



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |                      |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|---------------------------------------|
| Modalidade e n.º (11)<br><b>150.552</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | T D            | Data do pedido: (22) | Classificação Internacional (51)      |
| Requerente (71):<br><b>THE PROCTER &amp; GAMBLE COMPANY, norte-americana, com sede em One Procter &amp; Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |                      |                                       |
| Inventores (72):<br><b>Gary Anthony PIAZZA e Adam Wieslaw MAZUR, ambos residentes nos EUA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                |                      |                                       |
| Reivindicação de prioridade(s) (30)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                      | Figura (para interpretação do resumo) |
| Data do pedido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | País de Origem | N.º de pedido        |                                       |
| <b>1991/05/31</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>US</b>      | <b>07/708.270</b>    |                                       |
| Epígrafe: (54)<br><b>COMPOSIÇÕES PARA CONTROLAR AS RUGAS DA PELE DE UM MAMÍFERO UTILIZANDO UM DERIVADO DO ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |                      |                                       |
| Resumo: (máx. 150 palavras) (57)<br><b>A presente invenção refere-se a composições de aplicação tópica para controlar as rugas da pele de mamíferos, caracterizadas por compreenderem um derivado de ácido lisofosfatídico de fórmula geral</b><br>$\begin{array}{c} \text{H} \qquad \text{XH} \\ \parallel \qquad   \\ \text{R}-\text{C}-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Y}-\text{PO}_3\text{H}_2 \end{array}$<br><b>ou um seu derivado cíclico da fórmula</b><br>$\begin{array}{c} \text{X} \qquad \text{O} \\ \parallel \qquad \text{---} \qquad \text{---} \\ \text{R}-\text{C}-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Y}-\text{PO}_2\text{H} \end{array}$<br><b>ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em que</b><br><b>-R é um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada, saturado ou não saturado, substituído ou não substituído, com 12 a cerca de 23 átomos de carbono;</b><br><b>cada -X- é, independentemente, -O- ou -S-; e</b><br><b>-Y- é -O- ou -CH<sub>2</sub>- .</b> |                |                      |                                       |

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

ul 150/72

1 COMPOSIÇÕES PARA CONTROLAR AS RUGAS DA PELE DE UM MAMÍFERO  
UTILIZANDO UM DERIVADO DO ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção refere-se ao campo do anti-envelhecimento da pele. Especificamente, a invenção refere-se a novos processos de utilização de compostos do ácido lisofosfatídico para eliminar e evitar a formação de rugas na pele de mamíferos.

10 ENQUADRAMENTO GERAL DA INVENÇÃO

A pele está sujeita aos maus tratos provocados por muitos factores extrínsecos (ambientais), assim como intrínsecos (envelhecimento). Um factor extrínseco comum é a exposição à radiação ultravioleta. Quer sejam extrínsecos  
15 quer intrínsecos, os maus tratos têm como resultado a formação de rugas na pele. Para muita gente, as rugas da pele são a lembrança do desaparecimento da juventude. Por consequência, a eliminação das rugas tornou-se um negócio em desenvolvimento nas sociedades que têm interesse pela juventude. Os tratamentos vão desde os cremes cosméticos e humi-  
20 dificantes até às várias formas de cirurgia cosmética.

Os ácidos lisofosfatídicos sabe-se que são úteis como agentes emulsionantes de produtos alimentares. A Patente de Invenção Norte-Americana Número 4 104 403, concedida  
25 a Barker e Barabash em 1 de Agosto de 1978, refere a utilização de ácidos lisofosfatídicos como agentes emulsionantes em cosméticos. O Pedido de Patente de Invenção Japonesa Número 1174-355-A de Asahi Denka Kogyo, publicado em 10 de Julho de 1989, refere que os ácidos lisofosfatídicos são po-  
30 tenciadores da absorção transdérmica. Certos ácidos lisofosfatídicos são indicados como tendo actividade semelhante ao factor de crescimento no artigo de E. J. van Corven, A. Groenink, K. Jalink, T. Eichholtz e W. H. Moolenaar, "Lyso-phosphatidate-Induced Cell Proliferation: Identification  
35 and Dissection of Signaling Pathways Mediated by G Proteins",

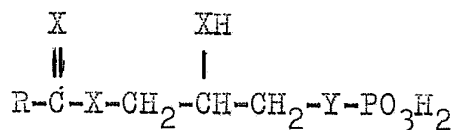
31456 1292  
WJ

- 1 Cell, Vol. 59 (6 de Outubro de 1989), páginas 45-54; W. H.  
Moolenaar e E. J. van Corven "Growth Factor-Like Action of  
Lysophosphatidic Acid: Mitogenic Signaling Mediated by G  
Proteins", 1990 Protooncogenes in Cell Development, Wiley,  
5 Chichester (Ciba Foundation Symposium 150), páginas 99-111.

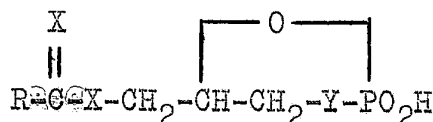
É um objectivo da presente invenção proporcionar processos para regular as rugas da pele de mamíferos aplicando topicamente certos compostos na pele.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

- 10 A presente invenção refere-se a um processo para regular a presença de rugas, que compreende aplicar topicamente na pele de mamíferos uma composição que compreende uma quantidade segura e eficaz de um composto ou de um derivado de ácido lisofosfatídico que tem a fórmula de estrutura:



ou um seu derivado cíclico que tem a fórmula de estrutura



- 20 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, nas quais -R é um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada, saturado ou não saturado, não substituído, que tem entre doze e  
25 cerca de vinte e três átomos de carbono; cada -X- é, independentemente, -O- ou -S-; e -Y- é -O- ou -CH<sub>2</sub>-.

### DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

- Tal como é utilizada na presente memória descritiva, o termo "alquilo" significa uma cadeia de átomos de  
30 carbono substituída ou não substituída, que pode ser linear ou ramificada, saturada, mono-insaturada (isto é, como uma ligação dupla ou com uma ligação tripla na cadeia) ou poli-  
insaturada (isto é, com duas ou mais ligações duplas na cadeia: duas ou mais ligações triplas na cadeia; uma ou  
35 mais ligações duplas e uma ou mais ligações triplas na ca-

at 31/07/1992

1 deia).

Tal como é utilizada na presente memória descritiva, a expressão "aplicação tópica" significa formar uma camada directamente sobre ou espalhar sobre a parte externa da pele.

Tal como é utilizada na presente memória descritiva, a expressão "farmacêuticamente aceitável" significa que os sais, fármacos, medicamentos ou ingredientes inertes que esta expressão descreve são apropriados para utilização em contacto com os tecidos de seres humanos e animais inferiores sem toxicidade indevida, incompatibilidade, instabilidade, irritação, resposta alérgica e semelhantes, que coincidem com uma proporção razoável de benefício/risco.

Tal como é utilizada na presente memória descritiva, a expressão "quantidade segura e eficaz" significa uma quantidade de composto ou de composição suficiente para provocar significativamente uma modificação positiva no estado a ser tratado, mas suficientemente pequena para evitar efeitos secundários graves (com uma proporção razoável de benefício/risco) dentro do âmbito de uma válida apreciação médica. A quantidade segura e eficaz do composto ou da composição varia com o estado particular que está a ser tratado, com a idade e as condições físicas do paciente que está a ser tratado, a severidade do estado, a duração do tratamento, a natureza da terapia simultaneamente realizada, o composto ou a composição específicos empregados, o veículo particular farmacêuticamente aceitável utilizado e factores semelhantes dentro do conhecimento e da proficiência do médico assistente.

Tal como é utilizada na presente memória descritiva, a expressão "agente anti-rugas" significa um ácido lisofosfatídico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, tal como se define mais abaixo na presente memória descritiva.

Tal como é utilizada na presente memória descri-

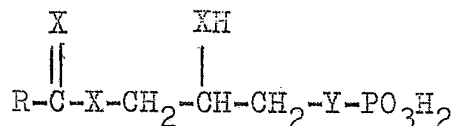
31 DEC 1993  
AL

tiva, a expressão "regular a presença de rugas" significa evitar, retardar, fazer parar ou inverter o processo de formação de rugas na pele de mamíferos. Outra manifestação muitas vezes associada com a regulação da presença das rugas é a sensação de pele mais suave.

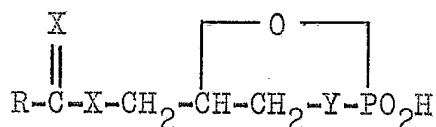
Tal como são utilizadas na presente memória descritiva, todas as percentagens são em peso, a não ser que se especifique de outra maneira.

#### Agente Activo

A presente invenção refere-se a um processo para regular a presença de rugas na pele de mamíferos mediante a aplicação tópica na pele de uma quantidade segura e eficaz de um composto ou de um derivado de ácido lisofosfatídico que tem a seguinte fórmula de estrutura (1)



ou de um seu derivado cíclico que tem a fórmula de estrutura (2)



ou de um seu sal farmacênticamente aceitável, fórmulas em que -R é um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada saturado ou não saturado, não substituído ou substituído, com desde doze a cerca de vinte e três átomos de carbono; cada -X- é, independentemente, -O- ou -S-; e -Y- é -O- ou -CH<sub>2</sub>-.

A estrutura (1) acima indicada é a preferida.

A significação preferida de -X- é -O-.

A significação preferida de -Y- é -O-.

As significações preferidas para -R- são as significações de cadeia linear.

A significação preferida para -R tem desde cerca de treze a cerca de dezanove átomos de carbono, mais preferivelmente, desde cerca de treze a cerca de dezasete

1 átomos de carbono.

As significações preferidas de -R são as de radicais saturados ou não saturados com desde uma até cerca de três ligações duplas, mais preferivelmente, uma ou duas  
5 ligações duplas, mais preferivelmente ainda, uma ligação dupla; mas a significação mais preferida de -R é a de um radical alquilo saturado.

A significação preferida de -R é a de cadeia não substituída ou substituída por halogéneo, hidroxí, fenilo, amino ou acilamino; a significação mais preferida para -R  
10 é a de cadeia não substituída ou substituída por halogéneo ou hidroxí; a significação mais preferida para -R é a de cadeia não substituída.

