



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

(11) PI 0607979-2 B1

(22) Data do Depósito: 22/03/2006

(45) Data de Concessão: 19/07/2016



(54) Título: PRÓ-VESÍCULA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA PRÓ-VESÍCULA

(51) Int.Cl.: A61K 8/14; A61K 8/55; A61K 8/37; A61Q 19/00

(30) Prioridade Unionista: 19/07/2005 GB 0514714.5, 31/03/2005 IN 0387/MUM/2005

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

(72) Inventor(es): PRASUN BANDYOPADHYAY, PUNAM BANDYOPADHYAY

“PRÓ-VESÍCULA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA PRÓ-VESÍCULA”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um sistema para a liberação
5 aprimorada dos agentes de benefício da pele, em particular, a uma pró-vesícula para a liberação aprimorada dos agentes clareadores da pele ou bloqueadores de raios UV na pele. A presente invenção também se refere a uma composição cosmética que compreende o sistema de liberação da presente invenção.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

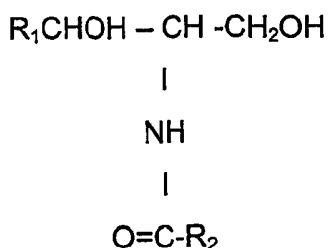
Os lipossomas são conhecidos desde a década de 1960 e
são relatados como sendo utilizados em diversas aplicações. Os
lipossomas são pequenos microencapsulados formados por certas
moléculas tensoativas, em geral, os fosfolipídios, que em meios aquosos
15 organizam-se em uma membrana bicamada definindo uma vesícula fechada microscópica. Os lipossomas são conhecidos por possuírem boa capacidade de penetração através da pele e, portanto, são empregados para liberar os ativos transdermicamente. Eles têm sido explorados em
larga escala no campo da liberação transdérmica e de alvo de drogas e
20 agentes terapêuticos no campo da medicina. Os lipossomas, no passado recente, também foram utilizados em formulações cosméticas, tal como cremes para a pele.

O documento WO 95/35095 (Yissum Research Development
Company of the Hebrew University of Jerusalem) descreve uma
25 composição cosmética ou médica para a aplicação tópica na pele que compreende um fosfolipídio, um álcool alifático inferior de 2 a 4 átomos de carbono e, opcionalmente, um glicol e pelo menos 20% de água. Essa publicação ensina a liberação dos ingredientes ativos que podem possuir

propriedades medicinais ou benefícios cosméticos tal como o anti-envelhecimento, o bronzearamento, entre outros.

O documento US 2002/0012647 (Cannell et al.) descreve uma composição que compreende pelo menos um fosfolipídio orgânico
 5 capaz de formar bicamadas em solução aquosa, pelo menos um tensoativo anfótero presente em uma quantidade superior ao fosfolipídio e pelo menos um tensoativo não iônico presente em uma quantidade superior ao fosfolipídio, em que as quantidades combinadas dos ingredientes essenciais são tais a permitir pelo menos um ingrediente
 10 insolúvel em água selecionado a partir das ceras, polímeros insolúveis em água não neutralizados ou parcialmente neutralizados, resinas e látex a serem incorporados em uma solução aquosa.

O documento US 6.497.888 (Morancas et al.) descreve um processo, composição e kit para limitar a penetração na pele e/ou em outras
 15 fibras queratinosas de pelo menos um agente ativo cosmeticamente e/ou farmaceuticamente. A composição compreende junto com a composição base, uma quantidade eficaz de uma dispersão de vesículas em um meio, as vesículas compreendem, pelo menos uma ceramida de fórmula:



Em que R₁ é selecionado a partir dos grupos alquila C₁-C₃₂
 20 lineares ou ramificados, saturados ou insaturados e R₂ é selecionado a partir dos grupos alquila C₁-C₅₀ lineares ou ramificados, saturados ou insaturados.

