



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

(21) **PI 1003807-8 A2**

(22) Data de Depósito: 01/10/2010
(43) Data da Publicação: 13/02/2013
(RPI 2197)



(51) Int.Cl.:
A61K 8/34
A61K 31/05
A61Q 19/08
A61P 17/00

(54) Título: COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UM RESORCINOL PARA CLAREAMENTO DA PELE E UM AGENTE PARA ESCURECIMENTO DA PELE

(30) Prioridade Unionista: 02/10/2009 US 12/572,650

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

(72) Inventor(es): Menas G. Kizoulis, Michael Southall, Michael Tyerech, Steven Cochran

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UM RESORCINOL PARA CLAREAMENTO DA PELE E UM AGENTE PARA ESCURECIMENTO DA PELE. A presente invenção refere-se a uma composição que compreende um resorcinol para clareamento da pele e um agente para escurecimento da pele. A composição pode ser aplicada topicamente à pele, por exemplo, para tratar os sinais de envelhecimento.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UM RESORCINOL PARA CLAREAMENTO DA PELE E UM AGENTE PARA ESCURECIMENTO DA PELE".**

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a uma composição que compreende um resorcinol para clareamento da pele e um agente para escurecimento da pele. A composição é útil, por exemplo, para aplicação tópica à pele.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Diversos agentes cosméticos são conhecidos para auxiliar a modificar a aparência da pele de uma pessoa. O efeito pode ser direto e imediato. Por exemplo, o agente pode ser um simples refletor ou um pigmento (como os de "maquiagem" ou "base") que é aplicado à superfície da pele fazendo, assim, com que a pele pareça mais agradável ou homogênea. Outro exemplo de agente capaz de fornecer alterações virtualmente imediatas na aparência são os chamados polímeros de tensão. Os polímeros de tensão agem puxando fortemente a pele enquanto eles secam, reduzindo, assim, a aparência de rugas, um sinal comum do envelhecimento.

20 As alterações na aparência podem também ser menos diretos e se desenvolver ao longo do tempo. Por exemplo, filtros solares, através da filtração da luz ultravioleta, podem ajudar indiretamente a alterar a aparência da pele por reduzir a vermelhidão a curto prazo, ou reduzir o desenvolvimento de escurecimento ou bronzeamento que de outro modo se desenvolveria através da interação da pele com a luz ultravioleta.

25 A aplicação de agentes que afetam a aparência da pele através da penetração na pele até alguma profundidade e interação biológica com a pele e outros tecidos é conhecida. Por exemplo, os retinóides podem afetar a aparência da pele por interagir biologicamente com o corpo para acentuar a formação de colágeno e elastina, e também reduzir potencialmente a aparência de rugas na pele.

30 É fato conhecido, ainda, que certos agentes para escurecimento da pele, como di-hidroxiacetona, reagem quimicamente com as proteínas da

pele, fazendo com que a pele fique com um tom mais escuro. Outros agentes para escurecimento da pele, essencialmente, versões sintéticas de MSH (hormônio estimulante de melanina) podem escurecer a pele através de, por exemplo, estimular a produção de melanina, um pigmento escuro encontrado nos melanócitos da pele. Funcionando de maneira contrária, certos agentes clareadores da pele ou branqueadores da pele, como hidroquinona e extratos de soja, podem afetar a aparência da pele por reduzir a produção de tirosinase, uma enzima que é necessária para a pele produzir melanina.

Uma classe particular de compostos conhecida para efeitos de clareamento da pele ou branqueamento da pele são os alquilresorcinóis. Por exemplo, foi relatado que o hexilresorcinol purificado é um agente clareador da pele ou branqueador da pele adequado (vide publicação de pedido de Patente US nº 2008/0305059 para Chaudhuri *et al.*).

Os requerentes observaram, inesperadamente, que a aplicação tópica de resorcinóis para clareamento da pele pode realmente promover a formação destes blocos de construção da pele como elastina e colágeno. Os requerentes também observaram que os resorcinóis para clareamento da pele podem realmente, muito inesperadamente, ser combinados com agentes para *escurecimento* da pele oferecendo, assim, a oportunidade de acen-
tuar a formação de elastina e colágeno sem necessariamente causar o que pode ser um clareamento ou branqueamento indesejável da pele.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção apresenta uma composição que compreende um resorcinol para clareamento da pele e um agente para escurecimento da pele.

De acordo com outro aspecto, a invenção apresenta um método de tratar um sinal de envelhecimento da pele que compreende aplicar topicamente à pele precisando de tal tratamento uma composição que compreende um resorcinol para clareamento da pele e um agente para escurecimento da pele.

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 refere-se a uma porcentagem ou concentração em peso (isto é, % (p/p)). Exceto onde indicado de outro modo, todas as faixas incluem os pontos finais, por exemplo, "de 4 a 9" inclui os pontos finais 4 e 9.