Particularmente preferida é a significação de RC(O)O-, sendo miristilo, palmitilo, estearilo, palmitoleílo, oleílo ou linoleílo, especialmente, oleílo, miristilo ou palmitilo.  
15

As fórmulas de estrutura (1) e (2) acima referidas podem estar na configuração D ou na configuração L ou podem ser uma mistura das configurações D e L.  
20

Os sais farmacêuticamente aceitáveis preferidos dos compostos dos ácidos lisofosfatídicos incluem os sais de metais alcalinos, tais como sais de sódio e de potássio; os sais de metais alcalino-terrosos, tais como sais de cálcio e de magnésio; os sais de metais pesados não tóxicos; os sais de amónio; e os sais de triálquilamónio, tal como trimetilamónio e trietilamónio.  
25

Os compostos preferidos úteis nos processos e nas composições de acordo com a presente invenção incluem L e D 1-oleoil-glicerol-3-fosfato (ácido oleil-lisofosfatídico), L e D 1-miristoil-glicerol-3-fosfato (ácido miristil-lisofosfatídico) e L e D 1-palmitoil-glicerol-3-fosfato (ácido palmitil-lisofosfatídico) e os seus sais e as suas misturas.  
30

O Exemplo I constitui um exemplo não limitativo  
35

31.100.1772  
*Wing*

1 da preparação de um composto de ácido lisofosfatídico útil de acordo com a presente invenção.

EXEMPLO I

Preparação de 1-Oleoil-glicerol-3-fosfato

5 Todo o equipamento de vidro é seco em estufa. As reacções realizam-se sob uma atmosfera de azoto. A uma solução de fosfito de dibenzilo (78,8 milimoles, 20,67 gramas) em  $\text{CCl}_4$  (300 ml) adiciona-se lentamente cloreto de sulfurilo (74 milimoles, 9,99 gramas) em  $\text{CCl}_4$ , enquanto se  
10 mantém a temperatura compreendida entre 16 e 19°C. Quando a adição está completa, borbulha-se vigorosamente azoto através da mistura reaccional durante noventa minutos e evapora-se o dissolvente. Dissolve-se o resíduo oleoso em  $\text{CCl}_4$  e adiciona-se lentamente a uma solução de 1,2-isopropilideno-sn-glicerol (Aldrich Chem. Co., 45 milimoles, 6,0 gramas) em piridina isenta de água (15 ml) a 0°C. Deixa-se  
15 que a mistura reaccional atinja a temperatura ambiente e agita-se durante uma hora. Filtra-se o precipitado de cloreto de piridínio. Dilui-se o filtrado com clorofórmio (200 ml). Extrai-se a solução orgânica com HCl 1 normal (2 x 100 ml), solução aquosa de bicarbonato de sódio (100 ml) e água (100 ml). Seca-se a camada orgânica com sulfato de sódio anidro e evapora-se. Cromatografã-se o resíduo numa  
20 coluna de sílica utilizando uma solução de 50:50:1 de hexano: éter etílico: ácido acético. O produto é 1,2-isopropilideno-3-(0,0-dibenzilfosfato)-sn-glicerol (1).

A hidrólise do grupo isopropilideno no composto (1) realiza-se misturando o substrato (5 gramas) com uma solução de tetra-hidrofurano (100 ml), HCl 1 normal (100  
30 ml) e metanol (5 ml), à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Depois de se neutralizar com NaOH 1 N, evaporam-se os dissolventes e purifica-se o produto numa coluna de sílica. O produto é 3-(0,0-dibenzilfosfato)-sn-glicerol (2).

Ao composto (2) (11,4 milimoles, 4,0 gramas) em  
35 cloreto de metileno (100 ml) adiciona-se uma solução de

*al*  
71-130492

1 anidrido oleico (11,4 milimoles, 6,2 gramas) e 4-N,N-dime-  
tilaminopiridina (DMAP) (0,57 milimole, 0,07 grama) em clo-  
reto de metileno isento de água (50 ml), a 0°C durante o  
5 intervalo de tempo de duas horas. Depois de se misturar du-  
rante mais duas horas à temperatura ambiente, lava-se a mis-  
tura reaccional com HCl 1 normal (100 ml) e evapora-se. Pu-  
rifica-se o produto bruto numa coluna de sílica utilizando  
para eluição uma solução de hexano: éter etílico; ácido a-  
cético, 50:50:1 (1.000 ml), seguida de uma solução de hexa-  
10 no: éter etílico: ácido acético 40:60:1. O produto obtido  
é 3-(0,0-dibenzilfosfato)-sn-1-oleoil-glicerol (3).

Na fase seguinte do processo reaccional é impor-  
tante que os reagentes e os vasos de reacção estejam abso-  
lutamente secos, que o bromotrimetil-silano seja de eleva-  
15 da pureza (isenta de HBr e Br<sub>2</sub>) e que a reacção se realize  
sob uma atmosfera de gás inerte. Dissolve-se o composto  
(3) (4,86 milimoles, 3 gramas) em clorofórmio isento de á-  
gua e de álcool (25 ml). Adiciona-se N,O-bis-(trimetil-si-  
lil)-triflúor-acetamida (Pierce Chem. Co., 14,6 milimoles,  
20 3,75 ml), seguida de bromotrimetil-silano (Aldrich Chem.  
Co., 9,8 milimoles, 1,3 ml). A reacção fica completa ao  
fim de cinco a dez minutos. Os dissolventes são imediata-  
mente evaporados. Dissolve-se o resíduo em acetona (9,5 ml)  
e trata-se com água (0,5 ml). Evaporam-se os dissolventes.  
25 Purifica-se o produto por cromatografia em sílica gel usan-  
do 4:1 de clorofórmio: metanol. O produto é 1-oleoil-glice-  
rol-3-fosfato.

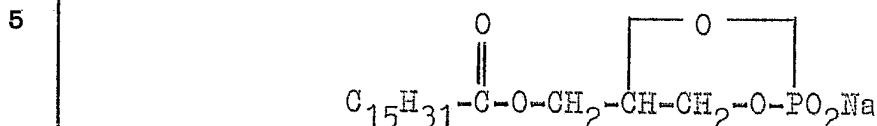
#### EXEMPLO II

30 Preparação de 1-O-Hexadecanoil-1,2-cíclico-sn-Glicerol-fos-  
fato

A uma solução de 1-hexadecanoil-sn-glicerol (Si-  
gma Chem. Co., 0,76 milimole, 250 mg) em piridina isenta de  
água (5 ml) adiciona-se oxiclureto de fósforo (1,13 milimo-  
les, 250 mg) a 0°C. Depois de se agitar a esta temperatura  
35 durante trinta minutos, adiciona-se acetato de sódio 1 M

*Handwritten signature and date: 21/10/92*

1 (20 ml) e mantém-se a mistura durante a noite a 50°C. Filtra-se o produto que precipitou e seca-se sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. O produto é 1-O-hexadecanoil-1,2-cíclico-sn-glicerol-fosfato sob a forma do seu sal de sódio da fórmula



EXEMPLO III

Preparação de Ácido 3-hidroxi-4-tetradecanoiloxi-fosfônico

10 Faz-se reagir 1,2-isopropilideno-gliceral-deído, preparado a partir de 1,2-5,6-di-isopropilideno-manitol (7,5 gramas) (E. Baer e H. O. L. fischer, J. Biol. Chem., Vol. 128 (1939), páginas 463-473), com butil-lítio (27,8 milimoles, 11,1 ml) e tetra-isopropil-metileno-difosfonato (27,6 milimoles, 7,41 gramas) em heptano (150 ml) (A. Gupta, K. Sacks, S. Khan, B. E. Tropp e R. Engel, "An Improved Synthesis of Vinylic Phosphonates from Ketones", Synthetic Communications, Vol. 10, Nº 4 (1980), páginas 299-304. Purifica-se o produto numa coluna contendo sílica gel para se obter o composto di-isopropil-3,4-di-hidroxi-buten-1-il-fosfonato não saturado da fórmula,  $\text{HOCH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{P}(\text{O})-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ , que é hidrogenado à pressão atmosférica utilizando 10% de Pd(OH)<sub>2</sub> sobre carvão (1 grama) no seio de MeOH a 95% (100 ml). O produto obtido é 3,4-di-hidróxi-butil-fosfonato de di-isopropilo (4).

15

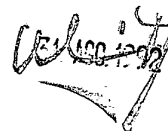
20

25

Agita-se o composto (4) (500 mg) com anidrido do ácido mirístico (2,17 gramas) e lipóxima (2 gramas) no seio de cloreto de metileno (50 ml) à temperatura ambiente durante duas horas. Separa-se a enzima por filtração. Evapora-se o filtrado e purifica-se o produto, 3-hidroxi-4-tetradecanoiloxi-butil-fosfonato (5), numa coluna contendo sílica, utilizando 50: 50: 1 de hexano: acetato de etilo: ácido acético. Dissolve-se o composto (5) (0,432 milimole, 0,2 grama) em clorofórmio isento de água e de álcool (2 ml). Adiciona-se N-O-bis-(trimetil-silil)-trifluor-acetamida (0,9 milimole, 0,2 ml), seguida da adição de bromotrimetil-

30

35



1 -silano (1,3 milimoles, 0,17 ml) com uma seringa durante o  
intervalo de tempo de uma hora. A reacção está completa ao  
fim de seis horas. Evaporam-se os dissolventes. Dissolve-  
5 -se o resíduo em acetona (2 ml) e trata-se com água (0,2  
ml). O produto obtido, ácido 3-hidroxi-4-tetradecanoiloxi-  
-fosfónico, cristaliza por arrefecimento.

Os processos de acordo com a presente invenção  
incluem preferivelmente a aplicação tópica de uma composi-  
ção na pele do mamífero, compreendendo a composição um a-  
10 gente activo anti-rugas ou uma mistura de agentes anti-ru-  
gas, como se descreveu acima na presente memória descritti-  
va, e uma substância veicular tópica farmacêuticamente a-  
ceitável.

A expressão "substância veicular tópica farmacêu-  
15 ticamente aceitável", tal como é utilizada na presente me-  
mória descritiva, significa um ou mais diluentes de enchi-  
mento sólidos ou líquidos compatíveis apropriados para a  
administração tópica a seres humanos ou a animais inferio-  
res. As substâncias veiculares tópicas farmacêuticamente a-  
20 ceitáveis devem ter um grau de pureza suficientemente alto  
e uma toxicidade suficientemente pequena que as tornem a-  
propriadas para a administração tópica em seres humanos ou  
em animais inferiores a serem tratados. Uma quantidade se-  
gura e eficaz de substância veicular está preferivelmente  
25 compreendida entre cerca de 50 e cerca de 99,99%, mais pre-  
ferivelmente, entre cerca de 90 e cerca de 99% da composi-  
ção.

As variações nas formulações destas substâncias  
veiculares têm como resultado uma larga variedade de produ-  
tos que pertencem ao âmbito da presente invenção.

