



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

**(21) PI 1010464-0 A2**



(22) Data de Depósito: 01/10/2010  
(43) Data da Publicação: 09/04/2013  
(RPI 2205)

**(51) Int.Cl.:**

A61K 8/31  
A61K 8/33  
A61K 8/34  
A61K 8/97  
A61Q 19/08

---

**(54) Título:** COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UM INIBIDOR DE NFkB E UM PROMOTOR DE TROPOELASTINA

**(30) Prioridade Unionista:** 02/10/2009 US 12/572,545

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

**(72) Inventor(es):** Michael Southall, Samantha Tucker-Samaras, Simarna Kaur

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UM INIBIDOR DE NFkB E UM PROMOTOR DE TROPOELASTINA. A presente invenção refere-se a uma composição que compreende um inibidor de NFkB e um promotor de tropoelastina, e a métodos para tratar sinais, de envelhecimento da pele que usam tais composições.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UM INIBIDOR DE NFκB E UM PROMOTOR DE TROPOELASTINA**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a uma composição que compreende um inibidor de NFκB e um promotor de tropoelastina. A composição é útil para, por exemplo, para aplicação tópica na pele.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 O envelhecimento da pele pode ser compreendido como sendo influenciado por fatores intrínsecos e por fatores extrínsecos. Os fatores intrínsecos incluem alterações naturais da pele, que são reguladas pela composição genética. Os fatores extrínsecos incluem influências exógenas tais como o dano por UV, fatores ambientais, e similares.

15 O envelhecimento da pele pode afetar de forma adversa a elasticidade e a força da pele através de mudanças nos dois principais constituintes da matriz dérmica extracelular, as proteínas fibrosas colágeno e elastina. Por exemplo, a elastina é uma grande proteína fibrosa formada pela reticulação de moléculas de proteínas precursoras de elastina (por exemplo, tropoelastina) em filamentos em espiral. O colágeno, mais ubíquo do que a  
20 elastina, é outra proteína fibrosa que forma a rede estrutural da pele.

Certos agentes são conhecidos por seu efeito benéfico de inibir a degradação da elastina reticulada. Por exemplo, é conhecido que as metaloproteinases de matriz (MMPs), um grupo de enzimas que são capazes de decompor as macromoléculas na matriz extracelular, executam um importante papel na degradação da elastina. Vários extratos de planta foram descritos como inibidores de várias MMPs. Por exemplo, J. L. Lamaison descreve a inibição de elastase (elastase pancreática porcino) com extratos de plantas selecionados a partir do grupo rosácea e atribui a inibição ao tanino que os  
25 mesmos contêm. *Ann. Pharmaceutiques Françaises* 1990, 48, 335 a 340. M. Herrmann et al. revelam que SymMatrix, um extrato hidroalcoólico de folhas de amora preta, tem a atividade inibitória MMP-1, MMP-2 e MMP-9. *SOFW Journal* (2006), 132(4), 42 a 46.  
30

Em adição, certos compostos sintéticos ou naturais são conhecidos pelo efeito benéfico de promover a produção do precursor de elastina e/ou promover a formação de colágeno. Por exemplo, os retinoides regulam positivamente a produção de elastina nos fibroblastos. Liu et al., *Am J Physiol.* 1993 Nov; 265(5 Pt 1):L430 a 437. Os retinoides também são conhecidos por promoverem a formação de colágeno.

Além disso, também foi observado que determinados agentes influenciam positivamente a reticulação da tropoelastina. Por exemplo, a lisil oxidase serve como uma enzima de reticulação e um elemento do arcabouço para garantir a deposição espacialmente definida da elastina. Liu et al., *Nature Genetics* (2004), 36(2), 178 a 182. Valerie et al. revelam um extrato de endro que induz a expressão gênica de lisil oxidase (LOXL), que é responsável pela reticulação da elastina em adultos. *Experimental Dermatology* (2006), 15(8), 574 a 81. Adicionalmente, groselha, cardamomo, rabanete negro, gilbarbeira, goma de assa fétida, hexenoato de etila, butirato de metila e decadienoato de etila são revelados como promotores da expressão gênica de LOXL. GB 2.438.999.

Assim, diversas vias e agentes foram propostos para influenciar positivamente a elastina e o colágeno e as propriedades da pele a ela relacionadas. Entretanto, os inventores reconheceram uma necessidade de novos agentes e combinações de agentes que pudesse influenciar positivamente tanto a elastina quanto o colágeno ou, de preferência, os dois.

Atualmente, os inventores surpreendentemente descobriram benefícios surpreendentes de uma classe particular de compostos anti-inflamatórios, agentes que inibem o fator de transcrição nuclear de célula kappa-B (NFκB). Os inventores descobriram que enquanto os próprios inibidores de NFκB não acentuam necessariamente a atividade de tropoelastina, quando os inibidores de NFκB são combinados com promotores de tropoelastina, as combinações resultantes apresentam um auxílio surpreendentemente grande, inesperado e sinérgico na eficácia de promoção da elastina. Ainda mais surpreendentemente, os inventores identificaram certos compostos tal como derivados de resorcinol, anteriormente desconhecidos por sua

atividade inibitória sobre NFκB, como particularmente adequados para auxiliar drasticamente a atividade de tropoelastina de promotores de tropoelastina.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 Em um aspecto, a invenção fornece uma composição que compreende um inibidor de NFκB e um promotor de tropoelastina.

De acordo com outro aspecto, a invenção apresenta um método para o tratamento de sinais de envelhecimento da pele, que compreende aplicar topicamente na pele com necessidade de tal tratamento uma composição que compreende um inibidor de NFκB e um promotor da tropoelastina.

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

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

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

A menos que seja definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado conforme compreendido pelo versado na técnica à qual a invenção pertence. Também, todas as publicações, pedidos de patentes, patentes e outras referências mencionadas na presente invenção estão aqui incorporadas a título de referência. Exceto onde indicado em contrário, uma porcentagem ou concentração se refere a uma porcentagem ou concentração em peso (isto é, % (em peso)). Exceto onde estabelecido em contrário, todas as faixas são incluídas dos pontos de extremidade, por exemplo, "de 4 a 9" inclui os pontos de extremidade 4 e 9.

Os produtos aqui descritos podem, opcionalmente, ser em forma de embalagem terminada. Em uma modalidade, a embalagem é um recipiente como um plástico, metal ou tubo de vidro ou pote contendo a composição. O produto pode, ainda, conter uma embalagem adicional como uma

caixa de papelão ou plástica para armazenar o recipiente. Em uma modalidade, o produto compreende uma composição da invenção e contém instruções que direcionam o usuário a aplicar a composição na pele para tratar sinais de envelhecimento da pele conforme discutido *a seguir*. Tais instruções podem estar impressas no recipiente, no elemento de inserção de rótulo, ou sobre qualquer embalagem adicional.

Para uso na presente invenção, "aplicar topicamente" significa pôr diretamente ou espalhar sobre a pele externa, couro cabeludo, ou cabelo, por exemplo, pelo uso das mãos ou com um aplicador como um lenço, um aplicador de esfera ou por aspersão.

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

Composições da presente invenção são adequadas para o tratamento de sinais de envelhecimento da pele. Conforme usado na presente invenção, "sinais de envelhecimento da pele" inclui a presença de linhas e rugas, perda de elasticidade, pele desigual e manchamento. Em uma modalidade particularmente preferencial, o sinal de envelhecimento é a presença de linhas e rugas e/ou perda de elasticidade.

Conforme usado no presente documento, "tratamento de sinais de envelhecimento da pele" se refere à mitigação, redução, prevenção, melhoramento ou eliminação da presença de sinais de envelhecimento da pele conforme descrito acima.

Para uso na presente invenção, "ruga" inclui linhas finas, rugas finas, ou rugas grossas. Exemplos de rugas incluem, mas não se limitam, às linhas finas em torno dos olhos (por exemplo, "pés de galinha"), às rugas da testa e bochechas, franzidos e linhas de expressão em torno da boca.