Em certas modalidades, as composições da presente invenção são adequadas para escurecer a pele. Para uso na presente invenção, "escurecimento" é escurecer a aparência da pele ou cabelo humanos, incluindo, mas não se limitando a, escurecimento da pele humana para alcançar um efeito de "bronzeado solar" para cobrir áreas claras da pele (por exemplo, como resultado de uma cicatriz ou doença ou terapia) ou escurecimento da cor natural do cabelo ou restauração de cabelos descoloridos devido ao envelhecimento (por exemplo, cabelo grisalho ou branco) ou agressões externas (por exemplo, exposição excessiva ao sol ou cloro). Embora toda a referência do relatório descritivo seja feita ao escurecimento da pele, acredita-se que outros materiais corporais queratinosos, como o cabelo, podem também ser escurecidos.

Os produtos aqui descritos podem, opcionalmente, estar na forma embalada final. Em uma modalidade, a embalagem é um recipiente como um plástico, metal ou tubo de vidro ou pote contendo a composição. O produto pode, ainda, conter uma embalagem adicional como uma caixa de papelão ou plástica para armazenar o recipiente. Em uma modalidade, o produto compreende uma composição da invenção e contém instruções de

direcionamento do usuário para aplicação da composição à pele ou cabelo para escurecer a pele (por exemplo, para bronzear a pele), igualar a tonalidade da pele (por exemplo, escurecer áreas claras da pele ou tratar ou evitar a hiperpigmentação mosqueada), ou escurecer o cabelo (por exemplo, para
5 escurecer cabelos castanhos claros, loiros, grisalhos ou brancos), ou tratar um ou mais sinais de envelhecimento da pele, conforme descrito abaixo. 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
10 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
15 contato com tecidos (por exemplo, pele ou cabelo) sem toxicidade, incompatibilidade, instabilidade, irritação, ou respostas alérgicas indevidas, ou similares.

Para uso na presente invenção, uma "quantidade eficaz para o escurecimento da pele" significa uma quantidade suficiente para induzir um
20 escurecimento da pele ou cabelo humanos. Essa quantidade variará com a área que está sendo tratada, a idade e o tipo de pele ou cabelo do usuário final, a duração e a natureza do tratamento, a composição específica empregada, o veículo utilizado, e fatores similares.

Em certas modalidades, as composições da presente invenção
25 são adequadas para tratar sinais de envelhecimento da pele. Para uso na presente invenção, "sinais de envelhecimento da pele" inclui a presença de linhas e rugas, perda de elasticidade, pele desigual e manchamento. Em uma modalidade particularmente preferencial, o sinal de envelhecimento é a presença de linhas e rugas.

30 Para uso na presente invenção, "tratar sinais de envelhecimento da pele" refere-se à suavizar, reduzir, prevenir, melhorar, ou eliminar a presença ou sinais de envelhecimento da pele descritos acima.

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.

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

15 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.

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

20 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 beleza ou juventude, especificamente quando se refere à aparência do tecido ou pele.

25 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 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

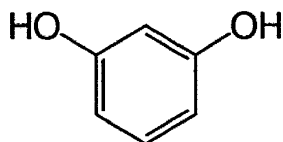
30

particular utilizado e fatores similares.

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

Resorcinol para clareamento da pele

O resorcinol é um composto de di-hidroxifenol (isto é, 1,3-dihidroxibenzeno), que tem a seguinte estrutura:



10 Os resorcinóis para clareamento da pele usados aqui são "resorcinóis substituídos". Para uso na presente invenção, "resorcinol substituído" significa resorcinol que compreende pelo menos um substituinte na posição 2, 4, 5, ou 6. Desta forma, o resorcinol para clareamento da pele pode ter apenas um e até quatro substituintes. As posições 1 e 3 do resorcinol
15 para clareamento da pele compreendem, de preferência, um grupo -OH, conforme mostrado acima; entretanto um ou ambos os grupos -OH podem ser substituídos por um grupo -OR no qual R é um grupo C₁-C₁₂ alquila ou acila.

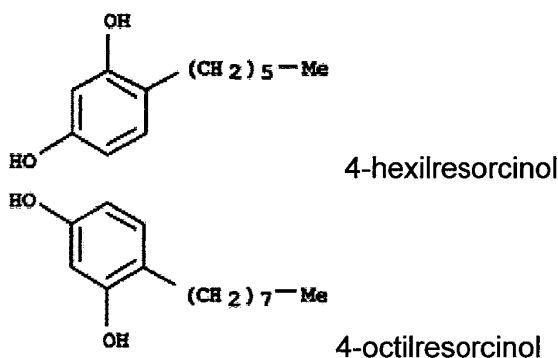
Os resorcinóis para clareamento da pele são apresentados, por
20 exemplo, na patente U.S. n° 4.959.393 (Torihara, *et al.*), patente U.S. n° 6.863.897 (Love *et al.*) e Pedido de Patente Publicado US n° 2008/0305059 (Chaudhuri *et al.*), cujas descrições estão incorporadas aqui por referência.

Em certas modalidades preferenciais, pelo menos um substituinte no resorcinol para clareamento da pele compreende 2 a 18 átomos de
25 carbono, de preferência, 2 a 12 átomos de carbono, com mais preferência, 5 a 10 átomos de carbono, com mais preferência ainda 5 a 9 átomos de carbono, com a máxima preferência 5 a 8 átomos de carbono. Em certas outras modalidades, pelo menos um substituinte compreende um grupo alquila (linear ou ramificado), como um que tem o número de átomos de carbono

descrito acima. De preferência, pelo menos um substituinte compreende um grupo alquila que é insaturado e linear.

