



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

(21) **PI0611463-6 A2**

(22) Data de Depósito: 27/02/2006
(43) Data da Publicação: 08/09/2010
(RPI 2070)



(51) Int.Cl.:
A61K 8/49
A61K 8/64
A61Q 7/00

(54) Título: **COMPOSIÇÃO PARA O CUIDADO E/OU O TRATAMENTO DAS FIBRAS QUERATÍNICAS, PROCESSO COSMÉTICO PARA O TRATAMENTO DAS FIBRAS QUERATINAS HUMANAS E/OU DA PELE, PROCESSO COSMÉTICO PARA O TRATAMENTO DO CABELO HUMANO E/OU O COURO CABELUDO, PROCESSO COSMÉTICO PARA O CUIDADO E/OU PARA A CONSTITUIÇÃO DOS CÍLIOS HUMANOS E USO DA COMBINAÇÃO DE AMINEXIL**

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a uma composição tópica para o tratamento e/ou a reconstituição das fibras de queratina, em um meio fisiologicamente aceitável a combinação de aminexil com pelo menos um agente para a promoção da produção de NO. Esta composição torna possível induzir e/ou estimular o crescimento das fibras de queratina tal como do cabelo e dos cílios e/ou cessar a sua perda e/ou aumentar a sua densidade.

(30) Prioridade Unionista: 18/03/2005 FR 0550710, 25/05/2005 US 60/684,219

(73) Titular(es): L'OREAL

(72) Inventor(es): Gilles Genain, Marie-Madeleine Cals-Grierson

(74) Procurador(es): Paola Calabria Mattioli

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006003295 de 27/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/097359 de 21/09/2006



"COMPOSIÇÃO PARA O CUIDADO E/OU O TRATAMENTO DAS FIBRAS QUERATÍNICAS, PROCESSO COSMÉTICO PARA O TRATAMENTO DAS FIBRAS QUERATINAS HUMANAS E/OU DA PELE, PROCESSO COSMÉTICO PARA O TRATAMENTO DO CABELO HUMANO E/OU O COURO CABELUDO, 5 PROCESSO COSMÉTICO PARA O CUIDADO E/OU PARA A CONSTITUIÇÃO DOS CÍLIOS HUMANOS E USO DA COMBINAÇÃO DE AMINEXIL"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma composição cosmética ou farmacêutica contendo a combinação de 3-N-óxido de 2,4-diaminopirimidina e a um agente para a promoção da produção de NO, para a indução e/ou a 10 estimulação do crescimento das fibras queratinas humanas, e em particular, do cabelo e dos cílios, e/ou para cessar sua perda. Ela também se refere a um processo de tratamento cosmético para a estimulação do crescimento destas fibras de queratina humana e/ou para cessar sua perda, e também ao uso da 15 combinação da 3-N-óxido de 2,4-diaminopirimidina e de um agente para a promoção da produção de NO, para a indução e/ou a estimulação do crescimento do cabelo ou dos cílios e/ou para cessar sua perda.

As fibras de queratina humana para as quais a presente invenção se aplica são, em particular, a cabelo, as sobrancelhas, os cílios, a barba, o 20 bigode e os pêlos pubianos. Mais especificamente, a presente invenção se aplica ao cabelo humano e/ou aos cílios.

Deste modo, mais especificamente, a presente invenção refere-se a uma composição fisiologicamente aceitável que contém 3-N-óxido de 2,4-diaminopirimidina e a um agente para a promoção da produção de NO para 25 melhorar o estado do cabelo humano, e em particular, a um agente de indução para promover a produção de NO para aprimorar o estado do cabelo humano e, em particular, para induzir e/ou estimular o crescimento do cabelo e/ou cessar a perda de cabelo. O 3-N-óxido 2,4-diaminopirimidina é conhecido pela

denominação de aminexil ou 2,4-DPO.

Deste modo, a presente invenção refere-se mais particularmente a uma composição fisiologicamente aceitável e, em particular, cosmética que contém a combinação dos compostos "liberadores de NO", em particular, aminoácidos e, de maneira mais particular, a arginina e seus derivados (poliarginina), e/ou os inibidores de arginase, com aminexil, sendo esta
5 composição destinada a induzir e/ou estimular o crescimento do cabelo e/ou cessar a perda de cabelo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 O crescimento capilar e sua renovação são principalmente determinados pela atividade dos folículos capilares e seus meios de matrizes. Sua atividade é cíclica e compreende essencialmente três fases, denominadas fase anágena, fase catágena e fase telógena.