Para uso na presente invenção, "perda de elasticidade" inclui perda de elasticidade ou integridade estrutural da pele ou tecido, incluindo mas não se limitando ao tecido flácido, frouxo ou solto. A perda de elasticidade

dade ou integridade da estrutura do tecido pode ser um resultado de diversos fatores, incluindo, mas não se limitando a doença, envelhecimento, alterações hormonais, trauma mecânico, lesão ambiental, ou o resultado de uma aplicação de produtos, tais como um cosmético ou produto farmacêutico, ao  
5 tecido.

Para uso na presente invenção, "pele desigual" significa um problema de saúde da pele associado com pigmentação difusa ou mosqueada, que pode ser classificada como hiperpigmentação, tal como, hiperpigmentação pós-inflamatória.

10 Para uso na presente invenção, "manchamento" significa um problema de saúde da pele associado com vermelhidão ou eritema.

Para uso na presente invenção, "cosmético" refere-se a uma substância ou preparação embelezadora que preserva, restaura, confere, simula, ou aumenta a aparência de beleza corporal ou parece acentuar a  
15 beleza ou juventude, especificamente quando se refere à aparência do tecido ou pele.

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

#### Inibidor de NFκB

As composições da presente invenção incluem um inibidor de NFκB. Conforme usado no presente documento, "inibidor de NFκB" significa  
30 um composto que inibe o fator de transcrição nuclear de célula kappa-B (NFκB). Em uma modalidade, o inibidor de NFκB, quando testado de acordo com o teste de inibição de NFκB conforme definido abaixo, tem uma porcen-

tagem de inibição de NFκB de pelo menos cerca de 35%, de preferência pelo menos cerca de 55%, com mais preferência pelo menos cerca de 70%, com a máxima preferência, pelo menos cerca de 90%, quando testado a uma concentração que é de preferência de 1 micrograma por mililitro a cerca de 100 microgramas por mililitro. Isto é, o composto demonstra a citada porcentagem de inibição de NFκB em pelo menos uma concentração na faixa de 1 micrograma por mililitro a 100 microgramas por mililitro. O composto precisa fornecer a citada porcentagem de inibição de NFκB em todas as concentrações desde 1 micrograma por mililitro até 100 microgramas por mililitro, mas fornece a citada porcentagem de inibição de NFκB em pelo menos uma concentração nessa faixa.

Em uma modalidade preferencial, o inibidor de NFκB tem uma porcentagem de inibição de NFκB de pelo menos cerca de 35%, de preferência pelo menos cerca de 55%, com mais preferência pelo menos cerca de 70%, com a máxima preferência, pelo menos cerca de 90%, quando testado a uma concentração de 10 microgramas por mililitro.

O teste de inibição de NFκB é conduzido no seguinte modo. As células FB293, uma linhagem de células epiteliais humanas transfectadas estáveis contendo o gene repórter para NF-κB, são usadas. Estas podem ser obtidas de, por exemplo, Panomics (Fremont, CA, EUA). As FB293 são plaqueadas a uma densidade de  $5 \times 10^4$  células/ml em um meio adequado, por exemplo, meio Dulbecco modificado por Eagle (DMEM) suplementado com 10% de soro fetal bovino (Invitrogen, San Diego, CA, EUA). As células FB293 são estimuladas com 100 ng/ml de Fator de Necrose Tumoral-α (TNFα, disponível junto à Sigma-Aldrich de St Louis, MO, EUA) na presença da amostra de teste. Separadamente, uma amostra de controle é testada sendo que nenhuma amostra de teste é aplicada. Seguindo uma incubação de 24 horas a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub>, as células são lisadas com 40 μl de tampão de lise repórter (Promega, Madison, WI, EUA). Uma alíquota de 20 μL do lisado é ensaiada com o uso de um kit de ensaio de luciferase (Promega) e contada por 10 segundos em um luminômetro Lmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EUA) com os dados representados como segun-

do/unidade de luz relativa. A porcentagem de inibição de NFκB da amostra de teste é calculada como:

$$\text{Inibição de NF}\kappa\text{B} = [1 - (L_{\text{amostra}} / L_{\text{controle}})] * 100$$

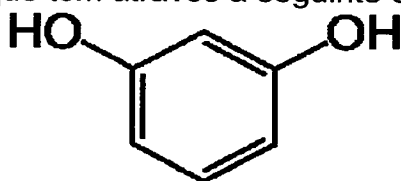
onde

- 5  $L_{\text{amostra}}$  é a luminescência da amostra e  $L_{\text{controle}}$  é a luminescência do controle.

O inibidor de NFκB pode estar presente na composição da invenção em qualquer quantidade adequada, como de cerca de 0,01% em peso a cerca de 100% em peso, de preferência de cerca de 0,1% a cerca de 10 20%, com mais preferência de cerca de 0,1% a cerca de 5%, com mais preferência ainda de cerca de 0,2% a cerca de 2%.

Em uma modalidade, o inibidor de NFκB é selecionado a partir de um grupo consistindo nos seguintes compostos: resorcinóis substituídos, (E)-3-(4-metilfenilsulfonil)-2-propenonitrila (como "Bay 11-7082", disponível 15 comercialmente junto à Sigma-Aldrich de St. Louis, Missouri), tetra-hidrocurcuminoídes (como Tetra-hidrocurcuminoide CG, disponível junto à Sabinsa Corporation de Piscataway, NJ, EUA) e combinações dos mesmos.

Em uma modalidade preferencial, o inibidor de NFκB é um resorcinol substituído. O resorcinol é um composto de di-hidróxi fenol (isto é, 20 1,3 di-hidróxi benzeno) que tem através a seguinte estrutura:



Conforme usado no presente documento, "resorcinol substituído" significa resorcinol que compreende pelo menos um substituinte na posição 2, 4, 5 ou 6. Assim, o resorcinol substituído pode ter tão pouco quanto um ou 25 tanto quanto quatro substituintes. As posições 1 e 3 do resorcinol substituído compreendem grupos OH, conforme mostrado acima.

É altamente preferencial que todos dentre os substituintes do resorcinol substituído sejam livres de porções de fenila ( $-\text{C}_6\text{H}_5$  aromático). Em certas modalidades, todos dentre os substituintes são livres de porções aromáticas (com ou sem heteroátomos).

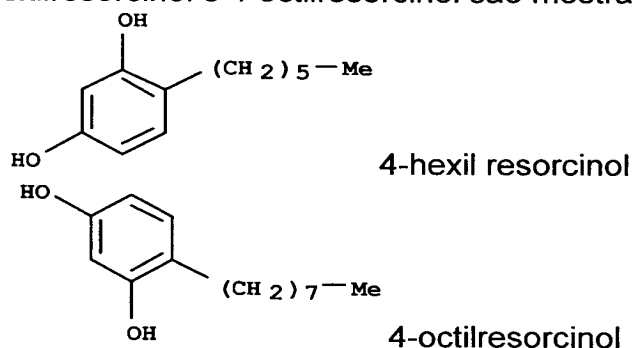
Em outra modalidade, é preferencial que todos dentre os substituintes do resorcinol substituído sejam livres de funcionalidades cetona (carbonilas ligadas a dois outros átomos de carbono).

Em certas modalidades preferenciais, todos dentre os substituintes do resorcinol substituído são livres tanto das funcionalidades fenila quanto das funcionalidades cetona.

Em certas modalidades preferenciais, o resorcinol substituído compreende pelo menos um substituinte que compreende de 5 a 11 átomos de carbono, de preferência de 5 a 10 átomos de carbono, com mais preferência de 5 a 9 átomos de carbono, com a máxima preferência de 5 a 8 átomos de carbono. Em certas outras modalidades, pelo menos um substituinte compreende um grupo alquila, como um que tem o número de átomos de carbono descrito acima. O grupo alquila é de preferência insaturado.

Em certas modalidades, a posição 4 do resorcinol é substituída, e, em certas modalidades, somente a posição 4 é substituída. Em outra modalidade, a posição 4 é substituída por um grupo alquila. Em certas modalidades preferenciais, o resorcinol substituído compreende um único substituinte na posição 4 que compreende um grupo alquila. Em certas outras modalidades preferenciais, o resorcinol substituído compreende um único substituinte na posição 4 que consiste em um grupo alquila ligado diretamente ao anel benzeno.