Enquanto muitos métodos e composições foram descritos quanto à penetração de benefício na pele e os ativos de cuidados da pele através de

lipossomas, existe uma necessidade de desenvolver métodos e composições melhores e mais eficazes para alcançar estes fins. Portanto, é um objeto da presente invenção fornecer uma composição que fornece à pele a liberação aprimorada dos agentes de benefício da pele. É um outro objeto da presente
5 invenção fornecer uma composição que enquanto fornece liberação aprimorada dos agentes de benefício da pele à pele, é estável em virtude de ser encapsulada no sistema de liberação da composição cosmética.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, é fornecida uma pró-
10 vesícula para a liberação aprimorada dos agentes de benefício da pele através da formação de uma fase vesicular na presença de água em produtos cosméticos de aplicação tópica, em que ditas pró-vesículas compreendem:

- (i) o agente de benefício a ser liberado;
 - (ii) um fosfolipídio;
 - 15 (iii) um mono-, di- ou tri- éster do glicerol;
 - (vi) propil ou butil éster de cadeia linear ou ramificada de ácido graxo C₁₄ a C₁₈; e
 - (v) uma base cosmeticamente aceitável,
- em que dita base cosmeticamente aceitável é um material
20 sólido à temperatura ambiente e à qual ditos componentes (i) a (iv) são depositados.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição cosmética para a liberação aprimorada dos agentes de benefício da pele que compreende a pró-vesícula da presente
25 invenção e a água, tal que a razão em peso da água e da pró-vesícula é de pelo menos 1:1.

Ainda, de acordo com outro aspecto da presente invenção, é fornecido um processo para a preparação de uma pró-vesícula da presente

invenção que compreende as etapas de:

(i) preparo de uma calda de dito agente de benefício da pele, dito fosfolipídio, dito mono-, di- ou tri-éster do glicerol e dito propil ou butil éster de cadeia linear ou ramificada de ácido graxo C₁₄ a C₁₈ e m um
5 solvente não aquoso;

(ii) mistura da dita calda com a base cosmeticamente aceitável para formar uma mistura; e

(iii) separação do solvente não aquoso de dita mistura para formar a pró-vesícula granular.

10 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O primeiro aspecto da presente invenção fornece uma pró-vesícula para a liberação aprimorada dos agentes de benefício da pele através da formação de uma fase vesicular na presença de água em produtos cosméticos de aplicação tópica. Por “pró-vesícula” entende-se
15 um conjunto de lipídios em um sistema de veículo, que em presença de água fornece espontaneamente uma fase vesicular. A pró-vesícula compreende o agente de benefício a ser liberado, um fosfolipídio, um mono-, di- ou tri-éster do glicerol e um propil ou butil éster de cadeia linear ou ramificada de ácido graxo C₁₄ a C₁₈ e uma base cosmeticamente
20 aceitável. O agente de benefício a ser liberado pode ser um agente de benefício hidrofóbico ou hidrofílico, de preferência, um agente clareador da pele, um filtro solar ou um agente protetor dos raios UV. Um exemplo apropriado de um agente clareador da pele que é liberado pela pró-vesícula da presente invenção é a niacinamida e um filtro solar apropriado
25 ou agente de bloqueio dos raios UV é o 2-etilhexil-*p*-metoxicinamato (Parsol™ MCX) ou o butilmetoxidibenzoilmetano (Parsol™ 1789). Estes agentes de benefício d a pele estão presentes em uma quantidade no intervalo de 0,1 a 40% em peso da pró-vesícula.

O FOSFOLIPÍDIO

O fosfolipídio da presente invenção é derivado de uma lecitina, que poderia ser de qualquer fonte, de preferência, de uma lecitina de soja. É preferível que a lecitina compreenda pelo menos 32% de fosfolipídio. O fosfolipídio está, de preferência, presente em uma quantidade no intervalo de 0,5 a 50% em peso da pró-vesícula.

MONO-, DI-, TRI-ÉSTER DO GLICEROL

Outro componente essencial da pró-vesícula da presente invenção é um mono-, di- ou tri-éster do glicerol, de preferência, um monoéster do glicerol. O glicerol é, de preferência, esterificado com um ácido graxo que possui de 14 a 20 átomos de carbono, de maior preferência, de 16 a 18 átomos de carbono, que podem ser saturados ou insaturados. Assim, os ésteres de glicerol preferidos são o monoestearato do glicerol, monooleato do glicerol ou o monopalmitato do glicerol dos quais o monoestearato do glicerol é o de maior preferência. O mono-, di- ou tri-éster do glicerol está presente em uma quantidade no intervalo de 2 a 25% em peso da pró-vesícula.