A fase anágena (fase ativa ou fase de crescimento), que dura
15 muitos anos e durante a qual, o cabelo cresce, é seguida por uma fase catágena transiente e muito curta que dura poucas semanas. Durante esta fase, o cabelo sofre uma mudança, o folículo se torna atrofiado e sua implantação dérmica se torna cada vez maior.

A fase terminal ou fase telógena, que dura poucos meses,
20 corresponde a uma fase latente do folículo e o cabelo acaba por cair. Ao final deste período de latência, um novo folículo é gerado *in situ*, e outro ciclo começa.

O cabelo está, portanto, em permanente renovação e, dentre cerca de 150.000 cabelos que constituem o cabelo, cerca de 10% estão no repouso e serão substituídos em poucos meses.

25 O crescimento capilar e a renovação capilar são principalmente determinados pela atividade dos folículos capilares e de seus meios de matrizes. O cabelo está, portanto, sob renovação permanente, mas na idade adulta, o sistema vascular da pele está completamente desenvolvido e não

sofre qualquer modificação, exceto nos folículos capilares, onde ele sofre variações consideráveis em cada ciclo capilar.

Além disso, embora o mecanismo exato de alopecia não tenha sido explicado, pesquisas recentes têm demonstrado o envolvimento de um
5 desequilíbrio na auto-imunidade. Diversas observações sugerem o envolvimento das citocinas tipo Th1 no aparecimento da alopecia. Um perfil do tipo Th2 pode promover o reparo dos tecidos danificados pelos linfócitos do tipo Th1.

Desta forma, o NO (óxido nítrico), nas concentrações não citotóxicas, é conhecido por promover a via Th2 em detrimento da via Th1.

10 Além disso, os distúrbios na microcirculação e na deterioração do neurotransmissor foram observadas na pele afetada pela alopecia. Em particular, a diminuição no CGRP (peptídeo relacionado ao gene calcitonina) foi observada nos folículos afetados pela alopecia e no soro sangüíneo de
15 pacientes que exibem a alopecia completa. O CGRP é um poderoso vasodilatador cutâneo. As baixas concentrações de CGRP poderiam estimular uma reação autoimune e reduzir a vasodilatação na pele, provavelmente resultando assim em uma diminuição ou na ausência do crescimento capilar.

O NO, em virtude de seus efeitos estimuladores na produção do CGRP, poderia estimular a vasodilatação na pele e promover a ação
20 imunoestimulatória do CGRP (M. R. Namazi, *Inflamm. Res.*, 52, 2003).

Na idade adulta, o sistema vascular da pele é completamente desenvolvido e não sofre qualquer modificação adicional, exceto nos folículos capilares, onde ele sofre variações consideráveis em cada ciclo capilar. O folículo capilar é, de fato, uma estrutura cutânea ricamente innervada e
25 altamente vascularizada. Em geral, o fenômeno do desenvolvimento da microcirculação é denominado angiogênese. No início de cada fase anágena, em geral, é necessário desenvolver uma forte ativação da angiogênese a fim de desenvolver novamente a microrede vascular perifolicular. A involução desta

rede e o desaparecimento dos capilares da papila dérmica formam a mudança na fase e a passagem para a fase catágena. Neste estágio, os microcapilares sangüíneos colapsam e desaparecem.

Em paralelo, nas áreas afetadas pela alopecia, a fibrose perifolicular se manifesta, os folículos se tornam menores ciclo após ciclo e, gradualmente, a vascularização do bulbo se torna cada vez menor.

O fenômeno da angiogênese observado durante a fase anágena depende de muitos fatores tróficos, das citocinas ou de outras moléculas biologicamente ativas fornecidas pela corrente sangüínea ou que são produzidas localmente, em particular, pelos fibroblastos da papila dérmica ou pelos queratinócitos bulbares. Entre estes fatores tróficos, pode ser citado o fator de crescimento celular endotelial (também denominado fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)). Este fator é essencial para a angiogênese e aumenta a permeabilidade vascular. Os estudos mostraram que a expressão deste fator é aumentada durante a fase anágena do ciclo capilar. Assim, este fator contribui para a manutenção de uma microvascularização funcional ao redor do folículo capilar e, em particular, ao redor da base do bulbo e da papila dérmica e, também, para fornecer os nutrientes necessários para o crescimento capilar correto.

A microcirculação perifolicular desempenha, portanto, um papel essencial no processo de crescimento capilar ao fornecer os fatores e os nutrientes necessários para o crescimento deste folículo.

Devido ao papel essencial da microcirculação perifolicular, qualquer deficiência no mesmo resulta na diminuição do fornecimento de nutriente e dos elementos gasosos (em particular, o oxigênio) necessários para o crescimento capilar, levando à disfunção do crescimento capilar e à manifestação gradual da alopecia.