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

Resorcinóis para clareamento da pele particularmente adequados incluem 4-hexilresorcinol e 4-octilresorcinol, particularmente 4-hexilresorcinol. As estruturas do 4-hexilresorcinol e 4-octilresorcinol são mostradas abaixo:



o 4-hexilresorcinol está disponível para comercialização como "SYNOVEA HR" obtido junto à Sytheon de Lincoln Park, NJ. O 4-octilresorcinol está disponível comercialmente junto à City Chemical LLC de West Haven, Connecticut, EUA.

O resorcinol para clareamento da pele está presente na composição em uma quantidade segura e eficaz, 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.

Agente para escurecimento da pele

As composições da invenção compreendem um agente para escurecimento da pele. Para uso na presente invenção, "agente para escurecimento da pele" significa uma porção ou molécula orgânica capaz de escurecer a pele quando aplicada topicamente a ela e, em particular, uma porção ou molécula orgânica que é capaz de escurecer a pele sem a pele ser exposta à radiação UV.

Em uma modalidade preferencial, o agente para escurecimento da pele é capaz de fornecer escurecimento suficiente à pele, de modo a fornecer uma alteração negativa no escurecimento em relação a um controle, -
10 % dL, isto é, pelo menos cerca de 5%, de preferência pelo menos cerca de 15%, com mais preferência pelo menos cerca de 30%, quando testado de acordo com o TESTE DE ESCURECIMENTO DA PELE *IN-VIVO* avaliado a 3, 6 e/ou 24 horas. O TESTE DE ESCURECIMENTO DA PELE *IN-VIVO* é executado da seguinte forma. São usados dois seres humanos tendo tipos
15 de pele I a III, de acordo com a classificação de Fitzpatrick, com idade variando de 21 a 50 anos. Para cada indivíduo, é determinada uma localização para cada uma das composições a ser testada e as leituras iniciais do cromômetro X são tomadas neste local usando um cromômetro, como um cromômetro CR-400 disponível junto à Konica Minolta Sensing de Ramsey, NJ.
20 Foi calculada a média dessas leituras para chegar à leitura de referência para cada indivíduo. É preparada uma amostra de teste através da mistura de um agente para escurecimento da pele em um solvente adequado de modo a dissolver ou suspender de forma homogênea o agente para escurecimento da pele. O solvente é, de preferência, água, propileno glicol, ou uma
25 misturas desses materiais, mas se o agente para escurecimento da pele for difícil de dissolver ou distribuir de forma uniforme, até 50% de etanol podem ser usados, como 50% etanol/50% água. Um controle (sem agente para escurecimento da pele, apenas solvente) e a composição de teste são, cada, aplicados separadamente a uma área distinta do antebraço para cada indiví-
30 duos em uma cobertura de 18 mg ao longo de 9 cm² de área de pele e são esfregados. As composições são deixadas secar e após três períodos de tempo, 3 horas, 6 horas, e 24 horas, leituras adicionais no cromômetro são

tomadas. A mudança no clareamento, dL, é calculada como a diferença entre a leitura média após o tratamento e a leitura média da referência. Uma alteração no clareamento será tipicamente negativa (indicando um efeito de escurecimento) para um agente de escurecimento da pele.

- 5 A alteração no clareamento para uma amostra de teste é normalizada àquela do controle. Esta alteração normalizada no clareamento é calculada como:

$$\% \text{ dL} = 100 * (\text{dL}_{\text{amostra de teste}} - \text{dL}_{\text{controle}}) / \text{dL}_{\text{controle}}$$

- 10 Tipicamente, a alteração no clareamento será negativa para a aplicação de um agente para escurecimento da pele. Como tal, de modo a evitar o uso de números negativos, pode-se referir à

$$\text{alteração normalizada no escurecimento} = - \% \text{ dL}$$

- 15 Classes adequadas de agentes para escurecimento da pele incluem agentes para intensificação de melanina, agentes de autobronzeamento, e pigmentos orgânicos. Os agentes para escurecimento da pele preferenciais são os agentes para intensificação de melanina.

- 20 Em uma modalidade, o agente para escurecimento da pele é um agente para intensificação de melanina, por exemplo, um agente adequado para acentuar a síntese de melanina (por exemplo, por acentuar a tirosinase) ou para acentuar o transporte de melanina para os queratinócitos.

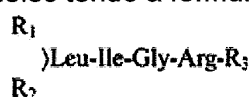
- 25 Agentes para intensificação de melanina adequados podem ser selecionados com base no TESTE *IN-VITRO* DE ESCURECIMENTO DA PELE descrito na publicação de pedido de patente US n° US2008/0249029 intitulada "Methods For Treating Skin Pigmentation," aqui incorporada na íntegra, a título de referência. No TESTE *IN-VITRO* DE ESCURECIMENTO DA PELE, um sistema *in vitro* equivalente epidérmico é usado. O sistema equivalente epidérmico contém melanócitos. Um sistema equivalente epidérmico útil para executar este estudo é o sistema MelanoDerm, disponível comercialmente junto à MatTek (Ashland, MA). Este sistema contém mel-
30 nócitos humanos normais, juntamente com queratinócitos epidérmicos normais derivados de seres humanos, que foram cultivados de modo a formar um modelo em múltiplas camadas e altamente diferenciado da epiderme