PROPIL OU BUTIL ÉSTER DO ÁCIDO GRAXO COM C₁₄ A C₁₈

A pró-vesícula da presente invenção compreende um propil ou butil éster de cadeia linear ou ramificada de ácido graxo com C₁₄ a C₁₈, de preferência, um isopropil éster do ácido graxo C₁₄ a C₁₈. Os compostos que são os de maior preferência incluem o miristato de isopropila, o isopropil éster do ácido 12-hidroxiesteárico ou o palmitato de isopropila, dos quais o isopropil éster do ácido 12-hidroxiesteárico é o composto de máxima preferência. O propil ou butil éster do ácido graxo C₁₄ a C₁₈ está, de preferência, presente em uma quantidade no intervalo de 0,5 a 15% em peso da pró-vesícula.

BASE ACEITÁVEL COSMETICAMENTE

A pró-vesícula da presente invenção compreende uma base

cosmeticamente aceitável. Uma base cosmeticamente aceitável é um material sólido (na temperatura ambiente) no qual os outros componentes são depositados. Os exemplos apropriados que são preferidos incluem a glicose, sorbitol, talco ou ácido esteárico. A base cosmeticamente aceitável está presente em uma
5 quantidade no intervalo de 30 a 96% em peso da pró-vesícula.

ESTEROL

A pró-vesícula da presente invenção compreende, opcionalmente, um esterol. Tem sido observado que a inclusão do esterol na pró-vesícula da presente invenção aumenta a estabilidade da pró-
10 vesícula. O esterol pode ser um fitosterol ou um colesterol, de preferência, um colesterol. Quando presente, o esterol está, de preferência, em uma quantidade do intervalo de 0,1 a 8% em peso da pró-vesícula.

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA PRÓ-VEÍCULA

O processo para a preparação da pró-vesícula da presente
15 invenção compreende as etapas de:

(i) preparo de uma calda do agente de benefício da pele, do fosfolípido, do mono-, di- ou tri-éster do glicerol e dito propil ou butil éster de cadeia linear ou ramificada de ácido graxo C₁₄ a C₁₈ em um solvente não aquoso;

(ii) mistura da dita calda com a base cosmeticamente aceitável
20 para formar uma mistura; e

(iii) separação do solvente não aquoso de dita mistura para formar a pró-vesícula granular.

A calda é, de preferência, preparada em uma temperatura superior a 40° C. O solvente não aquoso é, de preferência, um álcool de cadeia
25 linear ou ramificada com um comprimento da cadeia carbônica de 1 a 4, do qual o etanol é o solvente de maior preferência. O solvente não aquoso está presente, de preferência, em uma quantidade no intervalo de 5 a 40%, de maior preferência, de 10 a 30% em peso da calda. O solvente não aquoso é

separado da mistura pela secagem, de preferência, sob vácuo.

COMPOSIÇÃO COSMÉTICA

Uma composição cosmética de acordo com a presente invenção compreende a pró-vesícula da presente invenção e a água tal que a razão em peso de água e da pró-vesícula é de pelo menos 1:1, de preferência, pelo menos 4:1. A composição cosmética pode, opcionalmente, compreender outros agentes de benefício cosméticos, por exemplo, um ou mais emolientes, umectantes ou espessantes. A composição cosmética da presente invenção é preparada pela mistura da pró-vesícula da presente invenção com a água e os outros ingredientes opcionais, se presentes. A pró-vesícula é, de preferência, adicionada à composição no final da mistura, de preferência, em baixo cisalhamento. A temperatura na qual este processo é realizado está, de preferência, no intervalo de 50 a 70° C.

A composição cosmética também pode compreender outros componentes para agirem como um diluente, dispersante ou veículo para outros materiais presentes na composição, de modo a facilitar sua distribuição quando a composição é aplicada na pele.

Estes materiais adicionais, exceto a água, podem incluir os emolientes líquidos e sólidos, solventes, umectantes, espessantes e pós. Os exemplos de cada um destes tipos de materiais adicionais, que podem ser utilizados unicamente ou como misturas, são dados abaixo no presente.