A perda natural ou a queda do cabelo pode ser estimada, na

média, como sendo poucas centenas de cabelo por dia para um estado fisiológico normal. Este processo de renovação física permanente sofre uma mudança natural durante o envelhecimento, os cabelos se tornam mais finos e seus ciclos mais curtos.

5 Além disso, em certas dermatoses inflamatórias do couro cabeludo, tais como, por exemplo, psoríase ou dermatitis seborréica, a perda do cabelo pode ser aumentada enormemente e os ciclos de renovação dos folículos podem ser enormemente atrapalhados.

 Adicionalmente, diversas causas podem resultar em uma perda
10 substancial de cabelo, temporária ou permanente. Isto pode ser a perda e o distúrbio do cabelo após a gravidez, durante os estados de desnutrição ou desequilíbrio alimentar, durante o estresse fisiológico ou durante os estados de astenia ou de disfunção hormonal, como pode ser o caso durante ou após a menopausa. Também pode ser o caso de perda ou disfunção do cabelo
15 relacionado ao fenômeno sazonal.

 Isto também pode ser um problema de alopecia, que é essencialmente devido ao distúrbio na renovação capilar, resultando, em um primeiro estágio, na aceleração da frequência dos ciclos em detrimento da qualidade do cabelo e, então, de sua quantidade. Uma depleção gradual do
20 cabelo então ocorre e os cabelos se tornam gradualmente menores, junto com o isolamento dos bulbos devido a uma espessura gradualmente maior da matriz de colágeno perifolicular e do revestimento conectivo externo. A revascularização torna-se, portanto, mais difícil ciclo após ciclo. Os ciclos de crescimento sucessivo resultam em cabelos que se tornam mais finos e mais
25 curtos, se transformando gradualmente em uma penugem despigmentada. Certas áreas são afetadas preferencialmente, especialmente os lobos temporal e frontal masculinos e uma alopecia difusa na coroa da cabeça da mulher.

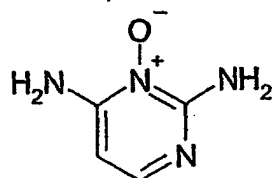
 O termo “alopecia” também engloba uma família inteira de

aflições do folículo capilar cuja consequência final é a perda do cabelo permanente, parcial ou geral. Ela é, de maneira mais particular, um problema de alopecia androgênica. Em um grande número de casos, a perda precoce de cabelo ocorre em indivíduos predispostos geneticamente; isto é então, a alopecia
5 androcronogenética; esta forma de alopecia afeta especialmente os homens.

Em geral, qualquer fator que resulta em um aumento no fornecimento sangüíneo ao folículo capilar, tanto pela ativação da angiogênese como pela oposição à sua regressão, ou pela ativação dos microvasos de modo a limitar sua constrição, terá um efeito benéfico no fornecimento de
10 energia, necessário para o crescimento correto deste mesmo folículo.

Na indústria cosmética ou farmacêutica, as composições que tornam possível eliminar ou reduzir a alopecia e, em particular, induzir ou estimular o crescimento capilar ou diminuir a perda de cabelo, foram procuradas por muitos anos. Um dos caminhos explorados é precisamente a
15 manutenção da vascularização ao redor do folículo capilar.

Como uma molécula conhecida que age especificamente na formação e na retenção da fibrose perifolicular, pode ser feita uma menção ao aminexil (documento WO 96/09048 da L'Oréal), que possui uma atividade inibitória na expressão da lisil hidroxilase. A lisil hidroxilase e a prolil hidroxilase
20 são enzimas envolvidas na formação das fibras de colágeno e a desregulação de suas funções é um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento da fibrose perifolicular. A aminexil corresponde a fórmula abaixo:



Aminexil (2,4-DPO)

Em adição, existem outros documentos que descrevem o uso dos
25 agentes liberadores de NO, para a aplicação tópica, destinado a estimular o

crescimento capilar pela ação na microcirculação no couro cabeludo. Assim, a patente de Proctor (EP 327.263) descreve o uso de compostos produtores de radicais NO em combinação com os agentes redutores, antioxidantes e com seqüestrantes de radicais hidroxila. Outra patente de E. Fossel (WO 99/13717) descreve o uso de arginina e seus derivados, como um substrato de sintase NO, para a formação *in vivo* de NO e seu uso (entre outras coisas) no tratamento da alopecia. Outra patente de Shiseido (JP 07.316.023) também descreve o uso de arginina e seus derivados no tratamento da alopecia. Finalmente, o documento WO 03/072039 de Essentia Biosystems descreve o uso de um oligômero de arginina contendo de 7 a 15 unidades de arginina, para o tratamento da perda de cabelo.