humana. Para demonstrar um aumento na pigmentação, os equivalentes são tratados com os compostos de teste, na ausência de luz ultravioleta ou exposição solar, durante três dias e as amostras são coletadas no quarto dia após o início do tratamento. Os equivalentes coletados são, então, coloridos com DOPA (um substrato para tirosinase) e H&E (uma coloração histológica padrão) ou com coloração Fontana-Mason (F&M), outra coloração conhecida dos versados na técnica. Pelo menos três seções por equivalente, três equivalentes por experimento são processados. A coloração F&M é uma técnica de coloração com prata que marca claramente e de forma límpida melaninas que têm alta atividade redutora de nitrato de prata. Seções coradas com F&M podem ser usadas para análise de imagens com o uso do sistema de análise de imagens Optomax, obtido junto à Optomax Inc. (Hollis, N.H) usado em um computador Gateway 2000 PS-100 (Media Cybernetics, Silver Springs, Md.) para capturar imagens. O programa Image Pro Plus versão 4.0 pode ser usado para a análise das imagens. Os parâmetros que são medidos incluem: (1) nível de pigmentação dentro de melanócitos individuais e (2) número de melanócitos pigmentados por campo, para o sistema Optomax, ou (1) a área superficial dos depósitos de prata dentro de melanócitos e (2) os números de melanócitos pigmentados para o sistema Image Pro. Com o uso do sistema Optomax, a área superficial dos depósitos de prata dentro de melanócitos individuais pode ser medida em 60 melanócitos, com o uso de várias seções a partir de equivalentes em triplicada por tratamento. O número de melanócitos por campo pode ser calculado nestas seções. Um "fator de pigmentação" é definido como a área superficial média dos depósitos de prata dentro de um melanócito individual, multiplicado pelo número de melanócitos pigmentados por campo. Um valor de um é atribuído aos controles não tratados, e os valores dos grupos de tratamento são normalizados a seus controles relevantes. Agentes para intensificação de melanina adequados possuem um fator de pigmentação de pelo menos 1,2, de preferência pelo menos cerca de 1,5, e, com a máxima preferência, pelo menos cerca de 2.

Exemplos destes agentes para intensificação de melanina inclu-

em peptídeos e certos extratos naturais, como extratos de ruibarbo, por exemplo os descritos na patente U.S. n° 6.926.886, e os extratos de *Onosis spinosa* (como "Bugrane-P" um extrato disponível comercialmente junto à Silab de Cedex, França).

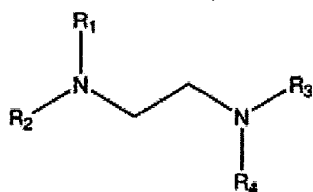
- 5 Exemplos de peptídeos para escurecimento da pele adequados são descritos, por exemplo, nas patentes U.S. n°s 7.214.655; 6.797.697; e 7,025,951. Exemplos adequados de peptídeos para escurecimento da pele incluem aqueles tendo a fórmula:



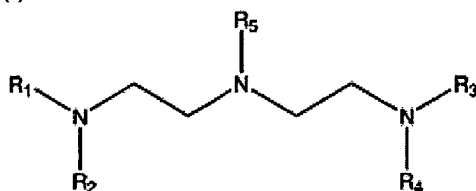
- 10 em que cada R_1 e R_2 são, independentemente, H, C_{1-12} alquila, C_{7-10} fenilalquila, ou $C(=O)E_1$, sendo que E_1 é C_{1-20} alquila, C_{3-20} alquenila, C_{3-20} alquinila, fenila, 3,4-di-hidroxifenilalquila, naftila ou C_{7-10} fenilalquila; desde que quando ou R_1 ou R_2 é $C(=O)E_1$, o outro deve ser H; e R_3 é OH, NH_2 , C_{1-12} alcóxi, C_{7-10} fenilalcóxi, C_{11-20} naftilalcóxi, C_{1-12} alquilamino, C_{7-10} fenilalqui-
15 lamino, ou C_{11-20} naftilalquilamino, e sais cosmeticamente aceitáveis dos mesmos.

Outro peptídeo adequado é Palmitoil-Val--Gly--Val--Ala--Pro--Gly— NH_2 .

- Os agentes para intensificação de melanina adicionais particu-
20 larmente adequados para uso na presente invenção são compostos de amina da fórmula I ou fórmula II, mostrados abaixo:



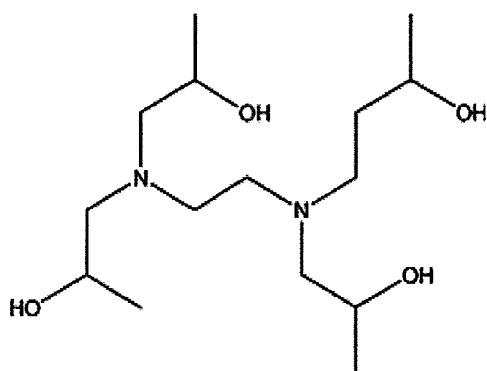
(I)