#### 30 Composições Tópicas

As composições tópicas úteis de acordo com a pre-  
sente invenção podem ser feitas de maneira a obter-se uma  
larga variedade de tipos de produtos. Estes incluem, mas  
35 não se limitam a loções, cremes, óleos de praia, geles, bá-

31 MAR 1992

1 tons, ("sticks"), pulverizações, unguentos, pastas, espumas  
e cosméticos. Estes tipos de produtos podem compreender vá-  
rios tipos de sistemas veiculares, incluindo - mas não se  
limitando a - soluções, emulsões, geles e sólidos.

5 As composições tópicas úteis de acordo com a pre-  
sente invenção formulados como soluções incluem tipicamen-  
te um dissolvente aquoso ou orgânico farmacêuticamente acei-  
tável. As expressões "dissolvente aquoso farmacêuticamente  
aceitável" e "dissolvente orgânico farmacêuticamente acei-  
10 tável" referem-se a um dissolvente capaz de ter dispersão  
ou dissolvido nele o agente anti-ruga e que possui proprie-  
dades de segurança aceitáveis (por exemplo, características  
de irritação e de sensibilização. A água é um dissolvente  
preferido. Os exemplos de dissolventes orgânicos apropria-  
15 dos incluem: propilenoglicol, polietilenoglicol (200-600),  
polipropilenoglicol (425-2025), glicerol, 1,2,4-butanotriol,  
ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol, isopropanol,  
butanodiol e as suas misturas. Estas soluções úteis de a-  
cordo com a presente invenção contêm preferivelmente entre  
20 cerca de 0,01 e cerca de 20%, mais preferivelmente, entre  
cerca de 0,1 e cerca de 10%, do agente anti-rugas e, prefe-  
rivelmente, desde cerca de 80 a cerca de 99,99%, mais pre-  
ferivelmente, entre cerca de 90 e cerca de 99,9%, de um  
dissolvente aquoso ou orgânico aceitável.

25 As composições aquosas tópicas que são objecto  
da presente invenção contêm, preferivelmente, um agente que-  
lante de cálcio para evitar a precipitação de sais insolú-  
veis dos compostos de ácido lisofosfatídico. Os agentes que-  
lantes de cálcio preferidos incluem ácido etilenodiaminote-  
30 tracético (EDTA) e ácido etilenoglicol-bis-(beta-aminoetil-  
-éter)-N,N,N',N'-tetracético (EGTA).

Se as composições tópicas úteis de acordo com a  
presente invenção são formuladas sob a forma de aerossóis  
e aplicadas sobre a pele sob a forma pulverizada, à compo-  
35 sição sob a forma de solução adiciona-se um agente propul-

al-9  
100/1992

1 sante. Os exemplos de agentes propulsantes úteis para essas  
composições incluem - mas não se limitam a - hidrocarbone-  
tos de baixo peso molecular clorados, fluorados e clorofluo-  
5 rados. Uma descrição mais completa de agentes propulsantes  
úteis para as composições de acordo com a presente invenção  
pode encontrar-se em Sagarin, Cosmetics Science and Techno-  
logy, 2ª Edição, Vol. 2, páginas 443-465 (1972).

As composições tópicas úteis de acordo com a pre-  
sente invenção podem ser formuladas sob a forma de solução  
10 que compreende um agente emoliente. Um exemplo de composi-  
ção formulada desta maneira é um produto com a forma de ó-  
leo de praia. Essas composições contêm, preferivelmente,  
entre cerca de 0,01 e cerca de 20% de agente anti-rugas e  
entre cerca de 2 e cerca de 50% de agente emoliente tópico  
15 farmacêuticamente aceitável.

Tal como é utilizada na presente memória descri-  
tiva, a expressão "agentes emolientes" refere-se a materiais  
utilizados para evitar ou eliminar a secura da pele, assim  
como para protecção da pele. Conhece-se uma larga variedade  
20 de agentes emolientes apropriados que podem ser utilizados  
na presente invenção, como se indica em Sagarin, Cosmetics  
Science and Technology, 2ª Edição, Vol. 1, páginas 32-43  
(1972), que se incorpora na presente memória descritiva co-  
mo referência, a qual contém numerosos exemplos de mate-  
25 riais apropriados.

Pode preparar-se uma loção a partir de um siste-  
ma veicular sob a forma de solução. As loções compreendem  
tipicamente desde cerca de 0,01 a cerca de 20%, preferivel-  
mente, desde cerca de 0,1 a cerca de 10%, do agente anti-  
30 -rugas; desde cerca de 1 a cerca de 20%, preferivelmente,  
desde cerca de 5 a cerca de 10% de um agente emoliente; e  
desde cerca de 50 a cerca de 90%, preferivelmente, desde  
cerca de 60 a cerca de 80% de água.

Outro tipo de produto que pode ser formulado a  
35 partir de um sistema veicular de solução é um creme. Um cre-

al 310 1992

1 me compreende tipicamente entre cerca de 0,01 e cerca de  
20%, preferivelmente, entre cerca de 0,1 e cerca de 10% do  
agente anti-rugas; desde cerca de 5 a cerca de 50%, prefe-  
5 rivelmente, desde cerca de 10 a cerca de 20% de um agente  
emoliente; e desde cerca de 45 a cerca de 85%, preferivel-  
mente, desde cerca de 50 a cerca de 75% de água.

Ainda um outro tipo de produto que pode ser for-  
mulado a partir de um sistema veicular em solução é um un-  
guento. Um unguento pode compreender uma base simples de  
10 óleos animais ou vegetais ou de hidrocarbonetos semi-sólí-  
dos (oleaginosos). Os unguentos podem também compreender  
bases de unguento de absorção que absorvem água para formar  
emulsões. As substâncias veiculares dos unguentos podem  
também ser solúveis em água. Um unguento pode também com-  
15 preender entre cerca de 2 e cerca de 10% de um agente emo-  
liente mais desde cerca de 0,1 a cerca de 2% de um agente  
espassante. Pode encontrar-se uma lista completa de agentes  
espassantes utilizáveis de acordo com a presente invenção  
em Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2ª Edição,  
20 Vol. 1, páginas 72-73 (1972).

Se a substância veicular for formulada como uma  
emulsão, preferivelmente entre cerca de 1 e cerca de 10%,  
mais preferivelmente entre cerca de 2 e cerca de 5% do sis-  
tema veicular compreende um agente emulsionante. Os agen-  
25 tes emulsionantes podem ser não iônicos, aniônicos ou ca-  
tiónicos. Agentes emulsionantes apropriados são referidos,  
por exemplo, na patente de Invenção Norte-Americana Número  
3 755 560, concedida em 28 de Agosto de 1973 e Dickert e  
col.; na patente de Invenção Norte-Americana Número  
30 4 421 769, concedida em 20 de Dezembro de 1983 a Dixon e  
col.; e em McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, Edição  
Norte-Americana, páginas 317-324 (1986); cujas indicações  
se incorporam na presente memória descritiva como referên-  
cia. Os agentes emulsionantes preferidos são aniônicos ou  
35 não iônicos, muito embora possam também ser usados os ou-

W. 10/7/92

1 tros tipos.

5 As loções e os cremes podem ser formulados sob a forma de emulsões, assim como sob a forma de soluções. Tipicamente, essas loções compreendem entre cerca de 0,01 e cerca de 20%, preferivelmente, entre cerca de 0,1 e cerca de 10% do agente anti-rugas; entre cerca de 1 a cerca de 20%, preferivelmente entre cerca de 5 a cerca de 10% e um agente emoliente; entre cerca de 25 a cerca de 75%, preferivelmente entre cerca de 45 e cerca de 95% de água; e desde cerca de 0,1 a cerca de 10%, preferivelmente desde cerca de 0,5 a cerca de 5% de um agente emulsionante. Esses cremes compreendem tipicamente entre cerca de 0,01 e cerca de 20%, preferivelmente entre cerca de 0,1 e cerca de 10% do agente anti-rugas; entre cerca de 1 e cerca de 20%, preferivelmente entre cerca de 5 a cerca de 10% de um agente emoliente; entre cerca de 20 e cerca de 80%, preferivelmente entre cerca de 30 e cerca de 70% de água; e entre cerca de 1 a cerca de 10%, preferivelmente entre cerca de 2 a cerca de 5% de um agente emulsionante.

20 As preparações para o cuidado da pele constituídas por uma simples emulsão, tais como loções e cremes, do tipo de óleo em água e de água em óleo são bem conhecidas na técnica cosmética e são úteis na presente invenção. As composições de emulsões multifásicas, tais como do tipo de água em óleo em água, como se refere na Patente de Invenção Norte-Americana Número 4 254 105, concedida a Fakuda e col. em 3 de Março de 1981, incorporada na presente memória descritiva como referência, são também úteis de acordo com a presente invenção. Em geral, essas emulsões de uma fase ou de fases múltiplas contêm água, agentes emolientes e agentes emulsionantes como ingredientes essenciais.

35 Os sistemas veiculares de emulsão tripla, que compreendem uma composição em emulsão fluida de óleo em água em silicone, como se descreve na Patente de Invenção Norte-Americana Número 4 960 764, concedida a Figueroa em

W 31 1992

1 2 de Outubro de 1990, são também úteis na presente inven-  
ção. Este sistema veicular de emulsão tripla é preferivel-  
mente combinado com desde cerca de 0,01 a cerca de 20%,  
mais preferivelmente, desde cerca de 0,1 a cerca de 10% do  
5 agente anti-rugas, para originar uma composição tópica ú-  
til de acordo com a presente invenção.

Um outro sistema veicular em emulsão útil nas  
composições tópicas é um sistema veicular de micro-emulsão.  
Esse sistema compreende entre cerca de 9 e cerca de 15% de  
10 esqualano; entre cerca de 25 e cerca de 40% de óleo de si-  
licone; entre cerca de 8 e cerca de 20% de um álcool gordo;  
entre cerca de 15 e cerca de 30% de um monoácido gordo de  
polioxietileno-sorbitano (comercialmente disponível sob a  
marca comercial registada de Tweens) ou outros agentes não  
15 iónicos; e desde cerca de 7 a cerca de 20% de água. Este  
sistema veicular é preferivelmente combinado com desde cer-  
ca de 0,1 a cerca de 10% do agente anti-rugas.