O documento EP 1.393.732 de Taisho Pharmaceutical descreve, além disso, o uso de minoxidil ou 3-óxido de 2,4-diamino-6-piperidinopirimidina e de arginina no tratamento da queda de cabelo, a arginina torna possível a redução da coloração do minoxidil ao longo do tempo, sendo o último conhecido e utilizado como um agente ativo para o tratamento da queda de cabelo (vide os documentos US 4.139.619 e US 4.596.812 de Upjohn Company); o minoxidil é um composto agonista do canal de potássio.

Embora os compostos conhecidos e utilizados para o tratamento da alopecia exibam vantagens, os peritos em cosmética estão sempre procurando novos produtos para satisfazer o consumidor na procura de produtos eficazes com uma ação rápida e duradoura, duas propriedades que são freqüentemente antinômicas no campo do tratamento para a alopecia, em particular, da alopecia androgenética.

Assim, permanece a necessidade por uma nova composição fisiologicamente aceitável para a promoção do crescimento do cabelo humano e/ou para a redução de sua perda, que possui uma ação rápida e duradoura e de fácil utilização.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

Os Depositantes desenvolveram uma nova composição fisiologicamente aceitável contendo a combinação de aminexil com um ou mais agentes para a promoção da produção de NO.

5 Esta composição permite a revascularização do folículo capilar, de suas regiões periféricas e/ou do cabelo após cada ciclo de crescimento e também a inibição da formação e da retenção da fibrose perifolicular, um fator que piora a fraca vascularização do cabelo. Ela, portanto, possui um efeito benéfico no couro cabeludo e, em particular, no crescimento capilar, mas também em certos pêlos,
10 tais como os cílios ou as sobrancelhas, e também as unhas.

 A presente invenção refere-se assim a uma composição para o cuidado e/ou o tratamento das fibras queratínicas, em particular, das fibras queratínicas humanas, tais como o cabelo e também para o cuidado e/ou para o tratamento da pele das quais estas fibras emergem, contendo, em um meio
15 fisiologicamente aceitável, a combinação de aminexil com pelo menos um agente para a promoção da produção de NO.

 Esta composição é, em particular, destinada a induzir e/ou estimular o crescimento das fibras de queratina e/ou para cessar sua perda e/ou para aumentar a sua densidade. A expressão "aumento da densidade das
20 fibras queratínicas e, em particular, da densidade do cabelo" é destinada a significar o aumento do número de fibras queratínicas, em particular, dos cabelos, por cm² de pele, tal como o couro cabeludo.

 A presente invenção também se refere ao uso da combinação de aminexil com pelo menos um agente para a promoção da produção de NO,
25 como um agente para a indução e/ou a estimulação do crescimento das fibras de queratina dos seres humanos e/ou para cessar a sua perda e/ou para aumentar a sua densidade.

 A presente invenção também se refere ao uso cosmético da

combinação de aminexil com pelo menos um agente v para a promoção da produção de NO, em uma composição cosmética para o cuidado e/ou para constituição das fibras de queratina, (como um agente) para a redução da perda das fibras de queratina e/ou para o aumento de sua densidade. Um
5 objeto da presente invenção é também o uso desta combinação, para a preparação de uma composição para o cuidado e/ou para o tratamento das fibras de queratina dos seres humanos, destinados a induzir e/ou estimular o crescimento das fibras de queratina e/ou para cessar sua perda e/ou para aumentar sua densidade.

10 As fibras queratínicas humanas às quais a presente invenção se aplica são, em particular, o cabelo, as sobrancelhas, os cílios, a barba, o bigode, os pêlos pubianos e também as unhas. Mais especificamente, a presente invenção se aplica ao cabelo humano e/ou aos cílios humanos.

Assim, um objeto da presente invenção também é o uso cosmético
15 da combinação de aminexil com pelo menos um agente de promoção da produção de NO, em uma composição cosmética de cuidados do cabelo para os seres humanos, como um agente para o tratamento da alopecia de origem natural e, em particular, a alopecia androgênica ou androcronogenética e também ao uso desta combinação para a preparação de uma composição capilar para os seres humanos,
20 destinada a tratar a alopecia de origem natural e, em particular, a alopecia androgênica ou androcronogenética. Assim, esta composição torna possível manter o cabelo em boa condição e/ou combater a perda natural do cabelo, em particular, do sexo masculino.

Um objeto da presente invenção é também o uso cosmético da
25 combinação de aminexil com pelo menos um agente para a promoção da produção NO em uma composição cosmética, para o cuidado e/ou para a constituição dos cílios dos seres humanos, para induzir e/ou estimular o crescimento dos cílios e/ou para aumentar a sua densidade. Esta composição

torna assim possível manter os cílios em boa condição e/ou aprimorar sua condição e/ou sua aparência. Um objeto da presente invenção é também o uso da combinação de aminexil com pelo menos um agente para a promoção da produção de NO, para a preparação de uma composição para o cuidado e/ou o
5 tratamento dos cílios dos seres humanos, destinado a induzir e/ou estimular o crescimento dos cílios e/ou aumentar a sua densidade.