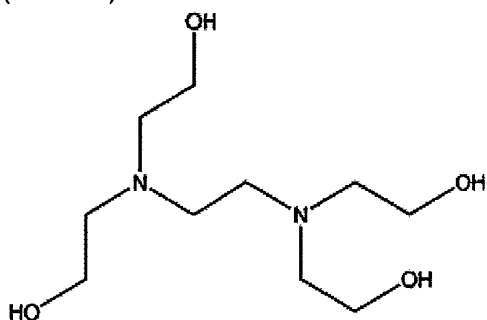
(II)

sendo que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , e R_5 são independentemente selecio-

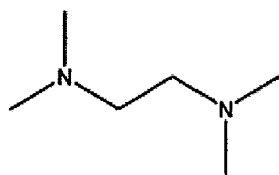
nados do grupo formado por hidrogênio, C₁-C₆ alquila, e C₁-C₆ hidroxialquila; ou um sal cosmeticamente aceitável dos mesmos. Exemplos de compostos de amina preferenciais da fórmula I incluem, mas não se limitam a, N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxipropil)etilenodiamina (THPED), N, N, N', N'-tetrakis (2-hidroxietil)etilenodiamina (THEED), e N, N, N', N'-tetrametiletilenodiamina (TEMED), cujas estruturas são demonstradas abaixo, enantiômeros dos mesmos, diastereoisômeros dos mesmos, ou sais cosmeticamente aceitáveis dos mesmos.



(THPED)



(THEED)

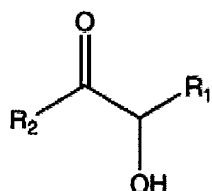


(TEMED)

A síntese de N,N,N',N'-tetrakis (2-hidroxipropil)etilenodiamina a partir da reação de etilenodiamina com óxido de propileno é descrita na patente U.S. nº 2.697.118.

Em uma modalidade, o agente para escurecimento da pele é um agente de autobronzeamento. Por agente de autobronzeamento, entende-se um agente químico capaz de produzir ou induzir o processo de bronzeamento artificial da pele pela formação de pigmentos castanhos na pele através de uma reação entre uma cetose ou outros grupos funcionais adequados presentes no agente de autobronzeamento e aminas/aminoácidos presentes na pele, por exemplo, através da reação de Maillard relatada em Bobin, *et al.*, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 35:265-72 (1984) ou da reação de Michael.

Em particular, o agente de autobronzeamento pode ser uma α -hidróxi cetona ou aldeído com a seguinte fórmula:



sendo que R_1 é H, CH_2OH , CHOHCH_2OH , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{=O})$, $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{=O})$, $\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}(\text{=O})$, ou $\text{CH}(\text{NH-fenil})\text{CH}(\text{=O})$; e R_2 é H ou CH_2OH . Exemplos desses compostos incluem 1,3-di-hidroxiacetona (isto é, di-hidroxiacetona, DHA) e 1,3,4-tri-hidroxi-2-butanona (isto é, eritrose). Em uma modalidade preferencial, o agente de autobronzeamento é 1,3-di-hidroxiacetona. Em outra modalidade, o agente de autobronzeamento é lawsona.

Além disso, para acentuar o efeito do agente de autobronzeamento, as composições da presente invenção podem incluir um ou mais ingredientes para intensificação do escurecimento, para ajudar o agente de autobronzeamento a desenvolver um efeito de escurecimento mais rapidamente ou mais intensamente. Como tal, a composição pode incluir, por exemplo, amino-açúcares como glicosamina, N-acetil glicosamina, manosamina, N-acetil manosamina, galactosamina, N-acetil galactosamina; ou vários extratos naturais. Os extratos naturais adequados incluem extrato de noqueira (por exemplo, uma mistura de água e semente de *Juglans regia* que tem um conteúdo de matéria seca de 27% a 33%, disponível comercialmente junto à Gattefosse de Saint-Priest, França e vendido sob o nome

"Gatuline Age Defense"), extrato de artemísia (por exemplo, uma mistura de extrato de artemísia e extrato de algas verdes *Ulvaceae*, disponível para comercialização como "Triple A Complex," da Barnet Products Corporation de Englewood Cliffs, New Jersey, EUA), e certos extratos de semente de soja pré-germinada (por exemplo, "Phylderm Vegetal C," disponível comercialmente junto à Gattefosse de Saint-Priest, França). A quantidade de um ou mais ingredientes para intensificação de escurecimento nas composições da invenção, caso incluídos, pode variar a partir de, em uma base individual ou em combinação com os outros, 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 0,5% a cerca de 2% em peso da composição.

Em uma modalidade, o agente para escurecimento da pele é um pigmento orgânico. Pigmentos orgânicos preferenciais possuem 70% ou mais (de preferência 80% ou mais, com mais preferência 90% ou mais) de seu peso molecular coletivamente derivado a partir de átomos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, ou fósforo. Os pigmentos inorgânicos não são aceitáveis como agentes para escurecimento da pele, já que estes pigmentos, apesar de frequentemente fornecerem absorção de luz visível através de porções selecionadas do espectro visível, tipicamente ficam sobre a pele e melhoram a intensidade da luz refletida ou espalhada para o observador. Desta forma, os pigmentos inorgânicos frequentemente não escurecem a pele ou mascaram os efeitos de clareamento da pele de uma forma esteticamente desejável. Exemplos destes pigmentos inorgânicos de "superfície" que podem, em certas modalidades, ser desejavelmente excluídos dos agentes para escurecimento da pele incluem os pigmentos inorgânicos, particularmente pigmentos inorgânicos cristalinos (sólidos), como os empregados tipicamente em maquiagem e bases, por exemplo, mica, óxido de titânio, óxido de zinco; outros óxidos, silicatos, ou aluminossilicatos de porções como titânio, zinco, cobre, ferro, cromo, tungstênio e outros metais de transição; assim como misturas ou blends dos mesmos, incluindo pigmentos do tipo "lake" e pigmentos inorgânicos revestidos com tratamentos de superfície orgânicos ou revestidos com outras porções inorgânicas para modificar as

