



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

(11) PI 0116293-4 B1

(22) Data do Depósito: 14/12/2001

(45) Data de Concessão: 12/07/2016



(54) Título: COMPOSIÇÃO TÓPICA PARA PREVENIR, MELHORAR OU TRATAR A HIPERPIGMENTAÇÃO DA PELE

(51) Int.Cl.: A61K 6/00; A61K 7/00; A61K 7/42; A61K 31/74

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2000 US 09/741383

(73) Titular(es): AVON PRODUCTS, INC.

(72) Inventor(es): DMITRI PTCHELINTSEV, CHRISTOS D. KYROU, HARISH MAHALINGAM

“COMPOSIÇÃO TÓPICA PARA PREVENIR, MELHORAR OU TRATAR A HIPERPIGMENTAÇÃO DA PELE”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

1. CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção diz respeito a composições úteis no tratamento de hiperpigmentação da pele humana. Além disso, a presente invenção diz respeito aos métodos de aplicação das composições na pele para efetuar o tratamento.

2. DESCRIÇÃO DA TÉCNICA ANTERIOR

10 A cor da pele humana é determinada principalmente pelo conteúdo do pigmento melanina na camada da epiderme basal. A melanina é sintetizada pelo processo de melanogênese dentro de melanócitos (células que produzem pigmento). A melanina é depositada nas melanossomas, que são transferidas aos ceratinócitos na camada epidérmica basal. As melanossomas
15 presentes nestes ceratinócitos basais são os determinantes chaves da cor da pele. Os ceratinócitos deixam a camada basal e sofrem diferenciação na formação da camada de topo cornificada da pele. Assim que os ceratinócitos deixam a camada basal, os melanossomas perdem a sua estrutura densa de elétrons característica, e a carga de melanina é levada à superfície da pele
20 pelos ceratinócitos de diferenciação.

 A pele pode se tornar hiperpigmentada quando melanina demasiada se concentra em uma área ou parte da pele devido ao tempo de retenção dos melanossomas na camada basal. A hiperpigmentação pode também ocorrer como um resultado da superexposição ao sol ou outros estímulos
25 inflamatórios. A hiperpigmentação pode tomar a forma de lentigos solares (manchas senis), efélides (sardas), melasma, clasma, e ceratosos pigmentados.

 A técnica anterior apresenta meios para se tratar a hiperpigmentação pela aplicação de agentes clareadores da pele. Os agentes clareadores da pele representativos incluem a hidroquinona e a Vitamina C.

Tais agentes tipicamente clareiam a pele mediante a inibição da expressão de enzimas tirosinases envolvidas na melanogênese.

Seria desejável ter um meio de tratar a hiperpigmentação mediante a aplicação de agentes que reduzem a capacidade das células epidérmicas em reter a melanina. A redução da capacidade de reter a melanina apressaria a transferência dos melanossomas para os ceratinócitos e deixaria partes hiperpigmentadas existentes da pele serem clareadas ou despigmentadas mais rápido do que com os agentes clareadores da pele convencionais, que atuam principalmente para inibir a formação de novas melaninas.

10 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É um objetivo da presente invenção fornecer uma composição e método para o tratamento, prevenção e/ou melhora da hiperpigmentação da pele humana.

É ainda outro objetivo da presente invenção fornecer uma tal composição e método que tenham um ou mais agentes que diminuam o tempo de retenção de melanossomas na camada basal. Isto é obtido mediante a inibição da capacidade das células epidérmicas de reter ou absorver melanina/melanossomas e/ou aumentar a taxa de transporte de ceratinócitos para a superfície da pele.