Os emolientes são exemplificados, mas não limitados a, álcool estearílico, monoricinoleato de glicerila, óleo de visom, álcool cetílico, isoestearato de isopropila, ácido esteárico, palmitato de isobutila, estearato de isocetila, álcool oléílico, laurato de isopropila, laurato de hexila, oleato de decila, octadecan-2-ol, álcool isocetílico, álcool eicosanílico, álcool beenílico, palmitato de cetila, óleos de silicone tais como dimetilpolissiloxano, sebacato de di-n-butila, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, estearato de isopropila,

estearato de butila, polietilenoglicol, trietilenoglicol, lanolina, manteiga de cacau, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de oliva, óleo de palmiste, óleo de colza, óleo de semente de cártamo, óleo de primola da noite, óleo de soja, óleo de semente de girassol, óleo de abacate, óleo de semente
 5 de gergelim, óleo de coco, óleo de araquis, óleo de mamona, álcoois de lanolina acetilados, vaselina (*petroleum jelly*), óleo mineral, miristato de butila, ácido isosteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropila, lactato de laurila, lactato de miristila, oleato de decila e miristato de miristila.

Os propelentes são exemplificados por, mas não são limitados a,
 10 propano, butano, isobutano, dimetil éter, dióxido de carbono e óxido nitroso.

Os solventes são exemplificados por, mas não estão limitados a, álcool etílico, isopropanol, acetona, monoetil éter de etileno glicol, monobutil éter de dietileno glicol e monoetil éter de dietileno glicol.

Os pós são exemplificados por, mas não estão limitados a, greda,
 15 talco, terra Fuller, caulim, amido, gomas, sílica coloidal de poliácrito de sódio, esmectitas de tetra-alkil e/ou trialkil aril amônio, silicato de magnésio de alumínio quimicamente modificado, argila de montmorillonita quimicamente modificada, silicato de alumínio hidratado, sílica fumegada, polímero de carboxivinila, celulose de carboximetil de sódio e monoestearato de etileno glicol.

20 Estes materiais adicionais estão, de preferência, presentes de 10 a 99,9%, de preferência, de 50 a 99% em peso da composição cosmética e podem, na ausência de outros adjuntos cosméticos, formar o balanço da composição.

AGENTES DE BENEFÍCIO DA PELE OPCIONAIS

Os ingredientes clareadores da pele podem ser incluídos
 25 vantajosamente na composição para fornecer os efeitos clareadores da pele, outros além daqueles fornecidos através da pró-vesícula da presente invenção. Estes podem incluir a vitamina B6, vitamina C, vitamina A ou seus precursores e misturas. Uma vitamina adicional especialmente

preferida é a vitamina B6. Outros ativos clareadores da pele conhecidos no estado da técnica também podem ser empregados na presente invenção. Os exemplos não limitantes dos ativos clareadores da pele úteis no presente incluem o extrato de aloe, lactato de amônio, ácido azelaico, ácido kójico, ácido láctico, ácido linoléico, fosfato de ascorbil magnésio, ácido 5-octanoil salicílico, derivados do 2,4-resorcinol, derivados do 3,5-resorcinol, ácido salicílico, derivados do 3,4,5-trihidroxibenzil e suas misturas. A composição compreende, de preferência, de cerca de 0,1% a cerca de 10%, de maior preferência, de cerca de 0,1% a cerca de 5% em peso de um ingrediente clareador da pele.

A composição da presente invenção pode incluir uma quantidade eficaz de um filtro solar ou agente bloqueador solar, outro exceto aquele fornecido através da pró-vesícula da presente invenção. Os filtros solares/ bloqueadores solares orgânicos e inorgânicos podem ser empregados de modo apropriado na composição. Os agentes de filtros solares orgânicos apropriados incluem o 2-etilhexil-*p*-metoxicinamato, butilmetoxidibenzoilmetano, 2-hidróxi-4-metoxibenzofenona, ácido octildimetil-*p*-aminobenzóico e as misturas dos mesmos. Uma quantidade segura e eficaz de filtros solares pode ser utilizada nas composições úteis na matéria da presente invenção. A composição compreende, de preferência, de cerca de 0,1% a cerca de 10%, de maior preferência, de cerca de 0,1% a cerca de 5% em peso de um agente de filtro solar.