As formulações lipossomais são também composi-  
ções úteis de acordo com a presente invenção. Estas compo-  
20 sições podem preparar-se combinando primeiramente um agen-  
te anti-rugas com um fosfolípido, tal como dipalmitoil-fos-  
fatidil-colina, colesterol e água, de acordo com o método  
descrito por Mezei e Gulasekharam em "Liposomes - A Sele-  
ctive Drug Delivery System for the Topical Route of Admi-  
25 nistration: Gel Dosage Form", Journal of Pharmaceutics and  
Pharmacology, Vol. 34 (1982), páginas 473-474, que se in-  
corpora na presente memória descritiva como referência, ou  
uma sua modificação. Lípidos da epiderme de composição a-  
propriada para formarem lipossomas podem substituir o fos-  
30 folípido. A preparação de lipossomas é então incorporada  
num dos sistemas veiculares tópicos acima mencionados (por  
exemplo, um gel ou uma emulsão do tipo de óleo-em-água), a  
fim de produzir a formulação lipossomal. A formulação final  
contém, preferivelmente, entre cerca de 0,01 e cerca de 10%  
35 mais preferivelmente, entre cerca de 0,1 e cerca de 5% de

W. J. 10/7/82

1 agente anti-rugas. Outras composições e usos farmacêuticos  
dos lipossomas aplicados topicamente são descritos por M.  
Mezei em "Liposomes as a Skin Drug Delivery System", Topics  
5 in Pharmaceutical Sciences (D. D. Breimer e P. Speiser Edi-  
tores), Elsevier Science Publishers B. V., Nova Iorque, NY.,  
1985, páginas 345-358, que se incorpora na presente memória  
descritiva como referência.

Se as composições tópicas úteis de acordo com a  
presente invenção forem formuladas como um gel ou como um  
10 baton cosmético, essas composições podem ser formuladas pe-  
la adição de uma quantidade apropriada de um agente espes-  
sante, como se refere supra, a uma formulação em creme ou  
loção.

As composições tópicas úteis de acordo com a pre-  
15 sente invenção podem ser também formuladas como produtos de  
maquilhagem, tais como cremes de base.

As composições tópicas úteis na presente inven-  
ção, além dos componentes acima mencionados, podem conter  
uma larga variedade de materiais adicionais solúveis em ó-  
20 leo e/ou materiais solúveis em água convencionalmente uti-  
lizados em composições tópicas, nos níveis estabelecidos na  
técnica.

Nas composições úteis de acordo com a presente  
invenção, podem também estar presentes vários materiais so-  
25 lúveis em água. Estes incluem agentes humectantes, proteí-  
nas e polipéptidos, agentes preservantes e um agente alca-  
lino. Além disso, as composições tópicas úteis de acordo  
com a presente invenção podem também conter agentes auxilia-  
res cosméticos convencionais, tais como corantes, agentes  
30 opacificantes (por exemplo, dióxido de titânio), pigmentos  
e perfumes.

As composições tópicas úteis de acordo com a pre-  
sente invenção podem incluir também uma quantidade segura  
e eficaz de um agente intensificador de penetração. Uma  
35 quantidade preferida de agente intensificador da penetração

31 DEC 1992

1 está compreendida entre cerca de 1 e cerca de 5% da compo-  
sição. Exemplos de agentes intensificadores da penetração,  
entre outros, são referidos nas Patentes de Invenção Norte-  
-Americana Números 4 537 776, concedida a Cooper em 27 de  
5 Agosto de 1985; 4 552 872, concedida a Cooper e col. em 12  
de Novembro de 1985; 4 557 934, concedida a Cooper em 10  
de Dezembro de 1985; 4 130 667, concedida a Smith em 19 de  
Dezembro de 1978; 3 989 816, concedida a Rhaadhyaksha em 2  
de Novembro de 1976; 4 017 641, concedida a DiGiulio em 12  
10 de Abril de 1977; e 4 954 487, concedida a Cooper, Loomans  
e Wickett em 4 de Setembro de 1990. Outros agentes intensi-  
ficadores da penetração adicionais úteis de acordo com a  
presente invenção são descritos em E. R. Cooper, "Effect  
of Decylmethylsulfoxide on Skin Penetration", Solution  
15 Behavior of Surfactants, Vol. 2 (Mittal e Fendler, Ed.),  
Plenum Publishing Corp., 1982, páginas 1505-1516; M. Mah-  
jour, B. Mauser, Z. Rashidbaigi e M. B. Fawzi, "Effect of  
Egg Volk Lecithins and Commercial Soybean Lecithins ou In  
Vitro Skin Permeation of Drugs", Journal of Controlled Re-  
20 lease, Vol. 14 (1990), páginas 243-252; O. Wong, J. Huntin-  
gton, R. Konishi, J. H. Rytting e T. Higuchi, "Unsaturated  
Cyclic Ureas as New Nontoxic Biodegradable Transdermal Pe-  
netration Enhancers I: Synthesis", Journal of Pharmaceuti-  
25 cal Sciences, Vol. 77, Nº 11 (Novembro de 1988), páginas  
967-971; A. C. Williams e B. W. Barry, "Terpenes and the  
Lipid-Protein-Partitioning Theory of Skin Penetration Enhanc-  
cement", Pharmaceutical Research, Vol. 8, Nº 1 (1991), pá-  
ginas 17-24; e O. Wong, J. Huntington, T. Nishihata e J. H.  
Rytting, "New Alkyl N,N-Dialkyl- Substituted Amino Acetates  
30 as Transdermal Penetration Enhancers", Pharmaceuti-  
cal Research, Vol. 6, Nº 4 (1989), páginas 286-295. As referên-  
cias acima mencionadas são incorporadas na presente memória  
descritiva como referência.

Outros aditivos convencionais dos produtos de  
tratamento da pele podem também ser incluídas nas composi-  
35

74 180.792  


1 ções úteis de acordo com a presente invenção. Por exemplo,  
podem utilizar-se colagénio, ácido hialurónico, elastina,  
hidrolisados, óleo de prímula, óleo de jojoba, factor de  
5 crescimento epidérmico, saponinas de soja, mucopolissacári-  
dos e as suas misturas.

Nas composições úteis de acordo com a presente  
invenção, podem também incluir-se várias vitaminas. Por e-  
xemplo, vitamina A e os seus derivados, vitamina B<sub>2</sub>, bioti-  
na, ácido pantoténico, vitamina D e as suas misturas.

10 Composições de limpeza

As composições de limpeza da pele úteis de acor-  
do com a presente invenção compreendem, além do agente an-  
ti-rugas, um agente tensio-activo cosmeticamente aceitável.  
A expressão "agente tensio-activo cosmeticamente aceitável"  
15 refere-se a um agente tensio-activo que não só é eficaz co-  
mo agente de limpeza da pele, mas também pode ser utiliza-  
do sem provocar toxicidade indevida, irritação, reacção a-  
lérgica e semelhantes. Além disso, o agente tensio-activo  
deve ser capaz de ser misturado com o agente anti-rugas de  
20 tal maneira que não haja interacção que reduza substancial-  
mente a eficácia da composição para fazer desaparecer ou e-  
vitar as rugas da pele.

As composições de limpeza da pele úteis de acor-  
do com a presente invenção contêm, preferivelmente, entre  
25 cerca de 0,01 e cerca de 20%, mais preferivelmente, entre  
cerca de 0,1 e cerca de 10% de agente anti-rugas e, prefe-  
rivelmente, entre cerca de 1 e cerca de 90%, mais preferi-  
velmente, entre cerca de 5 e cerca de 10% de um agente ten-  
sio-activo cosmeticamente aceitável.

A forma física das composições de limpeza da pe-  
le não é crítica. As composições podem ser formuladas, por  
exemplo, como sabonetes, líquidos, pastas ou espumas. Os  
sabonetes são os mais preferidos, visto que esta é a forma  
de agente de limpeza mais vulgarmente utilizada para lavar  
35 a pele.

130.022

1 Os componentes tensio-activos das composições  
úteis de acordo com a presente invenção são escolhidos de  
entre agentes tensio-activos aniônicos, não iônicos, híbri-  
dos, anfotéricos e anfolíticos, assim como misturas desses  
5 agentes tensio-activos. Esses agentes tensio-activos são  
bem conhecidos pelos peritos na técnica de detergência.

As composições de limpeza úteis de acordo com a  
presente invenção podem conter opcionalmente, nos níveis  
estabelecidos pela técnica, os materiais que são convenien-  
10 temente utilizados nas composições de limpeza da pele.

#### Combinações de Compostos activos

##### A. Filtros solares e protectores solares

A regulação de formação de rugas da pele como  
resultado da exposição à luz ultravioleta pode ser conse-  
15 guida usando combinações dos agentes anti-rugas com agentes  
filtrantes de luz solar ou protectores solares. Os protecto-  
res solares úteis incluem, por exemplo, óxido de zinco e  
dióxido de titânio.

A fotodanificação provocada pela luz ultraviole-  
ta é a causa predominante do enrugamento da pele. Assim,  
20 com o fim de evitar o enrugamento, é desejável a combinação  
de um agente anti-rugas com um agente filtrante de UVA e/ou  
UVB da luz solar. A inclusão de agentes filtrantes da luz  
solar nas composições úteis de acordo com a presente inven-  
25 ção a baixos níveis não reduz muito a reacção ao bronzear-  
to do utilizador, mas aumenta a protecção imediata contra  
os danos agudos provocados por radiação UV.

Uma larga variedade de agentes de filtração da  
luz solar convencionais é apropriada para utilizar em com-  
30 binação com o agente anti-rugas, Sagarin e col., no Capítu-  
lo VIII, páginas 189 e seguintes de Cosmetics Science and  
Technology, referem numerosos agentes apropriados. Os agen-  
tes de filtração da luz do sol específicos apropriados in-  
cluem, por exemplo, ácido p-amino-benzóico, os seus sais e  
35 os seus derivados (ésteres de etilo, isobutilo, glicerilo;

7900 1292  
*al*

1 ácido p-dimetilamino-benzóico); antranilatos (isto é, o-ami-  
no-benzoatos; ésteres de metilo, mentilo, fenilo, benzilo,  
fenil-etilo, linalilo, terpinilo e cilco-hexilo); salicila-  
5 tos (ésteres de amilo, fenilo, benzilo, mentilo, glicerilo  
e dipropilenoglicol); derivados do ácido cinâmico (ésteres  
de mentilo e benzilo, alfa-fenil-cinamonitrilo; cinamoil-  
-piruvato de butilo); derivados do ácido di-hidroxi-cinâmi-  
co (umbeliferona, metil-umbeliferona, metil-aceto-umbelife-  
10 rona); derivados do ácido tri-hidroxi-cinâmico (esculetina,  
metil-esculetina, dafnetina e os glucósidos, esculina e  
dafnina); hidrocarbonetos (difenil-butadieno, estilbeno);  
dibenzalacetona e benzalacetofenona; naftol-sulfonatos  
(sais de sódio dos ácidos 2-naftol-3,6-dissulfônico e 2-  
-naftol-6,8-dissulfônico); ácido di-hidroxi-naftóico e os  
15 seus sais; o-hidroxi-bifenil-dissulfonatos e p-hidroxi-bi-  
fenil-dissulfonatos; derivados de cumarina (7-hidroxi, 7-  
-metilo, 3-fenilo); diazóis (2-acetil-3-bromo-indazol, fe-  
nil-benzoxazol, metil-naftoxazol, vários aril-benzotiazóis);  
sais de quinina (bissulfato, sulfato, cloreto, oleato e ta-  
20 nato); derivados de quinolina (sais de 8-hidroxi-quinolina,  
2-fenil-quinolina); benzofenonas substituídas com hidroxi  
ou metoxi; ácidos úrico e vilo-úrico; ácido tânico e seus  
derivados (por exemplo, éter de hexa-etilo); éter de butil-  
-carbotoil-6-propil-piperonilo; hidroquinona, benzofenonas  
25 (oxibenzeno, sul-isobenzona, dioxibenzona, benzo-resorci-  
nol, 2,2',4,4'-tetra-hidroxi-benzofenona, 2,2'-di-hidroxi-  
-4,4'-dimetoxi-benzofenona, octabenzona); 4-isopropil-di-  
benzoil-metano; butil-metoxi-dibenzoil-metano; etocrileno;  
e 4-isopropil-dibenzoil-metano.