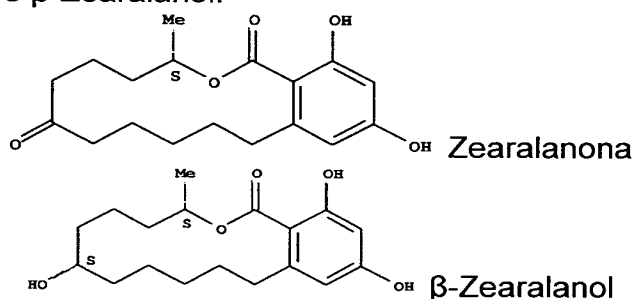
Particularmente, os resorcinóis substituídos adequados incluem 4-hexil resorcinol e 4-octilresorcinol, particularmente 4-hexil resorcinol. As estruturas de 4-hexilresorcinol e 4-octilresorcinol são mostradas abaixo:



4-Hexil resorcinol é disponível comercialmente como "SYNOVEA HR" junto à Sytheon de Lincoln Park, NJ. 4-Octilresorcinol é disponível co-

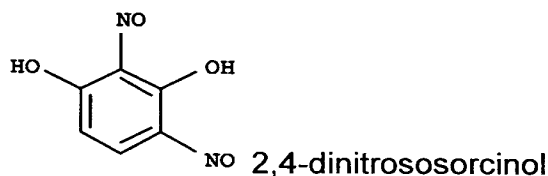
mercialmente junto à City Chemical LLC de West Haven, Connecticut, EUA.

Em certas modalidades, o resorcinol substituído compreende pelo menos dois substituintes nas posições 2, 4, 5 ou 6. Tais substituintes podem, opcionalmente, ser ligados para formar um anel, como um hidrocarbono alifático cíclico que compreende heteroátomos como enxofre ou oxigênio. Tal substituinte ligado pode compreender de 5 a 10 átomos de carbono, por exemplo, de 8 a 10 átomos de carbono e inclui opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos. Os exemplos de resorcinóis substituídos adequados que compreendem substituintes alifáticos cíclicos que se unem nas posições 2 e 3 incluem Zearalanona e  $\beta$ -Zearalanol:



Zearalanona e  $\beta$ -Zearalanol são disponíveis comercialmente junto à Sigma Chemicals de St. Louis, Missouri, EUA.

Em certas outras modalidades, o resorcinol substituído compreende substituintes contendo haleto e/ou substituintes contendo nitroso. Os exemplos adequados contêm  $-Cl$  ou  $-N=O$  ligados diretamente ao anel de benzeno. Esses substituintes podem existir, por exemplo, nas posições 2 e 4, 2 e 6 ou 4 e 6. Um exemplo de resorcinol substituído por di-haleto é 2,6-diclororresorcinol. Um exemplo de um resorcinol substituído por dinitroso é 2,4-dinitrososorcinol:



2,6-Diclororresorcinol e 2,4-Dinitrososorcinol estão disponíveis junto à City Chemical LLC de West Haven, Connecticut, EUA.

Os resorcinóis substituídos são preparados por meios conhecidos na técnica, por exemplo, com o uso de técnicas descritas em patente

U.S. n°. 4.337.370, os conteúdos da mesma estão aqui incorporados a título de referência.

Os resorcinóis substituídos podem ter qualquer peso molecular adequado. Em certas modalidades, o peso molecular do resorcinol substituído se situa na faixa entre cerca de 175 e cerca de 300.

O resorcinol substituído está presente na composição em quantidades seguras e eficazes, como de cerca de 0,01% a cerca de 10%, de preferência de cerca de 0,1% a cerca de 5%, com mais preferência de cerca de 0,2% a cerca de 2%, com mais preferência ainda de cerca de 0,5% a cerca de 1,5%, em peso da composição.

#### Promotor de Tropoelastina

"Promotor de tropoelastina", para uso na presente invenção, refere-se a uma classe de compostos que possui a atividade biológica de aumentar a produção de tropoelastina. Os promotores de tropoelastina, de acordo com a presente invenção, incluem todos os compostos sintéticos ou naturais que são capazes de acentuar a produção de tropoelastina no corpo humano.

Promotores de tropoelastina adequados podem ser determinados, por exemplo, com o uso do Ensaio do Promotor de Tropoelastina. O Ensaio do Promotor de Tropoelastina é realizado conforme se segue. Os mioblastos cardíacos de rato H9C2 (que podem ser adquiridos, por exemplo, junto à ATCC de Manassas, VA, EUA) são usados. As culturas são mantidas em meio Dulbecco modificado por Eagle (DMEM, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Califórnia, EUA) suplementadas com 10% de soro fetal bovino, 2 mm de glutamina, 100 unidades/ml de penicilina e 50 ug/ml de estreptomina (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA). As culturas celulares são transitoriamente transfectadas com o promotor de elastina-construto do repórter luciferase (Elp2,2, um fragmento do promotor de elastina de 2,2 kb de nt -2267 a nt +2, direcionando o gene da luciferase de vagalume, que pode ser obtido junto à Promega, Madison WI, EUA). O DNA é preparado através de colunas Qiagen Maxi (Qiagen Valencia, CA, EUA). Em todas as transfecções, um construto com o promotor de timidina quinase e com o ge-

ne repórter luciferase de Renilla (pRL-TK, Promega, Madison WI, EUA) é incluído como um controle interno. Tipicamente, as células crescem em placas de 48 poços e são transfectadas com 0,45 ug de DNA total por poço, com o uso de Lipofectamina 2000 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA). Um dia após a transfecção, as células são tratadas com agentes em concentrações indicadas por aproximadamente 24 horas antes de serem lisadas por ensaios de luciferase, com o uso do Sistema Repórter Luciferase Dupla de Promega (Madison, WI, EUA), seguindo o protocolo do fabricante. A atividade de luciferase de vagalume é medida primeiramente (representando a atividade do promotor de elastina), seguida da luciferase de renilla (controle interno), com o uso de luminômetro LMAX, de Molecular Devices (Sunnyvale, CA, EUA). A razão entre essas duas atividades de luciferase (RLU) é usada para avaliar a Atividade do Promotor de Tropoelastina.

O promotor de tropoelastina tem, de preferência, uma Atividade do Promotor de Tropoelastina de pelo menos 1,1, de preferência pelo menos 1,25, com mais preferência pelo menos 1,3, e, com a máxima preferência, pelo menos 1,5, em pelo menos uma concentração na faixa de 0,5 micrograma/mililitro a 2,5 miligramas por mililitro (sobre uma base ativa), e de preferência em pelo menos uma concentração na faixa de 1,0 micrograma/mililitro a 2,5 miligramas por mililitro (sobre uma base ativa).

Enquanto é contemplado que o inibidor de NFκB e o promotor de tropoelastina podem ser um único e o mesmo composto, molécula ou grupo funcional, em uma modalidade preferencial, o inibidor de NFκB e o promotor de tropoelastina são dois compostos distintos e separados.

Os exemplos dos promotores de tropoelastina adequados incluem, mas não se limitam a, extratos de amora preta, extratos de árvore do fumo, extratos de matricária, extratos de *Phyllanthus niruri* e complexos bimetálicos que têm constituintes de cobre e/ou zinco. O complexo bimetálico que possui constituintes de cobre e/ou zinco pode ser, por exemplo, citrato de cobre-zinco, oxalato de cobre-zinco, tartarato de cobre-zinco, malato de cobre-zinco, succinato de cobre-zinco, malonato de cobre-zinco, maleato de cobre-zinco, aspartato de cobre-zinco, glutamato de cobre-zinco, glutarato

de cobre-zinco, fumarato de cobre-zinco, glucarato de cobre-zinco, ácido poliacrílico de cobre-zinco, adipato de cobre-zinco, pimelato de cobre-zinco, suberato de cobre-zinco, azealato de cobre-zinco, sebacato de cobre-zinco, dodecanoato de cobre-zinco, ou combinações dos mesmos. Em uma modalidade preferencial, o promotor de tropoelastina é selecionado a partir de extratos de amora preta, extratos de árvore do fumos, extratos de matricária, e combinações dos mesmos. Em uma modalidade particularmente preferencial, o promotor de tropoelastina é selecionado a partir de extratos de amora preta, extratos de matricária, e combinações dos mesmos.