Os bloqueadores solares são também, de preferência, utilizados na presente invenção. Estes incluem, por exemplo, óxido de zinco, óxido de ferro, sílica, tal como sílica defumada e dióxido de titânio. O dióxido de titânio ultrafino que está em qualquer de suas duas formas, denominadas dióxido de titânio dispersível em água e dióxido de titânio dispersível em óleo, é especialmente apropriado para a presente invenção. O dióxido de titânio dispersível em água é o dióxido de titânio ultrafino, as

partículas dos quais não são revestidas ou elas são revestidas com um material para proporcionar uma propriedade de superfície hidrofílica às partículas. Os exemplos de tais materiais incluem o óxido de alumínio e o silicato de alumínio. O dióxido de titânio dispersível em óleo é o dióxido de titânio ultrafino, as partículas dos quais exibem uma propriedade de superfície hidrofóbica e que, para este propósito, podem ser revestidas com sabões metálicos tais como estearato de alumínio, laurato de alumínio ou estearato de zinco, ou com compostos de organossilicones.

Por “dióxido de titânio ultrafino” entende-se as partículas de dióxido de titânio que possuem um tamanho de partícula média inferior a 100 nm, de preferência, 70 nm ou menos, de maior preferência, de 10 a 40 nm e, de maior preferência, ainda, de 15 a 25 nm.

O dióxido de titânio ultrafino é o agente bloqueador solar inorgânico preferido. A quantidade total de protetor solar que é, de preferência, incorporado na composição de acordo com a presente invenção é de 0,1 a 5% em peso da composição.

INGREDIENTES COSMÉTICOS OPCIONAIS

As composições da presente invenção podem compreender uma ampla gama de outros componentes adicionais. O *CTFA Cosmetic Ingredient Handbook*, 2ª edição, 1992, que é incorporado em sua totalidade como referência no presente, descreve uma ampla variedade de ingredientes farmacêuticos e cosméticos não limitantes geralmente utilizados na indústria de cuidados da pele, que são apropriados para o uso nas composições da presente invenção. Os exemplos incluem: antioxidantes; ligantes; aditivos biológicos; agentes tampão; colorantes; espessantes; polímeros; adstringentes; fragrâncias; umectantes; agentes opacificantes; condicionadores; agentes esfoliantes; reguladores de pH; conservantes; extratos naturais; óleos essenciais; substâncias para as sensações da pele; agentes suavizantes da

pele e agentes de cicatrização da pele.

A presente invenção será agora ilustrada com os exemplos e figuras seguintes não limitantes, em que:

A Figura 1 é uma transmissão por imagem de microscopia eletrônica a 80K de aumento das pró-vesículas presentes no creme preparado como no Exemplo 17; e

A Figura 2 é uma transmissão por imagem de microscopia eletrônica a 80K de aumento da fase vesicular obtida pela adição das pró-vesículas da presente invenção na água.

EXEMPLOS

As vesículas conforme listadas na Tabela 1 foram preparadas de acordo com o procedimento detalhado abaixo. Os Exemplos Comparativos de 1 a 10 estão fora do escopo da presente invenção. Os Exemplos de 11 a 15 estão de acordo com a presente invenção.

Os materiais (lecitina, o agente de benefício niacinamida (1 grama), os ésteres e o estero) listados abaixo em cada exemplo foram colocados em um béquer e misturados com o etanol a uma mistura homogênea. A mistura foi então pulverizada em ácido esteárico após o qual ela foi seca a vácuo por 5 horas para preparar as pró-vesículas. A eficiência de encapsulação de niacinamida foi determinada como segue.

EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO DA NIACINAMIDA

Cada amostra de pró-vesícula foi dispersa em tampão salino de fosfato (PBS de pH 7,4) ao agitar por 15 minutos à temperatura ambiente. O teor de niacinamida total da dispersão (A) foi medido por HPLC. Parte da dispersão foi centrifugada diversas vezes até que todo o material sólido fosse separado. O sobrenadante foi injetado em uma coluna de HPLC para medir o teor de niacinamida não encapsulado (B). A eficiência de encapsulação (EE) foi determinada por $\%EE = (A - B) / A * 100$.