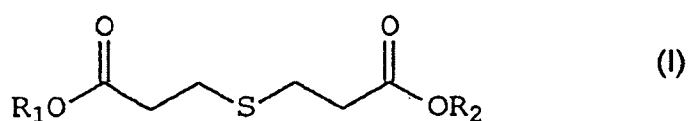
Estes e outros objetivos da presente invenção são alcançados por um método e composição que compreendem (a) um agente de despigmentação em uma quantidade eficaz para impedir, tratar e/ou melhorar a pigmentação em uma área da pele a qual é aplicado, e (b) um veículo cosmética ou farmacêuticamente aceitável. Os agentes de despigmentação adequados incluem ácido 3,3'-tiodipropiônico, ácido tiazolidina-2-carboxílico, Kaempferol-7-glicosídeo, óleo de perila, e clofibrato e análogos de clofibrato e/ou derivados, assim como aqueles apresentados abaixo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece composições de despigmentação

contendo uma quantidade eficaz de um ou mais agentes despigmentadores que, quando aplicados na pele humana, impedem, tratam e/ou melhoram a pigmentação na área ou parte da pele a qual eles são aplicados. As composições são eficazes na redução ou diminuição de áreas ou partes pigmentadas da pele tais como manchas senis, sardas, melasma, cloasma e ceratosos pigmentados. As composições são topicamente aplicadas na pele.

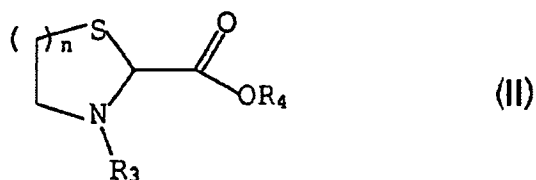
Uma primeira modalidade da presente composição possui um agente despigmentador que corresponde à seguinte fórmula (I):



em que R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo de substituintes consistindo de hidrogênio; alquilas, substituídas ou não substituídas, ramificadas ou lineares; alquenilas, substituídas ou não substituídas, ramificadas ou lineares e tendo até 5 ligações duplas; alquinilas, substituídas ou não substituídas, ramificadas ou lineares e tendo até 5 ligações triplas; arilas, substituídas ou não substituídas; cicloalquilas, substituídas ou não substituídas; e cicloalquenilas, substituídas ou não substituídas.

Preferivelmente, o agente despigmentador de Fórmula I é ácido 3,3'-tiodipropiônico, em que R_1 e R_2 são hidrogênio.

Uma segunda modalidade da presente composição possui um agente despigmentador que corresponde à seguinte fórmula (II):

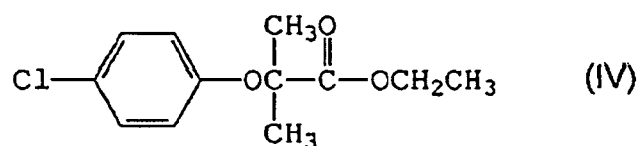


em que R_3 e R_4 são definidos assim como R_1 e R_2 na fórmula (I) acima; além disso, R_3 pode ser um grupo de acila; em que "n" é um número inteiro de 1 a 4, preferivelmente de 1 a 3, e mais preferivelmente de 1 a 2.

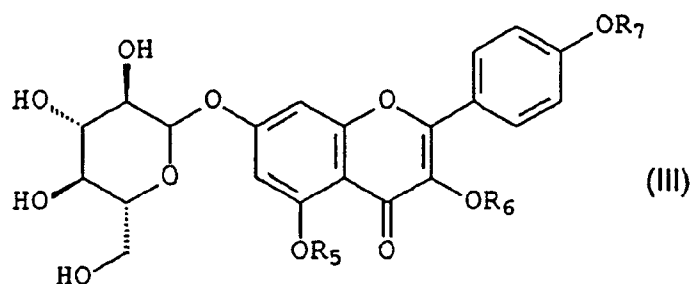
Preferivelmente, a composição de despigmentação de Fórmula II é ácido tiazolidina-2-carboxílico, em que R_3 e R_4 são hidrogênio e $n = 1$.

Em uma terceira modalidade da presente composição, o agente despigmentador é óleo de perila. O óleo de perila é derivado das sementes da hortelã do gênero *Perilla*.