30 Destes, os preferidos são p-metoxi-cinamato de  
2-etil-hexilo, 4,4'-t-butil-metoxi-dibenzoil-metano, 2-hi-  
droxi-4-metoxi-benzofenona, ácido octil-dimetil-p-aminoben-  
zóico, trioleato de digaloílo, 2,2-di-hidroxi-4-metoxi-ben-  
zobenona, 4-[bis-(hidroxi-propil)]-aminobenzoato de etilo,  
35 2-ciano-3,3-difenil-acrilato de 2-etil-hexilo, salicilato

31.10.1972

1 de 2-etil-hexilo, p-aminobenzoato de glicerilo, salicilato  
de 3,3,5-trimetil-cilco-hexilo, antranilato de metilo, áci-  
do p-dimetil-aminobenzóico ou aminobenzoato, p-dimetilami-  
5 -no-benzoato de 2-etil-hexilo, ácido 2-fenil-benzimidazol-5-  
-sulfônico, ácido 2-(p-dimetilaminofenil)-5-sulfônico-ben-  
zoxazóico e as misturas destes compostos.

Os agentes filtrantes de luz solar mais preferi-  
dos utilizados nas composições de acordo com a presente in-  
venção são p-metoxi-cinamato de 2-etil-hexilo, butil-meto-  
10 xi-dibenzoil-metano, 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona, ácido  
octil-dimetil-p-amino-benzóico e as suas misturas.

São também particularmente úteis nas composições  
os agentes filtrantes de luz solar como se descrevem na pa-  
tente de Invenção Norte-Americana Número 4 937 370, conce-  
15 dida a Sabatelli em 26 de Junho de 1990 e na Patente de In-  
venção Norte-Americana Número 4 999 186, concedida a Saba-  
telli e Spirnak em 12 de Março de 1991, ambas incorporadas  
na presente memória descritiva como referência. Os agentes  
de filtração da luz solar nelas descritos têm, numa única  
20 molécula, dois agrupamentos cromóforos distintos que pos-  
suem diferentes espectros de absorção de radiação ultravio-  
leta. Um dos agrupamentos cromóforos absorve predominate-  
mente na gama de radiação UVB e o outro agrupamento absorve  
fortemente na gama de radiação UVA.

Os membros preferidos desta classe de agentes de  
filtração da luz solar são o éster de 2,4-di-hidroxi-benzo-  
fenona do ácido 4-N,N-(2-etil-hexil)-metilaminobenzóico; o  
éster do ácido N,N-di-(2-etil-hexil)-4-aminobenzóico com  
4-hidroxi-dibenzoil-metano; o éster do ácido 4-N,N-(2-etil-  
30 -hexil)-metilaminobenzóico com 4-hidroxi-dibenzoil-metano;  
o éster de 2-hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzofenona do á-  
cido 4-N,N-(2-etil-hexil)-metilamino-benzóico; o éster de  
4-(2-hidroxi-etoxi)-dibenzoil-metano do ácido 4-N,N-(2-etil-  
-hexil)-metilaminobenzóico; o éster de 2-hidroxi-4-(2-hi-  
35 droxi-etoxi)-benzofenona do ácido N,N-di-(2-etil-hexil)-4-

1507/92

1 -aminobenzóico; e o éster de 4-(2-hidroxi-etoxi)-dibenzoil-  
-metano do ácido N,N-di-(2-etil-hexil)-4-aminobenzóico e  
suas misturas.

5 Pode utilizar-se uma quantidade segura e eficaz  
de agente de filtração da luz solar nas composições de agen-  
tes anti-rugas de acordo com a presente invenção. O agente  
de filtração da luz solar deve ser compatível com o agente  
anti-rugas. A composição compreende preferivelmente entre  
10 cerca de 1 e cerca de 20%, mas preferivelmente, entre cer-  
ca de 2 e cerca de 10% de agente de filtração de luz solar.  
As quantidades exactas variam dependendo do agente de fil-  
tração da luz solar escolhido e do "factor de protecção con-  
tra o sol" pretendido (SPF).

15 A qualquer das composições de acordo com a presen-  
te invenção pode também adicionar-se um agente para melho-  
rar a substantividade à pele dessas composições, particu-  
larmente para melhorar a sua resistência a ser lavada pela  
água ou ser retirada por esfregamento. Um agente preferido  
que proporciona este benefício é um copolímero de etileno e  
20 ácido acrílico. As composições que compreendem este copolí-  
mero são referidas na Patente da Invenção Norte-Americana  
Número 4 663 157, concedida a Brock em 5 de Maio de 1987,  
que se incorpora na presente memória descritiva como refe-  
rência.

25 B. Agentes anti-inflamatórios

Uma composição de regulação das rugas preferida,  
útil de acordo com a presente invenção, inclui-se um agen-  
te anti-inflamatório como aditivo activo, juntamente com o  
agente anti-rugas. A inclusão do agente anti-inflamatório  
30 melhora os benefícios de regulação das rugas das composi-  
ções. O agente anti-inflamatório protege fortemente na gama  
de radiação UVA (muito embora também proporcione igualmente  
certa protecção contra UVB). O uso tópico de agentes anti-  
-inflamatórios reduz o foto-envelhecimento da pele resul-  
tante da exposição crónica à radiação ultravioleta. (Veja-

*Wig*  
Jul 1992

- 1 -se a Patente de Invenção Norte-Americana Número 4 847 071,  
concedida a Bissett, Bush e Chatterjee em 11 de Julho de  
1989, incorporada na presente memória descritiva como refe-  
rência; e a Patente de Invenção Norte-Americana Número  
5 4 847 069, concedida a Bissett e Chatterjee em 11 de Julho  
de 1989, incorporada na presente memória descritiva como re-  
ferência).

10 Às composições úteis de acordo com a presente  
invenção pode adicionar-se uma quantidade segura e eficaz  
de agente anti-inflamatório, preferivelmente compreendida  
entre cerca de 0,1 e cerca de 10%, mais preferivelmente,  
entre cerca de 0,5 e cerca de 5% da composição. A quantida-  
de exacta de agente anti-inflamatório a ser utilizada nas  
composições depende do agente anti-inflamatório particular  
15 utilizado, visto que estes agentes têm uma potência forte-  
mente variável.

Podem usar-se agentes anti-inflamatórios este-  
roidais, incluindo, mas não se limitando a, corticosterói-  
des, tais como hidrocortisona, hidroxil-triamcinolona, al-  
fa-metil-dexametasona, fosfato de dexametasona, dipropiona-  
20 to de beclometasona, valeriato de clobetasol, desonide, de-  
soximetasona, acetato de desoxi-corticosterona, dexametaso-  
na, diclorisona, diacetato de diflorasona, valeriato de di-  
flucortolona, fluadrenolona, flucolorolona acetonida, flu-  
25 drocortisona, pivalato de flumetasona, fluosinolona aceto-  
nide, fluocinonide, éster de butilo de flucortine, fluocor-  
tolona, acetato de fluorednideno (fluprednilideno), fluran-  
drenolona, halcinonide, acetato de hidrocortisona, butirato  
de hidrocortisona, metilprednisolona, triamcinolona aceto-  
30 nida, cortisona, cortodoxona, flucetonide, fludrocortisona,  
diacetato de difluorsona, fluradrenolona acetonida, medri-  
sona, amcinafel, amcinafide, betametasona e o restante dos  
seus ésteres, cloroprednisona, acetato de cloroprednisona,  
clocortelona, clescínolona, diclorisona, difluprednato, flu-  
35 cloronide, flunisolido, fluormetalona, fluperolona, flupre-

*Adm. 192*

1 dnisolona, valeriato de hidrocortisona, ciclopentil-propio-  
nato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, para-  
metasona, prednisolona, prednisone, dipropionato de beclo-  
metasona, triamcinolona e as suas misturas. O agente anti-  
5 -inflamatório esteroidal preferido para utilização é a hi-  
drocortisona.

Uma segunda classe de agentes anti-inflamatórios  
que é útil nas composições de acordo com a presente inven-  
ção inclui agentes anti-inflamatórios não esteróides. A lar-  
10 ga variedade de compostos abrangidos por este grupo é bem  
conhecida pelos peritos no assunto. Para descrição detalha-  
da da estrutura química, síntese, efeitos secundários, etc.,  
dos agentes anti-inflamatórios não esteróides, faz-se refe-  
rência aos livros de texto comuns, incluindo Antiinflamma-  
15 tory and Anti-Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III,  
CRC Press, Boca Raton (1985) e Anti-Inflammatory Agents,  
Chemistry and Pharmacology, 1, R. A. Scherrer e col., Aca-  
demic Press, Nova Iorque (1974).

Os agentes anti-inflamatórios não esteróides es-  
20 pecíficos úteis nas composições de acordo com a presente  
invenção incluem (mas não se limitam aos exemplos menciona-  
dos):

- 1) oxicames, tais como piroxicam, isoxicam,  
tenoxicam, sudoxicam e CP-14-304;
- 25 2) salicilatos, tais como sapirina, disalcid,  
benorilato, trilisato, safaprin, solprin,  
diflunisal e fendosal;
- 3) os derivados de ácido acético, tais como  
diclofenac, fenclofenac, indometacina, su-  
30 lindac, tolmetina, isoxepac, furofenac,  
tiopinac, zidometacina, acematacina, fen-  
tiazac, zomepiract, clidanac, oxepinac e  
felbinac;
- 4) fenamatos, tais como mefenamic, meclofena-  
35 mic, flufenamic, niflumic e os ácidos tol-

ul 31/07/92

- 1 fenâmicos;
- 5) os derivados de ácido propiônico, tais como ibuprofeno, naproxeno, venoxaprofeno, fluorbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozino, pranoprofeno, mioprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno e tiaprofeno;
- 6) pirazóis, tais como fenibutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona e trimetazona.