TABELA 1

Exemplo N°	Lecitina de soja (gramas)	Tipo de tensoativo	Tensoativo (gramas)	Thatmat (gramas)	Etanol (gramas)	Ácido esteárico (gramas)	Esterol (gramas)	%EE
1 (Comparativo)	5	-	-	-	3	10	0,5	8
2 (Comparativo)	10	-	-	-	5	15	1,0	15
3 (Comparativo)	5	Span-60	4	-	3	10	0,5	10
4 (Comparativo)	10	Span-60	6	-	5	15	1,0	17
5 (Comparativo)	5	BDHA	0,5	-	3	10	0,5	5
6 (Comparativo)	10	BDHA	2	-	5	15	1,0	12
7 (Comparativo)	5	DHP + CTAB	0,5 + 0,2	-	3	10	0,5	10
8 (Comparativo)	10	DHP + CTAB	2 + 1	-	5	15	1,0	20
9 (Comparativo)	5	GMS	2	-	3	10	0,5	18
10 (Comparativo)	5	-	-	2	3	10	0,5	15
11	5	GMS	2	2	3	10	-	40
12	5	GMS	2	1	3	10	0,5	55
13	10	GMS	8	3	5	15	1,0	60
14	5	GMO	2	1	3	10	0,5	45
15	10	GMO	8	3	5	15	1,0	50

Thatmat: Isopropil éster do ácido 12-hidroxiesteárico

BDHA: Cloreto de benzil dimetil hexadecil amônio

DHP: Fosfato de di-hexadecil

5 GMS: Monoestearato de glicerol

GMO: Monooleato de glicerol

Span-60: Monoestearato de sorbitano (da SD Fine chemicals)

CTAB: Brometo de cetil trimetil amônio

Os dados na Tabela 1 indicam que os exemplos fora do escopo da presente invenção (Exemplos Comparativos de 1 a 10) possuem uma eficiência insatisfatória de encapsulação, no intervalo de 5 a 20%. Entretanto, uma pró-vesícula preparada de acordo com a presente invenção (Exemplo 11) fornece uma eficiência muito elevada de encapsulação de 40% que demonstra um comportamento sinérgico quando comparado às eficiências de encapsulação obtidas quando as pró-vesículas são preparadas com cada um dos ingredientes tomados individualmente (Exemplos Comparativos 9 e 10). A eficiência de encapsulação é ainda aprimorada pela inclusão do ingrediente opcional que é o estero1 (Exemplo 12). Os Exemplos de 13 a 15 são outros exemplos dentro do escopo da presente invenção que demonstram as eficiências muito elevadas de encapsulação.

COMPOSIÇÕES COSMÉTICAS

As composições foram preparadas sem (Exemplo Comparativo 16) e com a pró-vesícula (Exemplo 17) da presente invenção e as composições são resumidas na Tabela 2. A composição da pró-vesícula é dada na Tabela 3 conforme utilizada no Exemplo 17.

TABELA 2

Ingredientes	Exemplo Comparativo 16 (porcentagem em peso)	Exemplo 17 (porcentagem em peso)
Ácido esteárico	10,0	2,0 e balanço de 8% através da pró-vesícula
Glicerina	1,0	1,0
Hidróxido de potássio	0,6	0,6
Conservantes, metil e propil parabeno	0,3	0,3
Outros traços	1,8	1,8
Niacinamida	1,0	Através da pró-vesícula
Parsol™ MCX	0,75	Através da pró-vesícula
Parsol™ 1789	0,4	Através da pró-vesícula
Pró-vesícula	Não incluído	Incluído
Água	Até 100	Até 100

TABELA 3

Ingredientes da pró-vesícula	Porcentagem em peso da composição cosmética
Lecitina	1,2
Thatman	0,2
GMS	1,0
Colesterol	0,2
Ácido esteárico	8,0
Niacinamida	1,0
Parso TM MCX	0,75
Parso TM 1789	0,40
CTAB	0,2
Acetato de tocoferol	0,001
Total	12,951

O experimento celular de difusão Franz foi realizado utilizando um modelo de pele do lombo de porco para comparar a quantidade de niacinamida presente na pele após a aplicação das composições cosméticas do Exemplo 5 Comparativo 16 e do Exemplo 17. O experimento celular de difusão Franz é descrito abaixo.

EXPERIMENTO CELULAR DE DIFUSÃO FRANZ

A pele do lombo de porco foi utilizada como modelo de pele para os estudos. A pele do lombo de porco recentemente disponível foi selecionada e a epiderme foi separada da derme, enquanto o estrato córneo foi mantido intacto. A epiderme foi totalmente lavada com tampão salino de fosfato (PBS de pH 7,4). Ela foi colocada entre um compartimento doador e um receptor. O compartimento receptor foi preenchido com PBS e a temperatura do receptor foi mantida a cerca de 32° C. O Exemplo (cerca de 200 mg) foi aplicado do lado doador da pele. Após 3 horas, a solução receptora foi coletada (W). O lado doador da pele foi lavado 5 vezes com 5 ml de PBS (X). A pele foi picotada em

pequenos pedaços e lavada 4 vezes com 5 ml de PBS (Y) e embebida ao longo da noite em PBS e metanol (Z). As amostras W-Z foram analisadas para o teor de niacinamida por HPLC.