Em uma quarta modalidade da presente composição, o agente despigmentador é clofibrato ou um análogo ou derivado de clofibrato. O clofibrato é 2-(p-clorofenóxi)isobutirato de etila que corresponde à seguinte fórmula (IV):



Uma quinta modalidade da presente composição possui um agente despigmentador que corresponde à seguinte fórmula (III):



em que R_5 , R_6 e R_7 são como definidos para R_1 e R_2 na fórmula (I) acima.

Preferivelmente, o agente despigmentador de Fórmula III é Kaempferol-7-glicosídeo em que R_5 , R_6 e R_7 são hidrogênio. O Kaempferol-7-glicosídeo é suposto de reduzir a pigmentação mediante a inibição da tirosinase, mas pode também reduzir a pigmentação mediante caminhos alternativos.

Em uma sexta modalidade da presente invenção, o agente despigmentador é uma combinação de um ou mais dos agentes despigmentadores acima. Preferivelmente, a combinação inclui agentes despigmentadores que utilizam mecanismos diferentes de ação. Uma combinação preferida inclui Kaempferol-7-glicosídeo e óleo de perila ou clofibrato (ou um análogo ou derivado de clofibrato).

O agente despigmentador está presente na composição em uma

quantidade eficaz para impedir, tratar ou melhorar a pigmentação na área ou parte da pele a qual é aplicado. O agente despigmentador está preferivelmente presente em cerca de 0,0001 por cento em peso (% em peso) a cerca de 98% em peso, mais preferivelmente em cerca de 0,001% em peso a cerca de 30% em peso, e o mais preferível em cerca de 0,05% em peso a cerca de 10% em peso, com base no peso total da composição.

A composição compreende um veículo farmacêutica e/ou cosmeticamente aceitável para fornecer volume e forma física. Preferivelmente, o veículo é hipoalergênico, quando alérgenos e outros agentes irritantes exarcebam a pigmentação. Os veículos adequados incluem, mas não são limitados a eles, álcool cetílico, etanol, glicerina, palmitato de miristila, álcool polivinílico, propileno glicol, propanol e água, e mistura destes. O agente despigmentador é misturado com o(s) veículo(s) junto de quaisquer outros adjuvantes ou ingredientes para formar a composição tópica.

O agente despigmentador pode também ser incorporado nos lipossomas.

A presente composição pode tomar qualquer forma adequada tal como uma solução, creme, soro, bastão, emplastro, máscara, toalhinha, loção, emulsão, ungüento ou gel.

A presente composição pode opcionalmente ter um ou mais dos seguintes ingredientes: anestéticos, antialergênicos, agentes antimicrobianos, anti-sépticos, agentes de quelação, colorantes, demulcentes, emolientes, emulsificantes, esfoliantes, fragrâncias, umectantes, lubrificantes, conservantes, intensificadores de penetração na pele, estabilizantes, tensoativos, espessantes, modificadores da viscosidade, vitaminas, e misturas destes.

A presente invenção pode também incluir agentes de hipopigmentação convencionais, tais como hidroquinona, ácido ascórbico (Vitamina C) e/ou extrato de alcaçuz; retinóides, tais como retinol ou ácido retinóico; agentes anti-inflamatórios, tais como bisabolol, agentes anti-acne, tais como ácido salicílico; esfoliantes, tais como ácidos alfa-hidróxi, ácidos

beta-hidróxi, cetoácidos, oxa ácidos ou oxa diácidos (apresentados nas Patentes U.S. números 5.847.003 e 5.834.513); ascorbil-fosforil-colesterol (apresentado na Patente U.S. número 5.866.147); filtros solares, tais como oxibenzona, metoxicinamato de octila, salicilato de octila, octocrileno, dióxido de titânio, óxido de zinco, butil metoxidibenzoilmetano, metileno bis-benzotriazoilterametilbutilfenol (MBBT), bis-etilexil oxifenol metoxifenol triazina (BEMT); ou qualquer combinação destes. Quando os agentes de hipopigmentação convencionais forem incluídos em uma composição da presente invenção, é preferível que o agente de hipopigmentação tenha um mecanismo de ação que complemente o mecanismo de ação do agente despigmentador da presente invenção. Os ácidos alfa-hidróxi preferidos incluem ácido láctico, ácido glicólico, ou uma mistura destes. O oxa diácido preferido é ácido 3,6,9-trioxaundecanodióico.