Podem também empregar-se misturas destes agentes anti-inflamatórios não esteróides, assim como os sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis destes agentes. Por exemplo, o etofenamato, um derivado do ácido flufenâmico, é particularmente útil para aplicação tópica. Dos agentes anti-inflamatórios não esteróides, são preferidos ibuprofeno, naproxeno, ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, piroxicam e felbinac; os mais preferidos são ibuprofeno, naproxeno e ácido flufenâmico.

Uma outra classe de agentes anti-inflamatórios que são úteis nas composições de acordo com a presente invenção são os agentes anti-inflamatórios referidos na Patente de Invenção Norte-Americana Número 4 708 966, concedida a Loomans e col. em 24 de Novembro de 1987. Esta Patente refere-se a uma classe de compostos anti-inflamatórios não esteróides que compreende compostos de fenilo especificamente substituídos, especialmente derivados de 2,6-di-tercio butil-fenol substituídos. Por exemplo, no processo de acordo com a presente invenção, são úteis compostos escolhidos de 4-(4'-pentin-3'-ona)-2,6-di-t-butil-fenol; 4-(5'-hexinoil)-2,6-di-t-butil-fenol; 4-[(S)-(-)-3'-metil-5'-hexinoil]-2,6-di-t-butil-fenol; 4-[(R)-(+)-3'-metil-5'-hexinoil]-2,6-di-t-butil-fenol; e 4-(3',3'-dimetoxi-propionil)-2,6-di-t-butil-fenol; 4-(5'-hexinoil)-2,6-di-t-butil-fenol é o

31.10.1992  
*al*

1 mais preferido.

Ainda uma outra classe de agentes anti-inflama-  
tórios que são úteis nas composições de acordo com a pre-  
sente invenção são os referidos na Patente de Invenção Nor-  
te-Americana Número 4 912 248, concedida a Mueller em 27 de  
Março de 1990. Esta Patente refere-se a compostos e a mis-  
turas diastereoméricas de compostos de éster contendo 2-  
-naftilo específicos, especialmente éster de naproxeno e  
compostos de éster de naproxol que têm dois ou mais centros  
quirais. Por exemplo, os compostos escolhidos de éster de  
(S)-naproxen-(S)-2-butilo, éster de (S)-naproxen-(R)-2-bu-  
tilo, butirato de (S)-naproxol-(R)-2-metilo, butirato de  
(S)-naproxol-(S)-2-metilo, misturas diastereoméricas de és-  
ter de (S)-naproxen-(S)-2-butilo e éster de (S)-naproxen-  
-(R)-2-butilo e misturas diastereoméricas de butirato de  
(S)-naproxol-(R)-2-metilo e butirato de (S)-naproxol-(S)-2-  
-metilo são úteis para as composições de acordo com a pre-  
sente invenção.

Finalmente, os assim chamados agentes anti-infla-  
matórios "naturais" são úteis em processos de acordo com a  
presente invenção. Por exemplo, a cera de candelina, alfa-  
-bisabolol, aloés verdadeiro, Manjistha (extracto de plan-  
tas do género Rubia, particularmente Rubia cordifolia) e  
Guggal (extraída de plantas do género Commiphora, particu-  
larmente Commiphora mukul), podem também ser utilizados.

Outra composição preferida útil de acordo com a  
presente invenção compreende um agente anti-rugas, um agen-  
te de filtração de luz solar e um agente anti-inflamatório  
em conjunto, para a regulação da presença de rugas, nas  
quantidades indicadas para cada um deles individualmente  
antes mencionadas na presente memória descritiva.

C. Agentes anti-oxidantes/eliminadores de radicais

Numa composição de regulação da presença de ru-  
gas preferida útil de acordo com a presente invenção, incl-  
ui-se um agente anti-oxidante/eliminador de radicais como

at. AGO 1992

1 um composto activo juntamente com o agente anti-rugas. A  
inclusão de um agente anti-oxidante/eliminador de radicais  
aumenta a acção de regulação das rugas da composição.

5 Às composições utilizadas de acordo com a pre-  
sente invenção pode adicionar-se uma quantidade segura e  
eficaz de agente anti-oxidante/eliminador de radicais, pre-  
ferivelmente, entre cerca de 0,1 e cerca de 10%, mais pre-  
ferivelmente, entre cerca de 1 e cerca de 5% da composição.

10 Podem ser utilizados agentes anti-oxidantes/eli-  
minadores de radicais, tais como ácido ascórbico (vitamina  
C) e os seus sais, tocoferol (vitamina E), sorbato de toco-  
ferol, outros ésteres de tocoferol, ácidos hidroxi-benzói-  
cos butilados e os seus sais, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-te-  
trametil-croman-2-carboxílico (comercialmente disponível  
15 sob a designação comercial registada de Trolox<sup>®</sup>), ácido  
gálico e os seus ésteres de alquilo, especialmente galato  
de propilo, ácido úrico e os seus sais e ésteres de alquilo,  
ácido sórbico e os seus sais, ésteres de ascorbilo de ácidos  
gordos, aminas (por exemplo, N,N-dietil-hidroxilamina, ami-  
no-guanidina), compostos de sulfidriilo (por exemplo, gluta-  
20 tionina) e ácido di-hidroxi-fumárico e os seus sais.

Numa composição de regulação da presença das ru-  
gas preferida útil de acordo com a presente invenção, as  
composições compreendem um, quaisquer dois ou todos os três  
25 de entre um agentes de filtração da luz solar, agente anti-  
-inflamatório e/ou um agente anti-oxidante/eliminador de  
radicais incluídos como compostos activos juntamente com o  
agente anti-rugas. A inclusão de dois ou de todos esses  
três agentes no agente anti-rugas aumenta os benefícios de  
regulação da presença de rugas da composição.  
30

D. Agentes quelantes

Numa composição de regulação de rugas preferida  
útil de acordo com a presente invenção, inclui-se um agen-  
te quelante como produto activo juntamente com o agente an-  
35 ti-rugas. Tal como é utilizada na presente memória descritti-

31 MAR 1992  
*[Handwritten signature]*

1 va, a expressão "agente quelante" significa um agente ca-  
paz de eliminar um ião metálico de um sistema por formação  
de um complexo, de tal modo que o ião metálico não possa  
participar facilmente nas reacções químicas ou catalisá-las.  
5 A inclusão de um agente quelante aumenta os benefícios de  
regulação das rugas da composição.

Uma quantidade segura e eficaz de agente quelan-  
te pode ser adicionada às composições úteis de acordo com  
a presente invenção, preferivelmente entre cerca de 0,1 e  
10 cerca de 10%, mais preferivelmente entre cerca de 1 e cer-  
ca de 5% da composição. Os agentes quelantes úteis nas com-  
posições são descritos no Pedido de Patente de Invenção Nor-  
te-Americana com o Número de Série 619 805, depositado por  
Bissett, Bush e Chatterjee em 27 de Novembro de 1990 (que  
15 é uma continuação do Pedido de Patente de Invenção Norte-  
-Americana com o Número de Série 251 910, depositado em 4  
de Outubro de 1988); no Pedido de Patente de Invenção Nor-  
te-Americana com o Número de Série 514 892, depositado por  
Bush e Bissett em 26 de Abril de 1990; e no Pedido de Pa-  
20 tente de Invenção Norte-Americana com o Número de Série  
657 847, depositado por Bush, Bissett e Chatterjee em 25  
de Fevereiro de 1991, todas elas incorporadas na presente  
memória descritiva como referência. Os agentes quelantes  
preferidos úteis nas composições de acordo com a presente  
25 invenção são furildioxima e os seus derivados.

Numa composição de regulação da presença de ru-  
gas preferida útil de acordo com a presente invenção, as  
composições compreendem um, quaisquer dois, quaisquer três  
ou todos os quatro de entre um agente de filtração da luz  
30 do sol, agente anti-inflamatório, agente anti-oxidante/eli-  
minador de radicais e/ou agente quelante incluídos como su-  
bstâncias activas juntamente com o agente anti-rugas. A in-  
clusão de dois, três ou de todos estes agentes com o agen-  
te anti-rugas aumenta os benefícios de regulação das rugas  
35 da composição.

W. H. G. 72

1 E. Retinóides

5 Numa composição de regulação da presença de ru-  
gas preferida útil de acordo com a presente invenção, in-  
clui-se um retinóide, preferivelmente, ácido retinóico, co-  
mo substância activa juntamente com o agente anti-rugas. A  
inclusão de um retinóide aumenta os benefícios de regulação  
das rugas da composição. Uma quantidade segura e eficaz de  
um retinóide pode ser adicionada às composições úteis de  
10 acordo com a presente invenção, preferivelmente desde cer-  
ca de 0,001 a cerca de 2%, mais preferivelmente, desde cer-  
ca de 0,01 a cerca de 1% da composição. Tal como é utiliza-  
do na presente memória descritiva, o termo "retinóide" in-  
clui todos os análogos naturais e/ou sintéticos da vitami-  
na A ou compostos semelhantes a retinol que possuam a acti-  
15 vidade biológica da vitamina A sobre a pele, assim como os  
isómeros geométricos e os estereo-isómeros desses compos-  
tos, tais como todos os ácidos trans-retinóicos e o ácido  
13-cis-retinóico.

20 Numa composição de regulação da presença de ru-  
gas preferida útil de acordo com a presente invenção, as  
composições compreendem um, quaisquer dois, quaisquer três,  
quaisquer quatro e/ou todos os cinco de entre um agente de  
filtração da luz solar, agente anti-inflamatório, agente  
anti-oxidante/eliminador de radicais, agente quelante e/ou  
25 um retinóide incluídos como substâncias activas juntamente  
com o agente anti-rugas. A inclusão de dois, três, quatro  
ou de todos os cinco destes agentes com o agente anti-rugas  
aumenta os benefícios de regulação de rugas da composição.  
Processos para regular a presença de rugas na pele de mamí-  
30 feros

A presente invenção refere-se a processos para  
regular a presença de rugas na pele de mamíferos. Esses  
processos compreendem a aplicação tópica de uma quantidade  
segura e eficaz de um agente anti-rugas. A quantidade de  
35 agente anti-rugas e a frequência da aplicação variam larga-

at 10/7/82

1 mente, dependendo do nível de rugas já existentes no pacien-  
te, da taxa de formação posterior de rugas e do nível de re-  
gulação pretendido. A regulação preferida da formação de ru-  
gas compreende evitar ou retardar a formação de rugas. A re-  
5 gulação mais preferida da presença de rugas compreende o de-  
saparecimento das rugas já existentes.