A análise indicou que o teor de niacinamida permeada para o Exemplo Comparativo 16, isto é, a soma dos teores de niacinamida das amostras W e Z, expressas como a porcentagem da quantidade total de niacinamida ($W + X + Y + Z$) foi de 5% enquanto que o Exemplo 17 forneceu um teor de niacinamida de cerca de 20%. A presente invenção fornece, assim, uma composição que fornece à pele, a liberação aprimorada dos agentes de benefício da pele.

A figura de transmissão por microscopia eletrônica (TEM) a 80K de aumento das pró-vesículas presentes no Exemplo 17 é mostrado na Figura 1 indicando claramente a fase vesicular com um diâmetro médio de cerca de 300 nm. A evidência para mostrar que esta fase vesicular também pode ser preparada pela adição das pró-vesículas em água é fornecida na Figura 2 (também por TEM a 80K de aumento).

REIVINDICAÇÕES

1. PRÓ-VESÍCULA, para a liberação aprimorada dos agentes de benefício da pele através da formação de uma fase vesicular na presença de água em produtos cosméticos de aplicação tópica, caracterizada pelo fato de que dita pró-vesícula compreende:
- (i) o agente de benefício a ser liberado;
- (ii) um fosfolipídio, derivado a partir de lecitina, que é lecitina de soja;
- (iii) um mono-, di- ou tri- éster de glicerol que é éster de ácido graxo C₁₆ a C₁₈, saturado ou insaturado de glicerol;
- (vi) um propil ou butil éster de cadeia linear ou ramificada de ácido graxo C₁₄ a C₁₈, que compreende miristato de isopropila, isopropil éster de ácido 12-hidroxiesteárico ou palmitato de isopropila; e
- (v) uma base cosmeticamente aceitável,
- em que dita base cosmeticamente aceitável é escolhida a partir de glicose, sorbitol, talco ou ácido esteárico e à qual os componentes (i) a (iv) são depositados, e
- em que uma pró-vesícula é um conjunto de lipídios em um sistema de veículo, que em presença de água fornece espontaneamente uma fase vesicular, o sistema veículo estando na forma de uma base cosmeticamente aceitável, em que a base cosmeticamente aceitável está presente em uma quantidade no intervalo de 30 a 96% em peso da pró-vesícula.
2. PRÓ-VESÍCULA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o éster do ácido graxo é o monoestearato de glicerol.
3. PRÓ-VESÍCULA, de acordo com uma das reivindicações 1 a 2, caracterizada pelo fato de que dito agente de benefício da pele é um agente clareador da pele, um filtro solar ou um agente bloqueador dos raios UV.
4. PRÓ-VESÍCULA, de acordo com uma das reivindicações 1

a 3, caracterizada pelo fato de que compreende um esterol.

5. PRÓ-VESÍCULA, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o dito esterol é o colesterol.

6. PRÓ-VESÍCULA, de acordo com uma das reivindicações 4 a 5, caracterizada pelo fato de que o dito esterol está presente em uma quantidade no intervalo de 0,1 a 8% em peso da pró-vesícula.

7. PRÓ-VESÍCULA, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o dito fosfolípido está presente em uma quantidade no intervalo de 0,5 a 50% em peso da pró-vesícula.

10 8. PRÓ-VESÍCULA, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o dito mono-, di- ou tri-éster do glicerol está presente em uma quantidade no intervalo de 2 a 25% em peso da pró-vesícula.

9. PRÓ-VESÍCULA, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o dito propil ou butil éster de cadeia linear ou ramificada de ácido graxo C₁₄ a C₁₈ está presente em uma quantidade no intervalo de 0,5 a 15% em peso da pró-vesícula.

10. PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA PRÓ-VESÍCULA, conforme descrita em uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(i) preparo de uma calda de dito agente de benefício da pele, dito fosfolípido, dito mono-, di- ou tri-éster do glicerol e dito propil ou butil éster de cadeia linear ou ramificada de ácido graxo C₁₄ a C₁₈ em um solvente não aquoso;

(ii) mistura da dita calda com a base cosmeticamente aceitável para formar uma mistura; e

(iii) separação do solvente não aquoso de dita mistura para formar pró-vesícula granular.

11. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 10,

caracterizado pelo fato de que o solvente não aquoso é o etanol.

12. PROCESSO, de acordo com as reivindicações 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que o solvente não aquoso em dita calda está presente em uma quantidade no intervalo de 10 a 30% em peso.

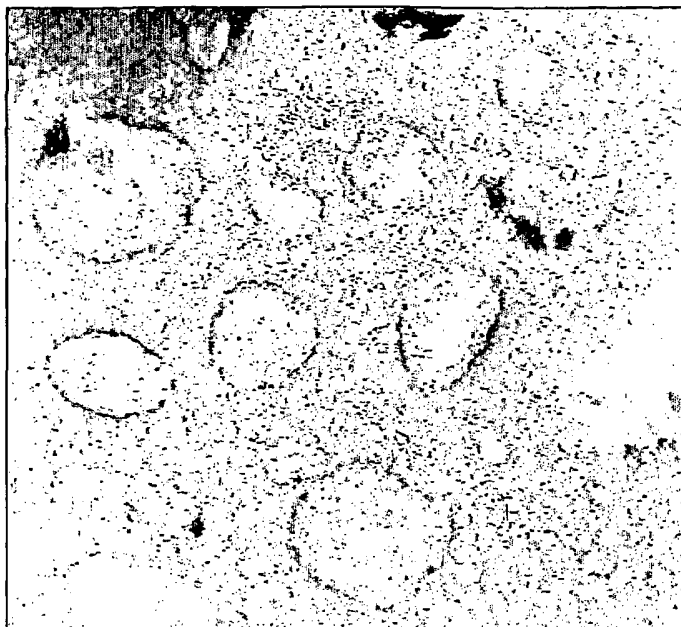


Fig. 1

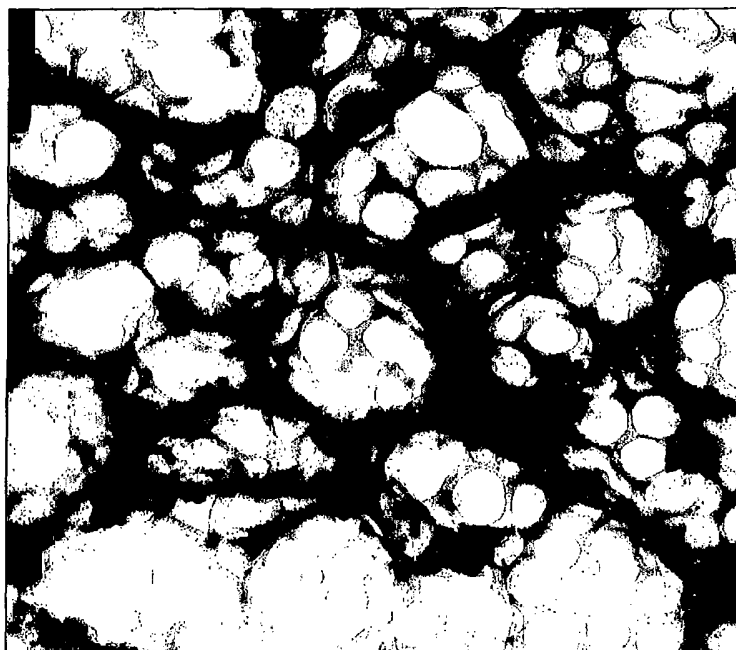


Fig. 2

RESUMO**“PRÓ-VESÍCULA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA PRÓ-VESÍCULA”**

A presente invenção refere-se a pró-vesículas para a liberação
5 aprimorada dos agentes de benefício da pele através da formação de fases
vesiculares na presença de água em produtos cosméticos de aplicação tópica,
em que ditas pró-vesículas compreendem: (i) o agente de benefício a ser
liberado; (ii) um fosfolipídio; (iii) um mono-, di- ou tri-éster do glicerol; (iv) um
propil ou butil éster de cadeia linear ou ramificada de ácido graxo C₁₄ a C₁₈; e
10 (v) uma base cosmeticamente aceitável.