Um objeto da presente invenção também é o uso da combinação de aminexil com pelo menos um agente para a promoção da produção de NO, para a fabricação de uma composição para o uso no tratamento de disfunções
10 relacionadas à redução da microcirculação ou da vascularização da pele e, em particular, do folículo capilar nos seres humanos.

Um objeto da presente invenção é também um processo cosmético para o tratamento das fibras queratinas humanas e/ou da pele, a partir da qual estas fibras emergem, tal como o couro cabeludo, destinado, em particular, a estimular o crescimento das fibras queratínicas humanas, tais
15 como o cabelo e os cílios dos seres humanos, e/ou cessar sua perda, caracterizado em que ele consiste na aplicação, nas fibras de queratinas humanas e/ou na pele da qual estas fibras emergem, de uma composição que compreende a combinação de aminexil com pelo menos um agente para a
20 promoção da produção de NO, ao deixar dita composição em contato com estas fibras de queratina e/ou dita pele e, opcionalmente, no enxágüe destas fibras de queratina e/ou de dita pele.

Este processo de tratamento possui as características de um processo cosmético na medida em que ele torna possível aprimorar a estética
25 das fibras de queratina e, em particular, do cabelo e dos cílios, ao fornecer maior vigor e uma melhor aparência. Além disso, ele pode ser utilizado diariamente por diversos meses, sem uma prescrição médica. Mais especialmente, um objeto da presente invenção é um processo cosmético para

o cuidado do cabelo humano e/ou do couro cabeludo, tendo em vista aprimorar sua condição e/ou sua aparência, caracterizado em que ele consiste na aplicação, ao cabelo e/ou ao couro cabeludo, de uma composição cosmética de acordo com a presente invenção compreendendo a combinação de aminexil com pelo menos um agente para a promoção da produção de NO, ao deixar dita composição em contato com o cabelo e/ou o couro cabeludo e, opcionalmente, no enxágüe do cabelo e/ou do couro cabeludo.

Este processo permite, desta forma, o cuidado do couro cabeludo e do cabelo humano e, em particular, uma ação ant queda de cabelo/ recrescimento do cabelo, mas também uma ação antimicrobiana e, em última análise, uma ação anticaspa, uma ação promotora da cicatrização do couro cabeludo e uma ação contra a transformação do cabelo humano em oleoso.

Assim, um objeto da presente invenção é também o uso cosmético da combinação de aminexil com pelo menos um agente para a promoção da produção de NO, em uma composição cosmética para o cabelo, como um agente de cuidado do couro cabeludo e, em particular, como um agente com uma ação anticaspa no couro cabeludo, e/ou uma ação cicatrizadora no couro cabeludo e/ou uma ação contra a transformação do cabelo humano em oleoso. Um objeto da presente invenção também é o uso da combinação de aminexil com pelo menos um agente para a promoção da produção de NO, para a fabricação de uma composição destinada a tratar e/ou limitar a formação de caspa no couro cabeludo e/ou cicatrizar o couro cabeludo e/ou tratar e/ou limitar a formação de oleosidade no cabelo humano.

Um objeto da presente invenção é também um processo cosmético para o cuidado e/ou para a constituição dos cílios humanos, tendo em vista aprimorar sua condição e/ou sua aparência, caracterizado em que ele consiste na aplicação, aos cílios, de uma composição de máscara que compreende a combinação de aminexil com pelo menos um agente v para a

promoção da produção de NO, ao deixar dita composição em contato com o os cílios. Esta composição de máscara pode ser aplicada sozinha ou como um revestimento interno para uma máscara pigmentada convencional, e pode ser removida como uma máscara pigmentada convencional, com um creme ou
5 loção removedora de maquiagem convencional.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, o termo “pelo menos um” significa um ou mais (2, 3 ou mais). Em particular, a composição pode conter um ou mais vasodilatadores ou um ou mais aminoácidos naturais ou um ou
10 mais inibidores de arginase ou uma mistura destes compostos.