10 Por "extrato de árvore do fumo", é pretendido um extrato das folhas de "*Cotinus coggygria*", como um extrato de água do mesmo, disponível junto à Bilkokoop de Sofia, Bulgária.

Por "extrato de matricária", é pretendido um extrato da planta "*Tanacetum parthenium*", assim como pode ser produzido de acordo com os detalhes apresentados pela Publicação do Pedido de Patente U.S. n°. 15 2007/0196523, intitulada, "PARTHENOLIDE FREE BIOACTIVE INGREDIENTS FROM FEVERFEW (*TANACETUM PARTHENIUM*) AND PROCESSES FOR THEIR PRODUCTION". Um extrato de matricária particularmente adequado é disponível comercialmente como cerca de 20% de matricária 20 ativa, junto à Integrated Botanical Technologies de Ossining, NY, EUA.

Por "extrato de amora preta", é pretendido uma mistura de compostos isolados da planta do gênero *Rubus*, e de preferência *Rubus fruticosus*. Em uma modalidade, os compostos são isolados das flores da planta. Em uma modalidade adicional, os compostos são isolados das flores secas da planta. Tais compostos podem ser isolados de uma ou mais partes da 25 planta (por exemplo, a planta inteira, flor, semente, raiz, rizoma, caule, fruto e/ou folha da planta). Em uma modalidade preferencial, o extrato de amora preta é um extrato de folha de amora preta.

O processo de extração pode incluir através da remoção de forma física uma parte de tal planta, e, por exemplo, a trituração da mesma. A 30 extração adicional de compostos adequados também pode ser isolada da planta através do uso de procedimentos de extração bem-conhecidos na

técnica (por exemplo, o uso de solventes orgânicos como C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoóis inferiores, polióis de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, cetona de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, éteres de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila, ésteres de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquila de ácido cético, e clorofórmio, e/ou solventes inorgânicos como água, ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, e bases inorgânicas como hidróxido de sódio).

Por exemplo, um extrato de folha de amora preta pode ser preparado através de uma extração com água, alcoóis como etanol ou combinação dos mesmos como o solvente. Entretanto, um extrato produzido com um solvente incluindo tanto no etanol quanto a água é preferencial.

As folhas de amora preta são de preferência secas antes da extração. Também é preferível usar apenas as folhas da planta de amora preta para a extração e não também outras partes da planta como o fruto (bagas) da amora preta ou suas ramificações e raízes.

Em uma modalidade, o processo de extração para a produção de um extrato da folha de amora preta compreende as seguintes etapas: a) adição às folhas de amora preta de um solvente contendo um álcool selecionado do grupo consistindo em metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, b) extração das folhas de amora preta com o solvente por até 72 horas.

Os procedimentos detalhados para a preparação de um extrato de folha de amora preta adequado são apresentados na Publicação do Pedido de Patente US nº 2008/0095719, a descrição da mesma está incorporada em sua totalidade no presente documento.

Um extrato de amora preta particularmente adequado é produzido pela extração das folhas de *Rubus fruticosus* com uma mistura de água e etanol composta para uma atividade de cerca de 5% a cerca de 10%, com uma matriz de maltodextrina, disponível comercialmente junto à Symrise Inc. de Teterboro, NJ, EUA, e é vendida sob o nome "SymMatrix".

Os extratos de "*Phyllanthus niruri*" podem ser colhidos e usados assim como a planta inteira ou opcionalmente uma ou mais partes da planta (por exemplo, flor, semente, raiz, rizoma, caule, fruto e/ou folha da planta) pode ser usada. A planta *Phyllanthus niruri* ou partes da mesma pode ser finamente dividida, como por trituração ou moagem, a um pó. Uma forma de

moagem adequada de *Phyllanthus niruri* é disponível comercialmente junto à Raintree Nutrition, Inc., de Carson City, Nevada, EUA. De preferência, uma fração de baixo peso molecular de *Phyllanthus niruri* é usada, por exemplo, uma fração de *Phyllanthus niruri* substancialmente isento de espécie molecular que tem um peso molecular maior que cerca de 100.000 daltons. De preferência, tal fração de baixo peso molecular é água passível de extração da planta *Phyllanthus niruri*.

As composições da presente invenção podem incluir uma quantidade cosmeticamente eficaz de um ou mais promotores de tropoelastina, tais como aqueles descritos acima. As composições incluem, de preferência, com base nos ativos, de cerca de 0,1% a cerca de 10% de promotores de tropoelastina, com mais preferência de cerca de 0,5% a cerca de 5% de promotores de tropoelastina, e com a máxima preferência de cerca de 0,5% a cerca de 2% de promotores de tropoelastina.

A razão entre a concentração de inibidor de NFκB e a concentração do promotor de tropoelastina na composição pode ser variada de acordo com a efetividade desejada da composição em acentuar a formação de tropoelastina assim como para outros motivos (por exemplo, estabilidade da composição estética, e similares). Por exemplo, o inibidor de NFκB e o promotor de tropoelastina podem estar presentes em uma concentração em razão de peso (que é determinada pela divisão da concentração em peso do inibidor de NFκB pela concentração em peso do promotor de tropoelastina) de cerca de 0,001 a cerca de 100, de preferência cerca de 0,01 a cerca de 10, com mais preferência cerca de 0,02 a cerca de 2.

#### 25 Composições Tópicas

As composições da presente invenção são aplicadas topicamente à pele e/ou cabelo humanos. Em adição ao inibidor de NFκB e ao promotor de tropoelastina, a composição pode incluir, também, um veículo tópico cosmeticamente aceitável que pode ser de cerca de 50% a cerca de 99,99%, em peso da composição (por exemplo, de cerca de 80% a cerca de 99%, em peso da composição). Em uma modalidade preferencial da invenção, o veículo tópico cosmeticamente aceitável inclui água. O veículo tópico

cosmeticamente aceitável pode incluir um ou mais ingredientes selecionados do grupo consistindo em agentes umectantes, emolientes, óleos, umectantes, e similares. Em uma modalidade, o veículo tópico cosmeticamente aceitável é ou inclui um substrato como um tecido não-tecido ou material pelicular.

As composições podem ser usadas para fabricar uma ampla variedade de tipos de produtos que incluem, porém sem caráter limitativo, loções, cremes, géis, bastões, aspersões, pomadas, sabonetes em barra e líquidos, xampus e condicionadores de cabelo, fixadores de cabelos, pastas, espumas, pós, mousses, cremes de barbear, lenços umedecidos, esparadrapos, hidrogéis, produtos formadores de filme, máscaras faciais e de pele, filmes e maquilagem como bases, e rímel. Esses tipos de produtos podem conter vários tipos de veículos tópicos cosmeticamente aceitáveis, incluindo, mas não se limitando a, soluções, suspensões, emulsões como microemulsões e nanoemulsões, géis, sólidos e lipossomas.

As composições úteis na presente invenção podem ser formuladas como soluções. As soluções incluem tipicamente um solvente orgânico ou aquoso (por exemplo, de cerca de 50% a cerca de 99,99% ou de cerca de 90% a cerca de 99% de um solvente orgânico ou aquoso cosmeticamente adequado). Exemplos de solventes orgânicos adequados incluem propileno glicol, polietileno glicol, polipropileno glicol, glicerol, 1,2,4-butano triol, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexano triol, etanol, e misturas dos mesmos.

Composições úteis na presente invenção podem ser formuladas como uma solução que compreende um emoliente. Tais composições contêm, de preferência, de cerca de 2% a cerca de 50% de um emoliente(s). Para uso na presente invenção, "emolientes" referem-se a materiais usados para a prevenção ou alívio da secura, como pela prevenção da perda transepidérmica de água da pele. Exemplos de emolientes incluem, porém sem caráter limitativo, óleos vegetais, óleos minerais, ésteres graxos, e similares.