propriedades táteis ou de suspensão ou dispersibilidade do pigmento. Em certas modalidades, as composições da presente invenção são essencialmente isentas de pigmentos inorgânicos (particularmente, pigmentos inorgânicos que possuem um tamanho de partícula de mais de cerca de 0,1 micron na composição). Para uso na presente invenção, "essencialmente isento de pigmentos inorgânicos" significa contendo menos que cerca de 1%, de preferência menos que cerca de 0,5%, com mais preferência menos que cerca de 0,1%, em peso, de pigmentos inorgânicos.

Os pigmentos orgânicos adequados incluem polímeros, como melanina ou melanina sintética, assim como extratos que contêm pigmentos escuros em concentrações adequadas para escurecer a pele. O termo "extrato" significa uma mistura de compostos isolados a partir de uma fonte natural (por exemplo, uma planta, alga e similares). Exemplos de extratos naturais adequados incluem, mas não se limitam a, extrato de *Coleus forskoli*, extratos de fontes naturais contendo pigmentos orgânicos (por exemplo, pigmentos castanhos de plantas do gênero *Hedychium* ou do gênero *Bearberry* ou pigmentos amarelos, laranjas e vermelhos de plantas contendo carotenoides ou cantaxantinas); ou carotenoides ou cantaxantinas.

Exemplos de derivados sintéticos de melanina adequados são descritos nas patentes U.S. n° 5.618.519, 5.384.116, e 5.227.459, assim como na publicação de pedido de Patente US n° 2009/0087395. Exemplos de agentes para intensificação de melanina solúveis disponíveis comercialmente incluem Melasyn-100®, disponível junto à San-mar Laboratories, Inc. (Elmsford, NY, EUA) e MelanZe®, disponível junto à Zylepsis (Ashford, Kent, Reino Unido).

Em outra modalidade, o agente para escurecimento da pele é um glicerofosfolipídio que tem uma única porção de ácido graxo, como lisofosfatidil colina.

O agente para escurecimento da pele está presente na composição em uma quantidade segura e eficaz. Por exemplo, a quantidade de agente para escurecimento da pele nas composições da invenção pode variar de, em uma base individual ou em combinação com os outros, 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%, e, com mais preferência ainda, de cerca de 0,5% a cerca de 2%, em peso da composição.

A razão entre a concentração de agente para escurecimento da pele e a concentração de resorcinol para clareamento da pele pode ser alterada de acordo com a eficácia desejada da composição no tratamento de sinais de envelhecimento e, opcionalmente, escurecimento da pele. Por exemplo, o agente para escurecimento da pele e o resorcinol para clareamento da pele podem estar presentes em uma razão de concentração, em peso, (que é determinada mediante a divisão da concentração, em peso, do agente para escurecimento da pele pela concentração, em peso, do resorcinol para clareamento da pele) de pelo menos cerca de 0,1, de preferência pelo menos cerca de 0,25, com mais preferência de cerca de 0,25 a cerca de 10, como de cerca de 0,5 a cerca de 5, de cerca de 0,75 a cerca de 5, e ainda mais particularmente de cerca de 1,25 a cerca de 5.

Composições Tópicas

As composições da presente invenção são aplicadas topicamente sobre a pele ou cabelo humanos. Além do resorcinol para clareamento da pele e do agente para escurecimento da pele e dos ingredientes para intensificação de escurecimento opcionais, a composição podem incluir, também, um veículo tópico cosmeticamente aceitável que pode compor 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.

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. Os seguintes são exemplos não limitadores de tais veículos. Outros veículos podem ser formulados por aqueles versados na técnica.

5 As composições úteis na presente invenção podem ser formulados 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-butanotriol, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, 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).

15 Para uso na presente invenção, "emolientes" referem-se a materiais usados para a prevenção ou alívio da secura, como pela prevenção da perda transepidermica de água da pele. Exemplos de emolientes incluem, mas não se limitam a, aqueles apresentados no *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, editores Pepe, Wenninger e McEwen, pp. 2930-36 (The

20 Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc., Washington, D.C., 9ª edição, 2002) (deste ponto em diante no presente documento "Manual ICI"). Exemplos de emolientes particularmente aceitáveis incluem 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(uns) 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(uns) 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(uns) agente(s) espessante(s). Exemplos de agentes espessantes incluem, mas não se limitam a, aqueles apresentados no Manual ICI páginas 2979-84.

10 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(uns) emulsificante(s). Os emulsificantes podem ser não iônicos, aniônicos, ou catiônicos. Exemplos de emulsificantes incluem, porém sem caráter limitativo, aqueles
15 apresentados no Manual ICI páginas 2962 a 71.