CARACTERÍSTICAS ESSENCIAIS DA PRESENTE INVENÇÃO

AMINEXIL

A composição de acordo com a presente invenção contém 3-N-óxido de 2,4-diaminopirimidina. Este composto é solúvel em água e em uma mistura de
15 água/ álcool em qualquer proporção. Ele pode ser selecionado em quantidade suficiente para obter, em combinação com um ou mais compostos complementares ativos no recrescimento das fibras queratínicas, em particular, das fibras queratínicas humanas e/ou no cessamento de sua perda, um aumento na densidade das fibras queratínicas, em particular, das fibras queratínicas humanas
20 e/ou uma redução da sua perda, e em particular um aumento na densidade do cabelo humano e/ou uma redução na sua perda. Para dar uma ordem de magnitude, de acordo com a presente invenção, a aminexil pode ser utilizada, para a aplicação tópica ao couro cabeludo humano e o cabelo humano, em uma quantidade que representa de $10^{-3}\%$ a 5% do peso total da composição e, de
25 preferência, em uma quantidade que representa de $10^{-2}\%$ a 2% do peso total da composição, por exemplo, de 0,5% a 2%.

A composição de acordo com a presente invenção também contém um ou mais compostos complementares ativos no recrescimento das

fibras queratínicas e/ou no cessamento de sua perda, selecionada a partir dos vasodilatadores, dos aminoácidos naturais e dos inibidores de arginase, e suas misturas. Além disso, alguns destes compostos complementares podem ser ambos compostos vasodilatadores e aminoácidos naturais. De preferência, o
5 composto complementar ativo é ambos o composto vasodilatador e um aminoácido.

Os agentes para a promoção da produção de NO são, de preferência, selecionados a partir de:

- óxido nítrico em si;
- agentes liberadores de óxido nítrico (NO);
- 10 - síntese de NOS (Óxido Nítrico Sintase) e/ou estimuladores da atividade;
- suas misturas.

SÍNTESE DE NOS (ÓXIDO NÍTRICO SINTASE) E/OU ESTIMULADORES DA ATIVIDADE

Os agentes que modulam a síntese de NO podem agir diretamente
15 na liberação química do NO ou na liberação enzimática do NO por meio da enzima para a síntese de NO, NO sintase ou NOS (suas diversas isoformas).

Eles também podem ser elementos que, em última instância regulam a concentração de NO no nível celular, ao agir nos mecanismos da síntese de proteína para a enzima, na estabilidade e/ou na atividade da enzima
20 e também na estimulação de sua síntese, na estabilidade do mRNA do NOS, e/ou na estabilidade da liberação de NO. Em especial, é feita referência, na descrição, à “síntese de NOS e/ou a atividade dos agentes estimuladores”.

Finalmente, algumas interações no nível do metabolismo de NO, a montante de sua síntese, podem interferir na concentração final do NO
25 liberado, pela ação nas outras enzimas que possuem o mesmo substrato, na disponibilidade dos substratos no nível intracelular, e/ou em seu transporte dentro da célula.

O termo “NO sintase” abrange uma família de enzimas que

fornece a catálise enzimática da L-arginina até a citrulina, durante cuja catálise um mediador gasoso multifuncional, óxido nítrico ou NO é produzido.

As sintases NO existem de três formas, duas formas constitutivas, cuja nomenclatura inclui a NO sintase neuronal (ou NOS 1) e NO sintase
5 endotelial (ou NOS 3) e a forma induzível (ou NOS 2) (Medecine/ Sciences, 1992, 8, pág. 843-845).

Os agentes estimuladores da atividade de NOS para a promoção também podem agir na disponibilidade de um precursor NO e, em particular, no caso da L-arginina, eles podem ser selecionados a partir dos inibidores de
10 arginase. A inibição das arginases permite aumentar a disponibilidade da arginina e aumentar a síntese de NO.

ESTIMULADORES DA SÍNTESE DE NOS

Como exemplos de "síntese de NOS e/ou estimuladores da atividade" pode ser citado, por exemplo, o ácido araquidônico, bradiquinina,
15 ácido L-glutâmico, histamina, hidroxiguanidina, interleucina-1 α , interleucina-1 β , interleucina-2, lipopolissacarídeos, tetrahydro-L-biopterina e TNF- α . Pode ser citado o ácido L-2-pirrolidona-5-carboxílico e seus derivados, conforme descrito no documento EP 1.226.822.

INIBIDORES DE ARGINASE

20 Como inibidores de arginase que podem ser utilizados na composição da presente invenção, pode ser citado o: N-omega-hidróxi-nor-L-arginina (nor-NOHA), ácido aminoboronoheptanóico (ABH), ácido S-(+)-amino-5-iodoacetamidopentanóico, difluorometilornitina (DFMO), L-norvalina e S-(2-boronoetil)-L-cisteína.

