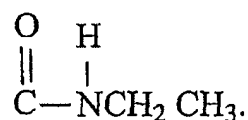
em que R^3 é grupo alquila $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ linear, ramificado, saturado ou insaturado com ou sem heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste de N, O e S; e

5 - cada R^4 é independentemente hidrogênio, grupo alquila $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ linear, ramificado, saturado ou insaturado com ou sem heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste de N, O e S;

com a ressalva de que, quando T for:



10 R e R^2 não são simultaneamente H quando R^1 for:



2. MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE, que compreende a etapa de contato da pele com composição que compreende quantidade eficaz de agonista de receptores de A_{2A} adenosina, em que a quantidade eficaz é suficiente para clarear a pele.

3. MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE, de acordo com a reivindicação 2, em que o agonista de receptores de A_{2A} adenosina está presente na composição em quantidade de 0,0001 a 10% em peso.

4. MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE, de acordo com a reivindicação 2, em que o agonista de receptores de A_{2A} adenosina está presente na composição em quantidade de 0,01 a 5% em peso.

5. MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE, de acordo com a

reivindicação 2, em que o agonista de receptores de A_{2A} adenosina está presente na composição em quantidade de 0,1 a 1% em peso.

6. MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE, de acordo com a reivindicação 2, em que o agonista de receptores de A_{2A} adenosina é aquele que resulta em ΔL de pelo menos cerca de 0,3 ao comparar três cultivos de melanoderma Mattek com 3 (três) semanas de idade que não tenham sido tratados com a composição que compreende o agonista de receptores de A_{2A} com três cultivos de melanoderma Mattek com 3 (três) semanas de idade que tenham sido tratados com a composição que compreende o agonista de receptores de A_{2A} em que tratado significa:

(a) colocação do cultivo de melanoderma em placa de cultivo de tecidos com 6 (seis) cavidades e fixação a cerca de 0,3 cm da placa de cultivo de tecido;

(b) submissão do cultivo de melanoderma a composição 3 micromolar que contém agonista de receptores de A_{2A} adenosina, em que a composição é preparada a partir de solução 10 milimolar de agonista de A_{2A} e veículo (tal como sulfóxido de dimetila) que tenha sido diluído com Meio Eagle Modificado da Dulbecco; e

(c) comparação dos cultivos tratados e não tratados por meio da obtenção de valores L médios para cada um deles com cromômetro Minolta CR-10.

7. MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE, de acordo com a reivindicação 6, em que o agonista de receptores de A_{2A} adenosina é o que resulta em ΔL de 0,75 a 6,5.

8. MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE, de acordo com a reivindicação 6, em que o agonista de receptores de A_{2A} adenosina é o que resulta em ΔL de 1,0 a 5,5.

9. MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE, de acordo com a

reivindicação 2, em que o agonista de receptores de A_{2A} adenosina é composto de acordo com a reivindicação 1.

10. MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE, de acordo com a reivindicação 2, em que o agonista de receptores de A_{2A} adenosina é fenilaminoadenosina, 2-para (2-carboxietil)fenetilamino-5'-N-etil carboxamido adenosina ou suas misturas.

11. MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição compreende ainda ingredientes ativos adicionais selecionados a partir de talcos, sílicas, alfa-hidróxi ácidos, beta-hidróxi ácidos, poli-hidróxi ácidos, peróxidos, sais de zinco, filtros solares, ácido dióico ou vitamina.

12. MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição compreende adicionalmente ingrediente ativo adicional classificado como agente de redução das rugas, agente clareador da pele, agente anti-acne, agente para reduzir o impacto sebáceo ou suas misturas.

13. COMPOSIÇÃO, que compreende:

- (a) agonista de receptores de A_{2A} adenosina; e
- (b) veículo cosmeticamente aceitável;

20 em que o agonista de receptores de A_{2A} adenosina é aquele que resulta em ΔL de pelo menos cerca de 0,3 ao comparar três cultivos de melanoderma Mattek com 3 (três) semanas de idade que não tenham sido tratados com a composição que compreende o agonista de receptores de A_{2A} com três cultivos de melanoderma Mattek com 3 (três) semanas de idade que tenham sido tratados com a composição que compreende o agonista de receptores de A_{2A} em que tratado significa:

(a) colocação do cultivo de melanoderma em placa de cultivo de tecidos com 6 (seis) cavidades e fixação a cerca de 0,3 cm da placa de

cultivo de tecido;

(b) submissão do cultivo de melanoderma a composição 3 micromolar que contém agonista de receptores de A_{2A} adenosina em que a composição é preparada a partir de solução 10 milimolar de agonista de A_{2A} e veículo (tal como sulfóxido de dimetila) que tenha sido diluído com Meio Eagle Modificado da Dulbecco; e

(c) comparação dos cultivos tratados e não tratados por meio da obtenção de valores L médios para cada um deles com cromômetro Minolta CR-10.

10 14. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 13, em que o agonista de receptores de A_{2A} adenosina é o que resulta em ΔL de 0,75 a 6,5.

15 15. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 13, em que o agonista de receptores de A_{2A} adenosina é o que resulta em ΔL de 1,0 a 5,5.

15 16. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 13, em que o agonista de receptores de A_{2A} adenosina é composto de acordo com a reivindicação 1.

20 17. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 13, em que o agonista de receptores de A_{2A} adenosina é fenilaminoadenosina, 2-para (2-carboxietil)fenetilamino-5'-N-etil carboxamido adenosina ou suas misturas.

RESUMO**“COMPOSTO, MÉTODO DE CLAREAMENTO DA PELE E COMPOSIÇÃO”**

São descritos compostos úteis como agonistas de receptores de A_{2A} adenosina. Também é descrita composição cosmeticamente aceitável que contém agonista de receptores de A_{2A} adenosina, em que a composição é apropriada para aplicação à pele humana para reduzir os efeitos de melanina, resultando em clareamento da pele.