Loções e cremes podem ser formulados como emulsões. Tipicamente tais loções contêm de 0,5% a cerca de 5% de um emulsificante(s). Estes 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 20% a cerca de 80% (por exemplo, a partir 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(uns) 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-conhecidos na técnica de cosméticos, e são úteis na presente invenção. As
25 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.

30 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(uns) agente(s) gelificante adequado). Os agentes gelificantes

adequados para géis aquosos e/ou alcoólicos incluem, mas não se limitam a, gomas naturais, polímeros e copolímeros de ácido acrílico e acrilato, e derivados de celulose (por exemplo, hidroximetilcelulose e hidroxipropil celulose). Os agentes gelificantes adequados para óleos (como óleo mineral) incluem, porém sem caráter limitativo, copolímero de butileno/etileno/estireno 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, 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.

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 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 firmadores, 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 benzoíla, d-pantenol, metoóci cinimato de octila, salicilato de octila, homossalato, avo-

benzona, carotenoides, retinoides como retinol e palmitato de retinila, ceramidas, ácidos graxos poli-insaturados, ácidos graxos essenciais, enzimas, inibidor de enzima, minerais, hormônios como estrogênios, esteroides como hidro cortisona, 2-dimetilamino etanol, sais de cobre como cloreto de cobre, peptídeos contendo cobre como Cu:Gly-His-Lys, coenzima Q10, peptídeos, aminoácidos como prolina, vitaminas, ácido lactobiônico, acetil-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribose, transportadores de elétron como NADH e FADH₂, e outros extratos botânicos como aloe vera, matricária, farinha de aveia e derivados e misturas dos mesmos. O agente cosmeticamente ativo
10 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%.

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.
15

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

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 lipóico 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 composições 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
20
25
30 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 in-

cluem semente de uva, chá verde, cortiça de pinho e própolis.

Outros Materiais

Vários outros materiais podem também estar presentes na composição, como conhecido na técnica. Estes incluem umectantes, ajustadores de pH, agentes quelantes (por exemplo, EDTA), fragrâncias, corantes, e conservantes (por exemplo, parabenos).

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

Métodos de Uso

As composições da presente invenção podem ser aplicadas topicamente à pele de mamíferos, tal como pele que está precisando de tratamento para um ou mais sinais de envelhecimento da pele, conforme descrito acima. Em uma modalidade, as composições são aplicadas à pele que precisa de tratamento para linhas e rugas e/ou perda de elasticidade. As composições da presente invenção podem, também, ser aplicadas à pele que precisa de um aumento na pigmentação. As composições podem ser aplicadas à pele que precisa de tal tratamento, de acordo com um regime de tratamento adequado, por exemplo, todo mês, toda semana, em, dias alternados, todos os dias, duas vezes ao dia, ou similares.

Os seguintes exemplos não limitadores ilustram adicionalmente a invenção.

Exemplo 1: preparação do exemplo da invenção, Ex. 1

A seguinte base para escurecimento da pele, composição A, foi preparada:

Nome comercial	Ingrediente	%, em peso
Fase A		
	Água	77,55
Ultrez 10	Carbômero	0,75
Versene NA	EDTA dissódico	0,2
Fase B		
Brij 72	Steareth-2	0,75
Brij 721	Steareth-21	1,50

Nome comercial	Ingrediente	%, em peso
Finsolv TN	Benzoato de C12-15 alquila	2,00
Fluido Dow Corning Q7 9120	Dimeticona	5,000
Fase C		
Penonip XB	Conservante	1,00
Neutrol TE	Tetraidróxipropil etilenodia- mina	1,25
Fase D		
	Água	8,5
Neutrol TE	Tetraidróxi propil etileno di- amina	1,25
Ácido cítrico	Ácido cítrico	0,25
TOTAL		100,00

A composição A foi misturada com os seguintes ingredientes adicionais para produzir uma composição de acordo com a invenção:

Nome comercial	Ingrediente	%, em peso
Composição A		70,0
Transcutol CG		5,00
Ácido cítrico, 1%	Ácido cítrico	0,01
VERSENE NA	EDTA dissódico	0,01
Synovea HR	4-hexilresorcinol	1,00
Butileno glicol	Butileno glicol	20,0
Água	Água	3,98
TOTAL		100,0

Esta composição compreendeu um agente para escurecimento da pele, especificamente tetra-hidroxipropil etilenodiamina, e um resorcinol para clareamento da pele, especificamente, 4-hexilresorcinol. A razão entre a concentração, em peso, de agente para escurecimento da pele e de resorcinol para clareamento da pele na composição foi de $(0,7 \times 2,5\%)/1,0\% = 1,75$.

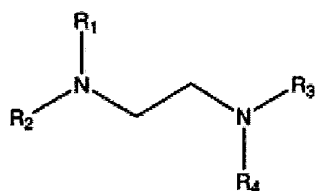
A composição foi colocada à temperatura ambiente assim como em temperatura elevada (50 °C) durante 7 dias. Nenhuma instabilidade de fase foi observada.