AGENTES LIBERADORES DE NO

25 A referência é feita especialmente, na descrição, aos "agentes de liberação de NO", e em particular aos "agentes de liberação de NO não poliméricos", isto é, qualquer agente de liberação NO que é peptídeo ou não

peptídeo na natureza, isto é, qualquer agente de liberação NO que é peptídeo ou não peptídeo na natureza, sendo entendido que, quando o agente é peptídeo na natureza, ele compreende de 1 a 5 aminoácidos, de preferência, de 2 a 4 aminoácidos.

5 Os compostos vasodilatadores liberadores de NO podem ser precursores químicos de NO (subsequentemente referidos como doadores de NO), ou podem ser metabolizados e ocasionar a liberação de NO por meio dos processos de oxidorredução. Os agentes vasodilatadores liberadores de NO também podem gerar NO pela fotoativação. A liberação de NO por estes
10 compostos pode ser verificada ao testar os subprodutos de NO (nitratos e nitritos) liberados em um meio líquido ou pela medida direta do gás NO liberado na pele.

Os agentes de liberação de NO que podem ser utilizados na presente invenção, que são metabolizados para gerar NO, podem ser selecionados a partir dos aminoácidos, peptídeos, as proantocianidinas
15 conforme descritas no documento JP 2001-278792, e os terpenos cíclicos descritos no documento WO 00/044368.

Entre os aminoácidos vasodilatadores que podem ser utilizados na presente invenção, que estimulam a liberação de NO pela ação enzimática, pode ser feita menção à L-arginina, histidina, lisina, ornitina, ácido glutâmico,
20 ácido aspártico, serina, glicina, cisteína e treonina. Os aminoácidos alifáticos alcoólicos, ácidos ou básicos são preferidos.

Os peptídeos liberadores de NO que podem ser utilizados na presente invenção podem compreender de 2 a 30 aminoácidos, por exemplo, de 5 a 20 aminoácidos, e ainda melhor, de 5 a 15 aminoácidos. Estes
25 peptídeos compreendem os aminoácidos tais como aqueles descritos acima. Entre estes peptídeos liberadores de NO, podem ser citados:

- oligômeros de L-arginina (denominadas poliarginina), oligômeros de um análogo de L-arginina ou um de seus derivados, tais como aqueles descritos por

Exsymol no documento EP 1.060.739 e por Essência no documento WO 03/072039, peptídeos com base em histidina e/ou alanina conforme descrito por KS Biomedix Ltd no documento WO 02/04005, em particular dos dipeptídeos de histidina tais como carnosina, anserina e homocarnosina.

5 Os oligômeros de arginina que são preferidos de acordo com a presente invenção compreendem de 7 a 15 unidades de L-arginina, por exemplo, 7, 9, 11, 13 ou 15 unidades de L-arginina. Em uma realização da presente invenção, o oligômero de arginina consiste apenas de arginina. Em outra realização da presente invenção, entretanto, pode ser incluído em um
10 peptídeo ou polímero que é levemente maior em tamanho e que contém outros aminoácidos (por exemplo, a glicina); em particular, o oligômero de arginina está localizado na extremidade terminal C ou terminal N do polímero ou do peptídeo. Um exemplo de tal peptídeo é o gly₃-arg₇.

Os compostos vasodilatadores doadores de NO que podem ser
15 utilizados na presente invenção também podem selecionados a partir dos compostos orgânicos que abandonam o NO por reação química, compreendendo um substituinte nitro (-NO₂) ou nitroso (-NO), oxaminas, doadores de NO heterocíclicos, compostos que fornecem nitroxila, hidroxilamina, compostos nonoatos (-N(NO)O⁻), N-hidroxiguanidina e seus sais (tais como o acetato de N-
20 hidroxiguanidina e hemissulfato de hidroxiguanidina), doadores de NO inorgânicos, metais de transição de nitrosila, derivados de nitrosodifenilamina, a ciclosina dos laboratórios Thissen, SMP-5185 ou éster etil N-nitratopivaloil-S-(N'-acetilalanina)cisteína dos laboratórios Schwarz Pharma, doadores NO fotolábeis, ativadores de ciclase guanilato e/ou estimuladores cGMP e moléculas
25 desenvolvidas pela Nicox company, tais como NO-flurbiprofen (HCT 1026), NO-hidrocortisona (CNX 1022) e NO-aspirina (NCX 4016).

Os exemplos dos doadores de NO que podem ser utilizados na presente invenção são os ésteres orgânicos de ácido nítrico, tais como o

dinitrato de etileno glicol, nitrato de isopropila, 1- mononitrato de glicerila, 1,2-dinitrato de glicerila, 1,3-dinitrato de glicerila, trinitrato de butano-1,2,4-triol, tetranitrato de eritritila ou tetranitrato de pentaeritritila.