Uma loção pode ser produzida a partir de uma solução. As loções contêm tipicamente cerca de 1% a cerca de 20% (por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 10%) de um emoliente(s) e de cerca de 50% a cerca de

90% (por exemplo, de cerca de 60% a cerca de 80%) de água.

Um outro tipo de produto que pode ser formulado a partir de uma solução é um creme. Um creme contém tipicamente de cerca de 5% a cerca de 50% (por exemplo, de cerca de 10% a cerca de 20%) de um emoliente(s) e de cerca de 45% a cerca de 85% (por exemplo, de cerca de 50% a cerca de 75%) de água.

Embora seja preferencial que a composição da presente invenção inclua água, a composição pode ser alternativamente anidra, ou uma pomada que não inclui água, porém solventes de silicone e/ou orgânicos, óleos, lipídios e ceras. Uma pomada pode conter uma base simples de óleos animais ou vegetais ou hidrocarbonetos semissólidos. Uma pomada pode conter de cerca de 2% a cerca de 10% de um emoliente mais cerca de 0,1% a cerca de 2% de um agente(s) espessante.

A composição pode ser formulada como uma emulsão. Se o veículo tópico é uma emulsão, de cerca de 1% a cerca de 10% (por exemplo, de cerca de 2% a cerca de 5%) do veículo tópico contém um emulsificante(s). Os emulsificantes podem ser não-iônicos, aniônicos, ou catiônicos. Exemplos de emulsificadores adequados incluem aqueles tipicamente identificados como aqueles na técnica de cuidados pessoais e formulações cosméticas.

Loções e cremes podem ser formulados como emulsões. Tipicamente tais loções contêm de 0,5% a cerca de 5% de um emulsificante(s). Tais cremes contêm, tipicamente, de cerca de 1% a cerca de 20% (por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 10%) de um emoliente(s); de cerca de 20% a cerca de 80% (por exemplo, de 30% a cerca de 70%) de água; e de cerca de 1% a cerca de 10% (por exemplo, de cerca de 2% a cerca de 5%) de um emulsificante(s).

Preparações para tratamento de pele com emulsão única, como loções e cremes do tipo óleo-em-água e do tipo água-em-óleo são bem conhecidas na técnica de cosméticos, e são úteis na presente invenção. As composições de emulsão multifase, como do tipo água-em-óleo-em-água ou do tipo óleo-em-água-em-óleo, são também úteis na presente invenção. Em

geral, tais emulsões simples ou multifase contêm água, emolientes, e emulsificantes como ingredientes essenciais.

As composições desta invenção podem também ser formuladas como um gel (por exemplo, um gel aquoso, em álcool, álcool/água, ou óleo usando-se um agente(s) gelificante adequado). Os agentes gelificantes adequados para géis aquosos e/ou alcoólicos incluem, mas não se limitam a, 5 gomas naturais, polímeros e copolímeros de ácido acrílico e acrilato, e derivados de celulose (por exemplo, hidróxi metil celulose e hidróxi propil celulose). Os agentes gelificantes adequados para óleos (como óleo mineral) incluem, porém sem caráter limitativo, copolímero de butileno/etileno/estireno 10 hidrogenado e copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Estes géis contêm tipicamente cerca de 0,1% e 5%, em peso, de tais agentes gelificantes.

As composições da presente invenção podem também ser formuladas em uma formulação sólida (por exemplo, bastão com base em cera, 15 composição em barra de sabão, pó, ou um lenço contendo pó).

As composições úteis na presente invenção podem conter, em adição aos componentes supracitados, uma ampla variedade de materiais adicionais solúveis em óleo e/ou materiais solúveis em água usados convencionalmente em composições para uso na pele ou cabelo, nos níveis estabelecidos na técnica. 20

#### Agentes Adicionais Cosmeticamente Ativos

Em uma modalidade, a composição ainda inclui um outro agente cosmeticamente ativo. Para uso na presente invenção, um "agente cosmeticamente ativo" é um composto (por exemplo, um composto sintético ou um 25 composto isolado a partir de uma fonte natural ou extrato natural) que tem um efeito cosmético ou terapêutico sobre a pele ou cabelo, incluindo, mas sem limitar-se a, agentes antiacne, agentes de controle de brilho, agentes antimicrobianos, agentes anti-inflamatórios, agentes antimicóticos, analgésicos externos, filtros solares, fotoprotetores, antioxidantes, agentes queratolíticos, tensoativos, hidratantes, nutrientes, vitaminas, intensificadores de energia, agentes antitranspirantes, adstringentes, desodorantes, agentes fir- 30

madores, agentes anticalosidades, e agentes condicionadores para cabelos e/ou pele.

Em uma modalidade, o agente é selecionado de, mas não se limita a, o grupo consistindo em hidróxi ácidos, peróxido de benzoila, d-  
5 pantenol, metóxi cinamato de octila, dióxido de titânio, salicilato de octila, homossalato, avobenzone, carotenoides, sequestradores de radical livre, "spin traps", aminas (por exemplo, neutrol), retinoides como retinol e palmitato de retinila, ceramidas, ácidos graxos poli-insaturados, ácidos graxos essenciais, enzimas, inibidores de enzimas, minerais, hormônios como estrogênios, esteroides como hidrocortisona, 2-dimetil amino etanol, sais de cobre  
10 como cloreto de cobre, peptídeos contendo cobre como Cu:Gly-His-Lys, coenzima Q10, peptídeos, aminoácidos como prolina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetil-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribose, transportadores de elétron como NADH e FADH<sub>2</sub>, e outros extratos botânicos como aloe vera, matricária, farinha de aveia e derivados, bem como misturas dos mesmos. O agente cosmeticamente ativo estará tipicamente presente na composição da invenção em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 20% em peso da composição, por exemplo, cerca de 0,005% a cerca de 10% como cerca de 0,01% a cerca de 5%.

20 Exemplos de vitaminas incluem, porém sem caráter limitativo, vitamina A, vitamina B, como vitamina B3, vitamina B5, e vitamina B12, vitamina C, vitamina K, e diferentes formas de vitamina E como alfa, beta, gama ou delta tocoferóis ou suas misturas, e derivadas das mesmas.

25 Exemplos de hidroxíácidos incluem, porém sem caráter limitativo, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico e ácido tartárico.

30 Exemplos de antioxidantes incluem, porém sem caráter limitativo, antioxidantes solúveis em água como compostos sulfidríla e seus derivados (por exemplo, metabissulfito de sódio e N-acetil-cisteína), ácido lipoico e ácido di-hidrolipoico, resveratrol, lactoferrina, e ácido ascórbico e derivados de ácido ascórbico (por exemplo, palmitato de ascorbila e polipeptídeo de ascorbila). Os antioxidantes solúveis em óleo adequados para uso nas com-

posições desta invenção incluem, porém sem caráter limitativo, hidroxitolueno butilado, retinoides (por exemplo, retinol e palmitato de retinila), tocoferóis (por exemplo, acetato de tocoferol), tocotrienóis e ubiquinona. Extratos naturais contendo antioxidantes adequados para uso nas composições desta invenção incluem, porém sem caráter limitativo, extratos contendo flavonoides e isoflavonoides e seus derivados (por exemplo, genisteína e diadzeína), extratos contendo resveratrol e similares. Exemplos de extratos naturais incluem semente de uva, chá verde, cortiça de pinho e própolis.

#### Outros Materiais

10 Vários outros materiais podem também estar presentes na composição, conforme conhecido na técnica. Estes incluem umectantes, ajustadores de pH, agentes quelantes (por exemplo, EDTA), fragrâncias e conservantes (por exemplo, parabenos). Os exemplos de tais agentes estão listados nas páginas 2922 a 23, 2926 a 28, e 2892 de ICI Handbook.