Aplica-se geralmente uma quantidade segura e efi-  
caz de agente anti-rugas numa composição tópica compreendi-  
da geralmente entre cerca de 0,001 a cerca de 2 mg por cen-  
10 tímetros quadrado de pele por aplicação, preferivelmente, en-  
tre cerca de 0,01 e cerca de 1 mg por centímetro quadrado  
de pele por aplicação. A aplicação preferivelmente vai des-  
de cerca de mensal até cerca de cinco vezes por dia, mais  
preferivelmente, desde cerca de quinzenal até cerca de diá-  
15 ria, mais preferivelmente ainda, desde cerca de semanal até  
cerca de três vezes por semana.

Um processo preferido de acordo com a presente  
invenção para regular a presença de rugas na pele de mamí-  
feros envolve a aplicação simultaneamente na pele, de uma  
20 quantidade segura e eficaz do agente anti-rugas e de uma  
quantidade segura e eficaz de um ou mais agentes de filtra-  
ção da luz solar, agentes anti-inflamatórios, agentes anti-  
oxidantes/eliminadores de radicais, agentes quelantes e/ou  
retinóides. Tal como são utilizadas na presente memória des-  
25 critiva, as expressões "aplicação simultânea" ou "simultâ-  
neamente" significa aplicar os agentes na pele no mesmo sí-  
tio do corpo aproximadamente ao mesmo tempo. Muito embora  
isso possa ser conseguido aplicando os agentes separadamen-  
te à pele, preferivelmente aplica-se à pele uma composição  
30 que compreende todos os agentes pretendidos misturados. A  
quantidade de agente de filtração da luz solar aplicado es-  
tá compreendida, preferivelmente, entre cerca de 0,05 e cer-  
ca de 0,5 mg por centímetro quadrado de pele. A quantidade  
de agente anti-inflamatório aplicado está compreendida, pre-  
35 ferivelmente, entre cerca de 0,005 e cerca de 0,5 mg, mais



1 preferivelmente, entre cerca de 0,01 e cerca de 0,1 mg por  
centímetro quadrado de pele. A quantidade de agente anti-  
-oxidante/eliminador de radicais preferivelmente aplicado  
está compreendida entre cerca de 0,01 e cerca de 1,0 mg,  
5 mais preferivelmente, entre cerca de 0,05 e cerca de 0,5 mg  
por centímetro quadrado de pele. A quantidade de agente que-  
lante preferivelmente aplicada está compreendida entre cer-  
ca de 0,001 e cerca de 1,0 mg, mais preferivelmente entre  
cerca de 0,01 e cerca de 0,5 mg e, ainda mais preferivel-  
10 mente, entre cerca de 0,05 e cerca de 0,1 mg por centíme-  
tro quadrado de pele. A quantidade de retinóide aplicada  
está compreendida, preferivelmente, entre cerca de 0,001 e  
cerca de 0,5 mg por centímetro quadrado de pele, mais pre-  
ferivelmente, entre cerca de 0,005 e cerca de 0,1 mg por  
15 centímetro quadrado de pele. A quantidade de agente anti-  
-rugas preferivelmente aplicada está compreendida entre cer-  
ca de 0,001 e cerca de 2 mg por centímetro quadrado de pe-  
le por aplicação, mais preferivelmente, entre cerca de 0,01  
e cerca de 1 mg por centímetro quadrado de pele por aplica-  
20 ção.

Os Exemplos seguintes descrevem mais completamen-  
te e demonstram as formas de realização preferidas dentro  
do âmbito da presente invenção. Os Exemplos são apresenta-  
dos apenas com a finalidade de servirem como ilustração e  
25 não se destina a servir como limitações da presente inven-  
ção, visto que são possíveis muitas variações sem afastamen-  
to do espírito e do âmbito da presente invenção.

#### EXEMPLO IV

Prepara-se uma composição tópica simples combi-  
nando os seguintes componentes e utilizando técnicas de  
30 mistura convencionais:

| <u>Componente</u>              | <u>Percentagem em peso da</u><br><u>Composição</u> |
|--------------------------------|----------------------------------------------------|
| Etanol                         | 99,87                                              |
| 35 Ácido oleil-lisofosfatídico | 0,13                                               |

31/03/92  
al

1 Esta composição é útil para aplicação tópica para regular a presença das rugas da pele. A utilização de uma quantidade da composição que deposite cerca de 0,02 mg/cm<sup>2</sup> de agente anti-rugas na pele é apropriada.

5 EXEMPLO V

Prepara-se uma emulsão do tipo de óleo-em-água não iônica combinando os seguintes componentes utilizando técnicas de mistura convencionais:

| Componente                                              | Percentagem em peso da Composição |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 10 Água desionizada                                     | 79,73                             |
| Propileno-glicol                                        | 3,00                              |
| Metoxicinamato de octilo                                | 7,50                              |
| Álcool cetílico                                         | 2,50                              |
| 15 Álcool estearílico                                   | 2,50                              |
| Lauret 23                                               | 2,00                              |
| Benzoato de álcoois em C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> | 2,00                              |
| EDTA                                                    | 0,37                              |
| Metil-parabeno                                          | 0,20                              |
| 20 Propil-parabeno                                      | 0,10                              |
| Ácido miristil-lisofosfatídico                          | 0,10                              |

25 Esta composição é útil para aplicação tópica com o fim de regular a presença de rugas na pele. A utilização de uma quantidade de composição suficiente para depositar cerca de 0,05 mg/cm<sup>2</sup> de agente anti-rugas na pele é apropriada.

EXEMPLO VI

30 Prepara-se uma emulsão do tipo de óleo-em-água com um par de iões combinando os seguintes componentes utilizando técnicas de mistura convencionais:

35

31. AGO. 1992  
*al*

| 1  | <u>Componente</u>                                                                                         | <u>Percentagem em peso<br/>da Composição</u> |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|    | Água desionizada                                                                                          | 78,05                                        |
|    | Permuron TR-2 (Copolímero de acrilato<br>em C <sub>10</sub> -C <sub>30</sub> , B.F. Goodrich)             | 0,30                                         |
| 5  | Cloreto de diestearil-dimetil-amônio                                                                      | 0,15                                         |
|    | Ácido palmitil-lisofosfatídico                                                                            | 1,00                                         |
|    | Éster na posição 4 de 2-hidroxi-4-(2-<br>-hidroxi-etoxi)-benzofenona do ácido                             |                                              |
| 10 | 4-N,N-(2-etil-hexil)-metilamino benzóico                                                                  | 4,00                                         |
|    | Éster de 4-(2-hidroxi-etoxi)-dibenzoil-<br>-metano do ácido 4-N,N-(2-etil-hexil)-<br>-metilamino-benzóico | 2,00                                         |
|    | Dimetil-isossorbida                                                                                       | 6,00                                         |
| 15 | Malato de dioctilo                                                                                        | 6,00                                         |
|    | Álcool cetílico                                                                                           | 1,00                                         |
|    | Álcool estearílico                                                                                        | 1,00                                         |
|    | Trietanolamina a 99%                                                                                      | 0,50                                         |

20 Esta composição é útil para aplicação tópica a fim de inibir as danificações provocadas por exposição aguda ou crônica a raios ultravioletas. A utilização de uma quantidade suficiente da composição para depositar cerca de 0,2 mg/cm<sup>2</sup> de agente anti-rugas sobre a pele é apropriada.

#### EXEMPLO VII

25 Prepara-se uma composição de filtração da luz solar utilizando os seguintes componentes e usando técnicas de mistura convencionais.

|    | <u>Componente</u>                        | <u>Percentagem em Peso<br/>de Composição</u> |
|----|------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 30 | Éter polipropileno-glicol-15-estearílico | 15,00                                        |
|    | Oleato de sorbitano                      | 2,00                                         |
|    | Metoxi-cinamato de octilo                | 7,50                                         |
|    | Ácido miristil-lisofosfatídico           | 0,50                                         |
|    | Propil-parabeno                          | 0,15                                         |
| 35 | Hidroxitolueno butilado                  | 0,05                                         |

|   |                        |       |
|---|------------------------|-------|
| 1 | Ciclometicone          | 20,00 |
|   | Óleo de sésamo         | 5,00  |
|   | Óleo mineral (Blandol) | 49,80 |

5 Esta composição é útil para aplicação tópica para inibir os danos provocados por exposição aguda ou crónica a raios ultravioletas. É apropriada a utilização de uma quantidade suficiente para depositar cerca de  $0,1 \text{ mg/cm}^2$  de agente anti-rugas na pele.

EXEMPLO VIII

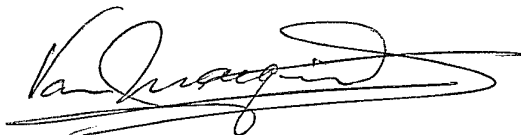
|    |                             |                                          |
|----|-----------------------------|------------------------------------------|
| 10 | <u>Componente</u>           | <u>Percentagem em peso de Composição</u> |
|    | Água desionizada            | 97,63                                    |
|    | Ácido oleil-lisofosfatídico | 2,00                                     |
|    | EDTA                        | 0,37                                     |

15 Esta composição é útil para aplicação tópica a fim de regular as rugas da pele. A utilização de uma quantidade de composição que deposite cerca de  $0,5 \text{ mg/cm}^2$  de agente anti-rugas na pele é apropriada.

20 Muito embora se tenham descrito formas de realização particulares da presente invenção, é óbvio aos técnicos no assunto que se podem fazer alterações e modificações da presente invenção sem afastamento do seu espírito e do seu âmbito. Pretende-se cobrir nas reivindicações anexas, todas essas modificações que se encontram dentro do âmbito da presente invenção.