EXEMPLO

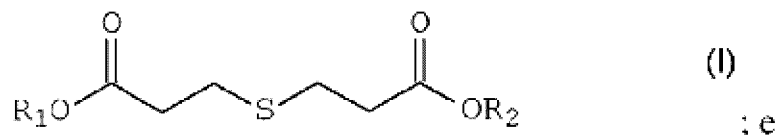
15	<u>Ingrediente</u>	<u>% em peso</u>
	Agente despigmentador	0,001 a 98
	Agente de ajuste do pH (por exemplo, hidróxido de amônio)	0,001 a 4
	Umectantes (por exemplo, glicóis, gliceróis)	0,5 a 15
	Espessantes (por exemplo, gomas, amidos polímeros)	0,1 a 4
	Agentes de Quelação	0,001 a 0,5
	Emolientes (por exemplo, miristato de isopropila, ésteres graxos)	1 a 10
	Siliconas (ciclometicona-pentâmero)	0,1 a 15
	Conservantes (por exemplo, parabenos)	0,01 a 2
	Álcoois (por exemplo, etanol)	0 a 10
25	Antioxidantes (por exemplo, acetato de Vit. E)	0,01 a 5
	Anti-inflamatório (por exemplo, bisabolol)	0,01 a 10
	Filtro Solar (por exemplo, dióxido de titânio, benzofenona-3, butil metoxidibenzoilmetano)	0,01 a 15
	Água	q.s.

A presente invenção tendo sido descrita com referência particular às suas formas preferidas, será óbvio que várias mudanças e modificações podem ser feitas nela, sem divergir do espírito e escopo da invenção como definido nas reivindicações anexas. Como aqui usado, singular pode significar plural.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição tópica, caracterizada pelo fato de compreender:

a) um agente despigmentador de fórmula (I):



b) um veículo,

5 em que o agente despigmentador está presente em uma quantidade eficaz para impedir, melhorar ou tratar a hiperpigmentação da pele, e

em que R_1 e R_2 são substituintes consistindo em hidrogênio.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
10 pelo fato de que o agente despigmentador está presente a partir de cerca de 0,0001% em peso a cerca de 98% em peso com base no peso total da composição.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
pelo fato de que o agente despigmentador está presente a partir de cerca de
15 0,001% em peso a cerca de 30% em peso com base no peso total da composição.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
pelo fato de ainda compreender um ingrediente selecionado do grupo
consistindo de hidroquinona, ácido ascórbico, extrato de alcaçuz, retinóide,
20 bisabolol, ácido salicílico, um oxa ácido, oxa diácido, um ácido alfa-hidróxi, um ácido beta-hidróxi, um cetoácido, e qualquer combinação destes.

5. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada
pelo fato de que o ingrediente é selecionado do grupo consistindo de: ácido
lático, ácido glicólico, ácido 3,6,9-trioxaundecanodióico, e qualquer
25 combinação destes.

RESUMO**“COMPOSIÇÃO TÓPICA PARA PREVENIR, MELHORAR OU TRATAR A HIPERPIGMENTAÇÃO DA PELE”**

5 É provida uma composição tópica para tratar, prevenir ou
melhorar hiperpigmentação em pele humana. A composição tem um agente
de despigmentação em uma quantidade eficaz de reduzir ou diminuir a
pigmentação em uma área da pele para a qual é aplicado, e um veículo
farmaceuticamente ou cosmeticamente aceitável. Agentes de despigmentação
adequados incluem ácido 3,3'-tiodipropiônico, ácido tiazolidina-2-
10 carboxílico, kaempferol-7-glucosídeo, óleo de perila, e clofibrato e clofibrato
análogos e derivados. São providos métodos para tratar, prevenir ou melhorar
a hiperpigmentação na pele humana.