Entende-se que embora a invenção tenha sido descrita em conjunto com a descrição detalhada da mesma, a descrição supracitada pretende ilustrar e não limitar o escopo da invenção, que é definido pelo escopo das reivindicações em anexo. Outros aspectos, vantagens e modificações

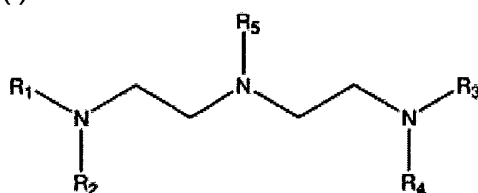
5 estão contidas nas reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição que compreende:
um resorcinol para clareamento da pele; e
e um agente para escurecimento da pele
- 5 2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o resorcinol para clareamento da pele compreende pelo menos uma substituição que compreende um grupo alquila linear ou ramificado tendo de 2 a 18 átomos de carbono.
3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o resorcinol para clareamento da pele é o 4-hexilresorcinol.
- 10 4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o agente para escurecimento da pele é um composto de amina da fórmula I ou fórmula II:



(I)



(II)

- em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , e R_5 são independentemente selecionados do grupo formado por hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, e C_1 - C_6 hidroxialquila; ou um sal cosmeticamente aceitável dos mesmos.
- 15

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o agente para escurecimento da pele é selecionado do grupo que consiste em N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxipropil)etilenodiamina, N, N, N', N'-tetrakis (2-hidroxietil)etilenodiamina, N, N, N', N'-tetrametiletilenodiamina, enantiômeros dos mesmos, diastereoisômeros dos mesmos, e sais cosmeticamente aceitáveis dos mesmos.
- 20

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o a-

gente para escurecimento da pele é um agente de autobronzeamento.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o agente para escurecimento da pele é um agente de autobronzeamento selecionado do grupo que consiste em 1,3-di-hidroxiacetona, 1,3,4-tri-hidróxi-2-butanona, e misturas dos mesmos.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o agente para escurecimento da pele é um agente para intensificação de melanina.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 8, em que o agente para intensificação de melanina é um extrato de *Onosis spinosa*.

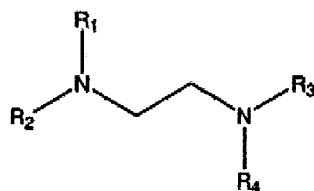
10. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o agente para escurecimento da pele e o resorcinol para clareamento da pele estão presentes em uma razão entre as concentrações, em peso, de pelo menos cerca de 0,1.

11. Método para tratamento de um sinal de envelhecimento que compreende aplicar topicamente à pele precisando do dito tratamento uma composição que compreende um agente para clareamento da pele e um agente para escurecimento da pele.

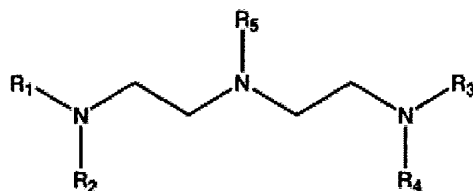
12. Método, de acordo com a reivindicação 11, em que o resorcinol para clareamento da pele compreende pelo menos uma substituição que compreende um grupo alquila linear ou ramificado tendo de 2 a 18 átomos de carbono.

13. Método, de acordo com a reivindicação 11, em que o resorcinol para clareamento da pele é o 4-hexilresorcinol.

14. Método, de acordo com a reivindicação 11, em que o agente para escurecimento da pele é um composto de amina da fórmula I ou fórmula II:



(I)



(II)

em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , e R_5 são independentemente selecionados do grupo formado por hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, e C_1 - C_6 hidroxialquila; ou um sal cosmeticamente aceitável dos mesmos.

15 15. Método, de acordo com a reivindicação 11, em que o agente para escurecimento da pele é selecionado do grupo que consiste em N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxipropil)etilenodiamina, N, N, N', N'-tetrakis (2-hidroxietil)etilenodiamina, N, N, N', N'-tetrametiletilenodiamina, enantiômeros dos mesmos, diastereoisômeros dos mesmos, e sais cosmeticamente aceitáveis dos mesmos.

10 16. Método, de acordo com a reivindicação 11, em que o agente para escurecimento da pele é um agente de autobronzeamento.

15 17. Método, de acordo com a reivindicação 11, em que o agente para escurecimento da pele é um agente de autobronzeamento selecionado do grupo que consiste em 1,3-di-hidroxiacetona, 1,3,4-tri-hidróxi-2-butanona, e misturas dos mesmos.

18. Método, de acordo com a reivindicação 11, em que o agente para escurecimento da pele é um agente para intensificação de melanina.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, em que o agente para intensificação de melanina é um extrato de *Onosis spinosa*.

20 20. Método, de acordo com a reivindicação 11, em que o agente para escurecimento da pele e o resorcinol para clareamento da pele estão presentes em uma razão entre as concentrações, em peso, de pelo menos cerca de 0,1.

25 21. Método, de acordo com a reivindicação 11, em que o sinal de envelhecimento é selecionado do grupo que consiste na presença de linhas e rugas, perda de elasticidade, pele desigual, e manchamento.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UM RESORCINOL PARA CLAREAMENTO DA PELE E UM AGENTE PARA ESCURECIMENTO DA PELE"**.

- 5 A presente invenção refere-se a uma composição que compreende um resorcinol para clareamento da pele e um agente para escurecimento da pele. A composição pode ser aplicada topicamente à pele, por exemplo, para tratar os sinais de envelhecimento.