25 Lisboa, 31.12.1992

Por THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

30 

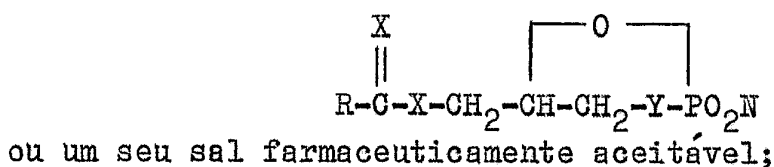
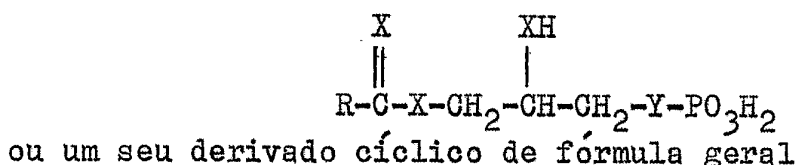
VASCO MARQUES <sup>1.º</sup> Adv.  
Agente Especial  
da Propriedade Industrial  
Genérico-Arco da Conceição, 3, 1.º-1100 LISBOA

35

31 AGO. 1992  
*[Handwritten signature]*

- R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

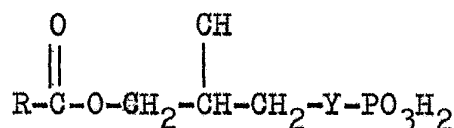
1a.- Composto para a fabricação de um medicamento tópico para controlar as rugas da pele, aplicando tópicamente o medicamento na pele de um mamífero, caracterizado por ser um derivado de ácido lisofosfatídico de fórmula geral



em que -R é um radical alquilo com entre 12 e 23 átomos de carbono, de preferência, entre 13 e 17 átomos de carbono, substituído ou não substituído, saturado ou não saturado, de preferência saturado ou não saturado com uma ligação dupla, de cadeia linear ou ramificada, de preferência de cadeia linear; cada -X- é independentemente -O- ou -S- de preferência, -O-; e -Y- e -O- ou -CH<sub>2</sub>-, de preferência, -O-.

2a.- Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por -R ser não substituído ou substituído por hidroxil ou halogênio, de preferência não substituído.

3a.- Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por o composto possuir a fórmula geral



4a.- Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por RC(O)O- ser oleílico, palmitílico ou mirístico, preferivelmente, mirístico.

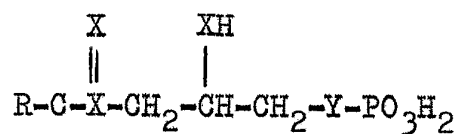
5a.- Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por a quantidade de derivado do ácido lisofosfatídico aplicada na pele estar compreendida

71. 430. 432

1 entre 0,01 mg e 1 mg por cm<sup>2</sup> de pele.

6a.- Composição de aplicação tópica para controlar  
as rugas da pele de um mamífero, caracterizado pelo facto  
de compreender

5 (a) 0,01% a 20% de um derivado de ácido liso-  
fosfatídico de fórmula geral



10 (continua na página seguinte)

15

20

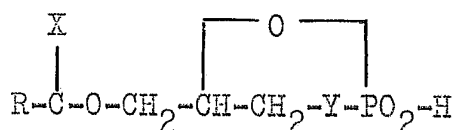
25

30

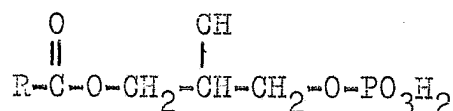
35

3.9.1992

1 ou de um seu derivado cíclico de fórmula geral



5 de preferência de fórmula geral



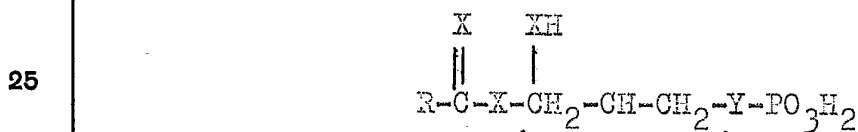
ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável,  
em que -R é um radical alquilo com 12 a 23 átomos de carbono,  
10 de preferência, com 13 a 17 átomos de carbono, substituído ou não substituído de cadeia linear ou ramificada, preferivelmente de cadeia linear, saturado ou não saturado de preferência saturado ou não saturado com uma ligação dupla; cada -X é, independentemente, -O- ou -S-, de preferência  
15 -O-; e -Y- é -O- ou -CH<sub>2</sub>-, de preferência, -O-;

(b) 1% a 20% de um agente filtrante da luz do sol; e

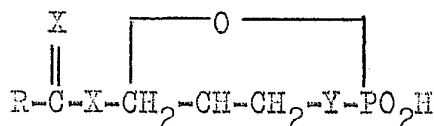
(c) uma substância veicular tópica.

20 7a.- Composição de aplicação tópica para controlar as rugas da pele de um mamífero, caracterizada por compreender

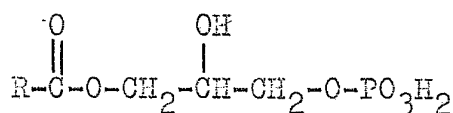
(a) 0,01% a 20% de um derivado de ácido lisofosfatídico de a fórmula geral



ou de um seu derivado cíclico de fórmula geral



30 de preferência de fórmula geral



ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável;  
em que -R é um radical alquilo com 12 a 23 átomos de carbono

31 AGO 1992

*W. 97*

1 no, de preferência, entre 13 e 17 átomos de carbono, de ca-  
deia linear ou ramificada, de preferência, de cadeia linear,  
saturado ou não saturado, de preferência saturado ou não  
5 saturado com uma ligação dupla, não substituído ou substi-  
tuido; cada -X- é, independentemente -O- ou -S-, de prefe-  
rência, -O-; e -Y- é -O- ou -CH<sub>2</sub>-, de preferência, -O-;

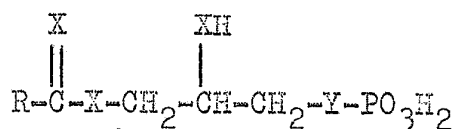
(b) 0,1% a 10% de um agente anti-inflamató-  
rio; e

(c) uma substância veicular tópica.

10 8a.- Composição de aplicação tópica para contro-  
lar as rugas da pele de mamíferos, caracterizada por com-  
preender

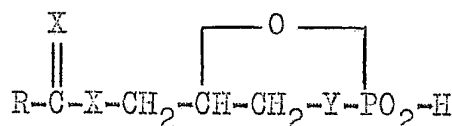
(a) 0,01% a 20% de um derivado de ácido liso-  
fosfatídico de fórmula geral

15

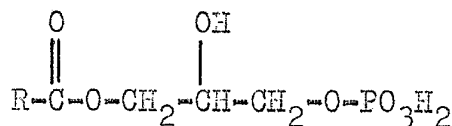


ou de um seu derivado cíclico de fórmula geral

20



de preferência, de fórmula geral



25

ou de um seu sal farmacologicamente aceitável,  
em que -R é um radical alquilo com 12 a 23 átomos de carbo-  
no, de preferência com 13 a 17 átomos de carbono, de cadeia  
linear ou ramificada, preferivelmente, de cadeia linear, sa-  
turado ou não saturado, preferivelmente saturado ou não sa-  
turado com uma ligação dupla, não substituído ou substituí-  
do; cada -X- é, independentemente, -O- ou -S-; de preferên-  
cia -O-; e -Y- é -O- ou -CH<sub>2</sub>-, preferivelmente -O-;

30

(b) 0,1% a 10% de um agente quelante; e

(c) uma substância veicular tópica.

35

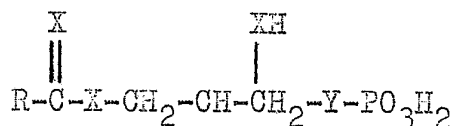
9a.- Composição de aplicação tópica para contro-

31.480.1392  
*al*

1 lar as rugas da pele de mamíferos, caracterizada por com-  
preender

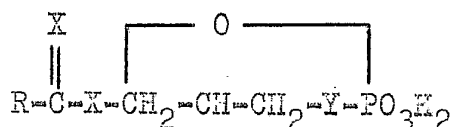
(a) 0,01% a 20% de um derivado de ácido li-  
sofosfatídico de fórmula geral

5

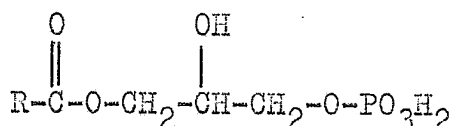


ou de um seu derivado cíclico de fórmula geral

10



de preferência, de fórmula geral



15

ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável,  
em que -R é um radical alquilo com 12 a 23 átomos de carbo-  
no, preferivelmente 8 a 17 átomos de carbono, de cadeia li-  
near ou ramificada, preferivelmente de cadeia linear, satu-  
rado ou não saturado, preferivelmente, saturado ou não sa-  
turado com uma ligação dupla, não substituído ou substituí-  
do; cada -X- é, independentemente, -O- ou -S-, preferivel-  
mente, -O-; e -Y- é -O- ou -CH<sub>2</sub>-, preferivelmente, -O-,

20

(b) 0,001% a 2% de um retinóide; e

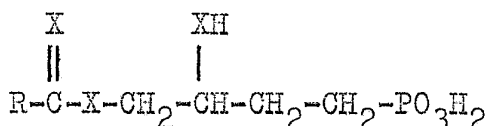
(c) uma substância veicular tópica.

25

102.- Composição de aplicação tópica, para con-  
trollar as rugas da pele de um mamífero, caracterizado por  
compreender

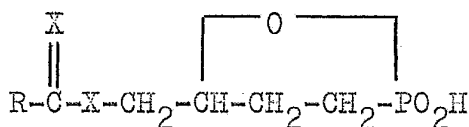
(a) 0,01% a 20% de um derivado de ácido li-  
sofosfatídico de fórmula geral

30

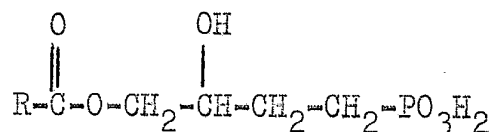


ou de um seu derivado cíclico de fórmula geral

35



1 de preferência de fórmula geral



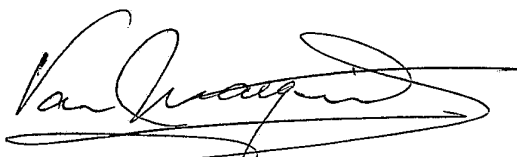
5 ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável,  
em que -R é um radical alquilo que tem entre 12 e 23 áto-  
mos de carbono, preferivelmente, entre 13 e 17 átomos de  
carbono, de cadeia linear ou ramificada, preferivelmente  
de cadeia linear; saturado ou não saturado, preferivelmen-  
10 te, saturado ou não saturado com uma ligação dupla, não su-  
bstituído ou substituído; cada -X- é, independentemente,  
-O- ou -S-, preferivelmente, -O-; e

(b) um agente veicular tópico.

Lisboa, 31. AGO. 1992

15

Por THE PROCTER & GAMBLE COMPANY



20

VASCO MARQUES LEITE  
Agente Oficial  
da Propriedade Industrial  
Cartório - Arco da Conceição, 3, 1.º-1100 LISBOA

25

30

35