15 Corantes solúveis em água ou em álcool podem, também ser adequados para o uso nas composições da presente invenção. Exemplos de corantes adequados para as composições da invenção incluem caramelo, carmim, derivados de fluoresceína, metoxsaleno, trioxsaleno, corantes azo, corantes de antraquinona, azul azulenos, guajazuleno, camuzuleno eritrosina, rosa bengala, floxina, cianosina, dafinina, eosina G, cosina 10B, Ácido Vermelho 51, Corante Vermelho 4, Corante Vermelho 40, Corante Azul 1, e Corante Amarelo 5, e misturas dos mesmos.

20 Quando usados, a quantidade de corante na composição pode variar de cerca de 0,0001 a cerca de 0,1, de preferência 0,0025 a cerca de 0,025, por cento, em peso, com base no peso total da composição.

A composição, formulações e produtos contendo tais composições da presente invenção podem ser preparados com o uso de metodologia bem-conhecida por um elemento de habilidade comum versado na técnica.

#### 30 Métodos de Uso

As composições da presente invenção podem ser topicamente aplicadas na pele de um mamífero que precisa de tratamento para um ou

mais sinais de envelhecimento da pele conforme descrito acima. Em uma modalidade, as composições são aplicadas na pele que necessita de tratamento para linhas e rugas e/ou perda de elasticidade. As composições podem ser aplicadas na pele que precisa de tal tratamento de acordo com um regime de tratamento adequado, por exemplo, a cada mês, cada semana, cada outro dia, todos os dias, duas vezes ao dia, ou similares.

Em certas modalidades, as composições da presente invenção também podem ser úteis para o tratamento de outras necessidades associadas à pele. Por exemplo, as composições da presente invenção podem ser úteis para o tratamento de hiperpigmentação pós-inflamatória, para a redução do tamanho dos poros, para a redução da produção sebácea e para a mitigação de cicatriz. Em certas outras modalidades, as composições da presente invenção podem ser aplicadas simultaneamente com ou sem algumas horas de um esfoliante físico ou mecânico como um tratamento de microdermabrasão, ou com um esfoliante químico ou agente queratolítico como ácido salicílico. Em certas outras modalidades, as composições da presente invenção são aplicadas na mucosa ou em outro tecido como vaginal, oral ou tecido ocular. Em certas outras modalidades, as composições da presente invenção são aplicadas em feridas moderadas ou pós-sítios cirúrgicos para facilitar a cura, para mordidas de insetos, para urtigas ou condições de pele similares ou, em geral, para mitigar coceiras.

De acordo com a invenção, a combinação de um inibidor de NFκB e de um promotor de tropoelastina fornece um auxílio elevado, de preferência, sinérgico na promoção de tropoelastina em relação àquela fornecida ou pelo inibidor de NFκB ou pelo promotor de tropoelastina sozinho. Por exemplo, a combinação pode proporcionar um aumento na promoção de tropoelastina conforme medido pelo Teste do Promotor de Tropoelastina na ordem de pelo menos cerca de 30 a 40%, de preferência pelo menos cerca de 40 a 50%, com mais preferência maior que cerca de 50%, em relação à promoção de tropoelastina fornecida pelo promotor de tropoelastina sozinho.

Acredita-se que aquele versado na técnica poderá, com base na descrição aqui presente, utilizar a presente invenção em sua mais completa

extensão. As seguintes concretizações específicas devem ser construídas como meramente ilustrativas, e não como limitativas do restante da descrição em qualquer maneira que seja. Os exemplos não-limitadores apresentados a seguir ilustram com mais detalhes a invenção.

#### 5 Exemplo 1

O Teste de Inibição de NFκB descrito acima foi realizado em amostras de teste de Bay 11-7082 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA), Tetra-hidrocurcuminoídes CG (Sabinsa Corporation, Piscataway, NJ, EUA), bem como as diversas concentrações de 4-hexilresorcinol. Os resultados são mostrados na tabela 1, em que a Ativação do Gene Repórter NF-κB (Luminescência, L) é relatada para as amostras de teste e uma amostra de controle. A Porcentagem de Inibição de NF-κB também é relatada.

Tabela 1

	Ativação de Gene Repórter NF-κB (Luminescência, L)	Porcentagem de Inibição de NF-κB
Não tratada	1,2 ± 0,3	—
TNFα (100 ng/ml) estimulado, "L <sub>controle</sub> "	108,2 ± 8,5	—
TNFα + 4-Hexilresorcinol (50 ug/ml)	9,3 ± 0,9	91,4%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (10 ug/ml)	29,3 ± 9,2	72,9%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (5 ug/ml)	55,1 ± 1,7	50,9%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (1 ug/ml)	106,1 ± 1,9	1,9%
TNFα + Tetra-hidrocurcuminoídes CG (10 ug/ml)	37,8 ± 2,6	65,1%
Bay 11-7082 (25 um)	11,3 ± 5,6	89,5%

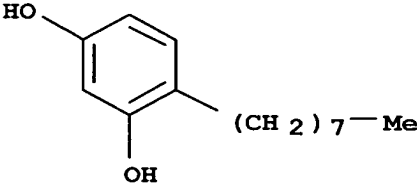
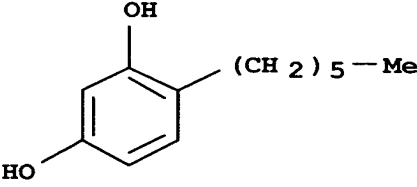
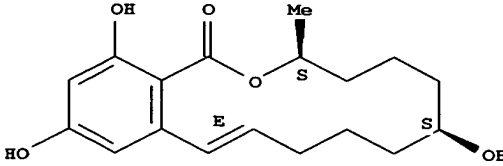
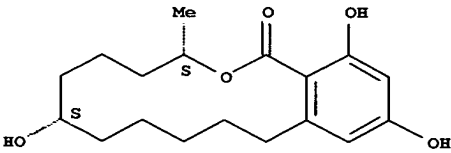
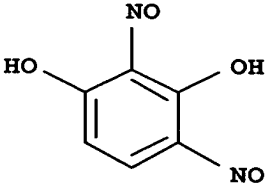
Bay 11-7082 e Tetra-hidrocurcuminoídes CG mostraram forte inibição de NF-κB. Inesperadamente, 4-hexilresorcinol também resultou em uma redução substancial na ativação de NF-κB. Ainda mais inesperadamente, 4-hexilresorcinol mostrou inibição substancial de NF-κB mesmo em baixas concentrações.

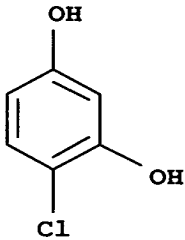
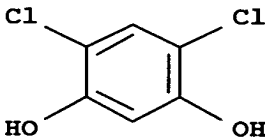
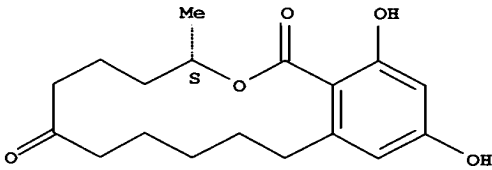
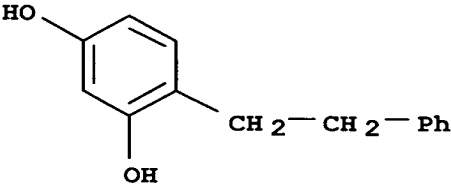
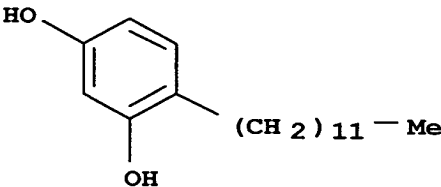
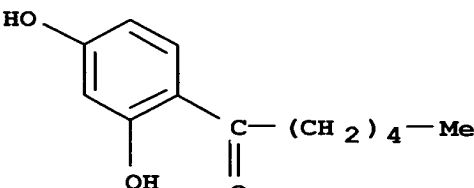
#### Exemplo 2

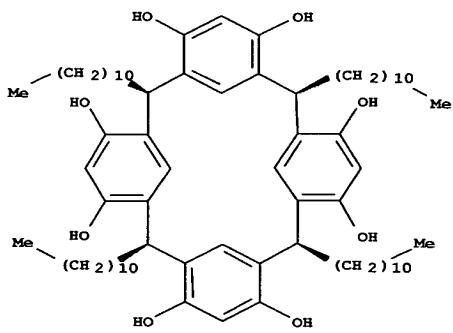
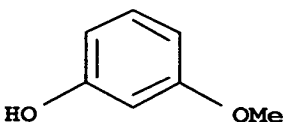
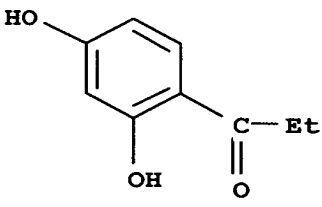
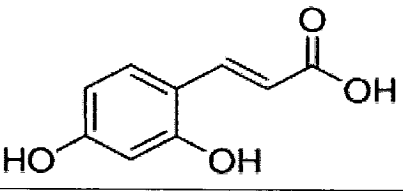
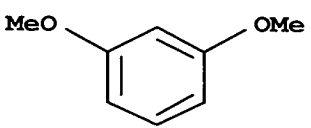
O Teste de Inibição de NFκB descrito acima foi realizado em

uma série de resorcinóis substituídos, cada um tendo uma concentração de 10 ug/ml. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2

	Estrutura	Porcentagem de Inibição de NF-kB
4-Octilresorcinol		99,5%
4-Hexilresorcinol		92,4%
$\beta$ -Zearalenol CASn°71030-11-0		87,1%
$\beta$ -Zearalanol CASn°42422-68-4		76,56%
2,4-Dinitrosorcinol		51,78%

	Estrutura	Porcentagem de Inibição de NF-κB
4-Clororesorcinol		51,63%
2,6-Diclororesorcinol		51,54%
Zearalanona		50,95%
Fenetilresorcinol		31,8%
4-Dodecilresorcinol		20,87%
4-Caproilresorcinol		10,25%

	Estrutura	Porcentagem de Inibição de NF-kB
C-Undecilcalix[4]-resorcinarena		4,87%
3-Metoxifenol		0%
2',4'-Di-hidroxi-propiofenona		-0,7%
Ácido 2,4-di-hidróxi cinâmico		-1,7%
1,3-dimetóxi benzeno		-1,7%

Pode ser visto a partir dos dados da tabela 2 que uma inibição superior de NFkB é fornecida por resorcinóis substituídos contendo apenas substituintes isentos de funcionalidade fenila, resorcinóis substituídos contendo apenas substituintes isentos de funcionalidades cetona e resorcinóis substituídos que compreendem um substituinte que tem de 5 a 11 átomos de carbono.

### Exemplo 3

O Teste do Promotor de Tropoelastina foi realizado nos seguintes compostos: *Tanacetum parthenium* (extrato de matricária isento de partenólido junto à Integrated Botanical Technologies de Ossining, NY, EUA), *Rubus fruticosus* (SymMatrix, de Symrise), células tratadas com várias preparações de *Phyllanthus niruri* (Raintree Nutrition, Inc., Carson City, Nevada, EUA) extraídas subsequentemente com água e fracionadas para incluir apenas espécies com peso molecular menor do que 100.000 daltons e 4-hexilresorcinol (Synovea HR, Sytheon Ltd).

Os compostos foram diluídos em meio de cultura celular (Meio DMEM, Invitrogen, San Diego, CA, EUA) para a concentração de "ativo" indicada na tabela 3 abaixo. Os compostos foram adicionados às células H9C2 transfectadas e foram incubados durante 24 horas. As amostras de teste foram comparadas a um veículo DMSO.

Os resultados são mostrados na tabela 3.

15 Tabela 3

Composto/Extrato	Concentrações Respectivas de Ativos (com base no ativo)	Atividade do Promotor de Tropoelastina	Mudança de porcentagem em relação ao veículo	Razão do Inibidor de NFκB: Promotor de tropoelastina
Controle do Veículo (DMSO)	0,01%	1,36 ± 0,33	-	
4-Hexilresorcinol	0,1 µg/ml	1,2 ± 0,12	-12%	
<i>Tanacetum parthenium</i>	1 µg/ml	1,54 ± 0,25	13,3%	
4-Hexilresorcinol + <i>Tanacetum parthenium</i>	0,1 ug/ml + 1 ug/ml	2,51 ± 0,23*	84,5%	1:10
<i>Tanacetum parthenium</i>	5 µg/ml	2,17 ± 0,18	59,3%	
4-Hexilresorcinol + <i>Tanacetum parthenium</i>	0,1 ug/ml + 5 ug/ml	2,94 ± 0,38*	115,8%	1:50
<i>Phyllanthus niruri</i>	0,1 ug/ml	1,62 ± 0,16	18,9%	
4-Hexilresorcinol + <i>Phyllanthus ni-</i>	0,1 ug/ml + 0,1 ug/ml	2,29 ± 0,20*	67,8%	1:1

Composto/Extrato	Concentrações Respectivas de Ativos (com base no ativo)	Atividade do Promotor de Tropoelastina	Mudança de porcentagem em relação ao veículo	Razão do Inibidor de NFκB: Promotor de tropoelastina
<i>niri</i>				
<i>Rubus fruticosus</i>	0,5 µg/ml	1,33 ± 0,12	30,4%	
4-Hexilresorcinol + <i>Rubus fruticosus</i>	0,1 ug/ml + 0,5 ug/ml	2,42 ± 0,18*	77,3%	1:5

\* = P<0,05 comparado ao composto/extrato sozinho com o uso um teste t de student pareado

Conforme pode ser observado a partir dos dados mostrados na tabela 3, 4-hexilresorcinol e *Tanacetum parthenium* demonstraram alterações de porcentagem na promoção de tropoelastina em relação ao controle do veículo de -12% e 13,3%, respectivamente. Em contraste, a combinação tanto de 4-hexilresorcinol e de *Tanacetum parthenium* demonstrou um aprimoramento de 84% na promoção de tropoelastina em relação ao controle do veículo. Isso foi muito mais do que um mero efeito aditivo no desempenho.

Um efeito sinérgico similar foi observado quando a concentração de *Tanacetum parthenium* foi elevada de 1 ug/ml para 5 ug/ml. *Tanacetum parthenium* em uma concentração mais elevada mostrou uma alteração de porcentagem na promoção de tropoelastina em relação ao controle do veículo de 59,3%, ao passo que a combinação de 4-hexilresorcinol e de *Tanacetum parthenium* atingiu uma alteração de porcentagem na promoção de tropoelastina em relação ao controle do veículo de 115,8%.

De modo similar, 4-hexilresorcinol e *Phyllanthus niruri* mostraram alterações de porcentagem na promoção de tropoelastina em relação ao controle do veículo de -12% e 18,9%, respectivamente. A combinação de 4-hexilresorcinol e *Tanacetum parthenium* atingiu uma alteração de porcentagem sinérgica na promoção de tropoelastina em relação ao controle do veículo de 67,8%.

4-Hexilresorcinol e *Rubus fruticosus* mostraram alterações de porcentagem na promoção de tropoelastina em relação ao controle do veícu-

lo de -12% e 30,4%, respectivamente, ao passo que a combinação de 4-hexilresorcinol e *Rubus fruticosus* atingiu uma alteração de porcentagem na promoção de tropoelastina em relação ao controle do veículo de 77,3%. Isso foi muito mais do que o esperado de um mero efeito de aditivo.

- 5 Testes do Promotor de Tropoelastina adicionais demonstraram o efeito sinérgico de outro inibidor de NF-kB, Tetra-hidrocurcuminoides CG em combinação com *Tanacetum parthenium*. Os resultados são mostrados na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4

	Concentrações Respectivas de Ativos (com base no ativo)	Atividade do Promotor de Tropoelastina	Mudança de porcentagem em relação ao veículo	Razão do Inibidor de NFkB: Promotor de tropoelastina
Controle do Veículo (DMSO)	0,01%	1,00 ± 0,13	-	
Tetra-hidrocurcuminoides CG	10 µg/ml	0,72 ± 0,15	-28,0%	
<i>Tanacetum parthenium</i>	5 µg/ml	1,11 ± 0,23	11,4%	
Tetra-hidrocurcuminoides CG + <i>Tanacetum parthenium</i>	10 ug/ml + 5 ug/ml	1,41 ± 0,20*	41,4%	2:1

- 10 \* = P<0,05 comparado ao composto/extrato sozinho com o uso um teste t de student pareado

- 15 Tetra-hidrocurcumin0ides CG e *Tanacetum parthenium* mostraram alterações de porcentagem na promoção de tropoelastina em relação ao controle do veículo de -28% e 11,4% respectivamente, enquanto que a combinação de Tetra-hidrocurcuminoides CG e *Tanacetum parthenium* atingiu uma alteração de porcentagem em promoção de tropoelastina em relação ao controle de veículo de 41,4%.

- 20 Os dados demonstraram claramente que a combinação de um inibidor de NF-KB e um promotor de tropoelastina produz um aumento surpreendente e sinérgico na atividade de promoção de tropoelastina.

Exemplo 4

Uma composição de acordo com a invenção que usa os ingredientes mostrados na tabela 5 abaixo foi preparada.

Tabela 5

Nome INCI	Nome comercial	Porcentagem
água desionizada	Água purificada	77%
Pentileno glicol	HYDROLITE 5	5%
Hexil resorcinol	SYNOVEA HR	1%
Oleossoma	oleossomas NATRULON OSF	10%
Benzoato de C12-15 alquila	FINSOLV TN	4%
Acriloil dimetil taurato de amônio/Copolímero VP	ARISTOFLEX AVC	2%
Folha/Flor/Caldo do caule de <i>Chrysanthemum Parthenium</i> (matricária)	<i>extrato de Tanacetum parthenium</i>	1%

5 FINSOLV TN está disponível junto à Finetex, Inc. de Elmwood Park, NJ, EUA

HYDROLITE 5 está disponível junto à Symrise de Teterboro, NJ, EUA

SYNOVEA HR está disponível junto à Sytheon de Lincoln Park, NJ, EUA

ARISTOFLEX AVC está disponível junto à Clariant de Frankfurt, Alemanha

10 Oleossomas NATRULON OSF disponíveis junto à Lonza de Allendale, NJ, EUA

A composição foi preparada por meio do seguinte método. A Synovea HR foi pesada e dissolvida em HYDROLITE 5 e água desionizada foi adicionada para formar uma Fase A. As oleossomas e Finsolv TN foram misturadas para formar a Fase B. A Fase B foi adicionada à Fase A muito lentamente sob mistura contínua. A mistura foi continuada durante 15 minutos até uma emulsão uniforme ter sido formada. ARISTOFLEX foi adicionado à emulsão sob mistura contínua em altas velocidades para obter uma formulação espessa, lisa e homogênea.

20 Entende-se que embora a invenção tenha sido descrita em conjunto com a descrição detalhada da mesma, a descrição supracitada preten-

de ilustrar e não limitar o escopo da invenção, que é definido pelo escopo das reivindicações em anexo. Outros aspectos, vantagens e modificações estão contidos nas reivindicações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição que compreende:  
um inibidor de NFκB; e  
um promotor de tropoelastina.
- 5           2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o inibidor de NFκB é selecionado do grupo que consiste em resorcinóis substituídos, (E)-3-(4-metilfenilsulfonil)-2-propenonitrila, tetra-hidrocurcuminoides, e combinações dos mesmos.
- 10           3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o inibidor de NFκB é um resorcinol substituído.
4. Composição, de acordo com a reivindicação 3, em que o resorcinol substituído compreende apenas substituintes livres de funcionalidades fenila.
- 15           5. Composição, de acordo com a reivindicação 3, em que o resorcinol substituído compreende apenas substituintes livres de funcionalidades cetona.
6. Composição, de acordo com a reivindicação 3, em que o resorcinol substituído compreende pelo menos um substituinte que compreende 5 a 11 átomos de carbono.
- 20           7. Composição, de acordo com a reivindicação 3, em que o resorcinol substituído compreende um único substituinte, o dito substituinte compreende 5 a 11 átomos de carbono.
8. Composição, de acordo com a reivindicação 3, em que o resorcinol substituído é selecionado do grupo que consiste em 4-hexilresorcinol e 4-ocilresorcinol.
- 25           9. Composição, de acordo com a reivindicação 3, em que o resorcinol substituído é 4-hexilresorcinol.
10. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o promotor de tropoelastina é selecionado do grupo que consiste em extratos de amora preta, extratos de árvore do fumo, extratos de matricária, extratos de *Phyllanthus niruri*, e combinações dos mesmos.
- 30           11. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o ini-

bidor de NFκB e o promotor de tropoelastina estão presentes em uma concentração, em uma razão em peso, de cerca de 0,001 a cerca de 100.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 1, que compreende, ainda, um veículo tópico cosmeticamente aceitável.

5 13. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o inibidor de NFκB tem um percentual de inibição de NFκB de pelo menos 35% a pelo menos uma concentração de 1 micrograma por mililitro a 100 microgramas por mililitro.

10 14. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o promotor de tropoelastina tem uma atividade de promoção de pelo menos cerca de 1,25 a pelo menos uma concentração de 1,0 micrograma/mililitro a 2,5 microgramas/mililitro.

15 15. Método para tratar um sinal de envelhecimento da pele que compreende aplicar topicamente na pele que necessita deste tratamento uma composição que compreende um inibidor de NFκB e um promotor de tropoelastina.

20 16. Método, de acordo com a reivindicação 15, em que o inibidor de NFκB é selecionado do grupo que consiste em resorcinóis substituídos, (E)-3-(4-metilfenilsulfonil)-2-propenonitrila, tetra-hidrocurcuminoídes, e combinações dos mesmos.

17. Método, de acordo com a reivindicação 15, em que o inibidor de NFκB é um resorcinol substituído.

25 18. Método, de acordo com a reivindicação 17, em que o resorcinol substituído compreende apenas substituintes livres de funcionalidades fenila.

19. Método, de acordo com a reivindicação 17, em que o resorcinol substituído compreende apenas substituintes livres de funcionalidades cetona.

30 20. Método, de acordo com a reivindicação 17, em que o resorcinol substituído compreende pelo menos um substituinte que compreende 5 a 11 átomos de carbono.

21. Método, de acordo com a reivindicação 17, em que o resor-

cinol substituído compreende um único substituinte que compreende 5 a 11 átomos de carbono.

22. Método, de acordo com a reivindicação 17, em que o resorcinol substituído é selecionado do grupo que consiste em 4-hexilresorcinol e 4-ocilresorcinol.

23. Método, de acordo com a reivindicação 17, em que o resorcinol substituído é 4-hexilresorcinol.

24. Método, de acordo com a reivindicação 15, em que o promotor de tropoelastina é selecionado do grupo que consiste em extratos de amora preta, extratos de árvore do fumo, extratos de matricária, extratos de *Phyllanthus niruri*, e combinações dos mesmos.

25. Método, de acordo com a reivindicação 15, em que o inibidor de NFκB e o promotor de tropoelastina estão presentes em uma concentração, em um razão em peso, de cerca de 0,001 a cerca de 100.

26. Método, de acordo com a reivindicação 15, em que a composição compreende, ainda, um veículo tópico cosmeticamente aceitável.

27. Método, de acordo com a reivindicação 15, em que o o inibidor de NFκB tem uma porcentagem de inibição de pelo menos 35% a pelo menos uma concentração de 1 micrograma por mililitro a 100 microgramas por mililitro.

28. Método, de acordo com a reivindicação 15, em que o promotor de tropoelastina tem uma atividade de promoção de tropoelastina de pelo menos cerca de 1,25 quando testado em uma concentração de 1,0 micrograma/mililitro a 2,5 microgramas/mililitro.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UM INIBIDOR DE NFκB E UM PROMOTOR DE TROPOELASTINA"**.

5 A presente invenção refere-se a uma composição que compreende um inibidor de NFκB e um promotor de tropoelastina, e a métodos para tratar sinais de envelhecimento da pele que usam tais composições.