Entre os compostos orgânicos que compreendem um substituinte
 5 nitro ($-\text{NO}_2$) ou nitroso ($-\text{NO}$) que podem ser utilizados na presente invenção, podem ser citados os:

- compostos que compreendem um substituinte nitro ou nitroso ligados ao átomo de carbono (C-nitro, C-nitroso), tal como 2-metil-2-nitrosopropano, dinitrato de etileno glicol, 1- mononitrato de glicerila, 1,2-
 10 dinitrato de glicerila, 1,3-dinitrato de glicerila, trinitrato de butano-1,2,4-triol, tetranitrato de eritritila ou tetranitrato de pentaeritritila e os nitritos orgânicos tais como nitrito de etila, nitrito de isobutila ou nitrito de isopentila (nitrito de amila);

- compostos que compreendem um grupo nitro ou nitroso ligado a um átomo de enxofre (S-nitro, S-nitroso), tal como S-nitroso-N-
 15 acetilpenicilamina (SNAP), S-nitrosoglutationa (GSNO), N-acetil-S-nitrosopenicilaminila-S-nitrosopenicilamina, S- nitrosocisteína, tionitratos ou tionitritos (S-nitrosotióis);

- compostos que compreendem um substituinte nitro ou nitroso ligado a um átomo de oxigênio (O-nitroso), por exemplo, o trinitrato de glicerila
 20 (GTN) ou nitroglicerina, dinitrato de isosorbeto (ISDN), 5-mononitrato de isosorbeto (IS-5-N), nitrato de isopropila, nitrato de isobutila, nitrato de isopentila, dinitrato de etileno glicol, 1-mononitrato de glicerila, 1,2-dinitrato de glicerila, 1,3-dinitrato de glicerila, trinitrato de butano-1,2,4-triol, tetranitrato de eritritila ou tetranitrato de pentaeritritila e os nitritos orgânicos tais como nitrito
 25 de etila, nitrito de isobutila ou nitrito de isopentila (nitrito de amila);

- compostos que compreendem um substituinte nitro ou nitroso ligado a um átomo de nitrogênio (N-nitroso), tal como N-nitrosodimetilamina (NDMA), N-metil-N-nitrosouréia (NMU), 1,3-bis (2-cloroetil)-1-nitrosouréia

(BCNU), 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (MNNG), streptozotocina (STZ), N-nitroso-N-fenilhidroxiamina, N-nitrosoamina, N-hidroxi-N-nitrosaminas, N-nitrosamidas, N-nitrosoguanidinas, N-nitrosoidrasinas ou N-nitrosiminas.

Os doadores de NO que podem ser utilizados na presente invenção
 5 também podem ser selecionados a partir de compostos de nonoato, tais como nonoato de spermina (Sper/ NO), nonoato de dietilamina (DEA/ NO), nonoato de dietilenotriamina (nonoato de DETA), N-N'-bismetil-1,6-hexenodiamina (MAMA/ NO), N-propil-1,3-propanodiamina (PAPA/ NO), N-isopropil-1,3-propanodiamina, N,N'-bismetil-1,3-propanodiamina, N,N'-bisetilenodiamina, 1-[[4',5'-
 10 bis(carboximetoxi)-2'-nitrofenil]-metoxi]-2-oxo-3,3-dietil-1-triazina ou 1-[[4',5'-bis(carboximetoxi)-2'-nitrofenil]-metoxi]-2-oxo-3,3-dietil-1-triazina.

Os doadores de NO da família química oxima que podem ser utilizados na presente invenção são, por exemplo:

- (±)-[(E)-etil-2-[(E)-hidroxiimino]-5-nitro-3-hexenoamida],
- 15 - (±)-N- [(E)-4-etil-3-[(Z)-hidroxiimino]-5-nitro-3-hexen-1-il]-3-piridinacarboxamida.

Os doadores de NO que podem ser utilizados na presente invenção também podem ser selecionados a partir dos compostos heterocíclicos tais como:

- 20 - sidnoniminas, tais como molsidomina (MOL), 3-morfolinosidnonimina (linsidomina, SIN-1), o complexo N-morfolino-N-nitrosaminoacetonitrila/ γ-ciclodextrina (SIN-1A/ gama CD),
- oxadiazóis (furoxanos) tais como 4-fenil-3-furoxancarbonitrila,
- oxatriazóis, tais como cloreto de [1,2,3,4-oxatriazólium-5-amino-3-(3,4-diclofenil)] (GEA 3162), cloreto de [1,2,3,4-oxatriazólium-5-amino-3-(3-cloro-2-metilfenil)] (GEA 5024) ou hidróxido de [1,2,3,4-oxatriazólium-3-(3-cloro-2-metilfenil)-5-[cianometilamino] carboxamido] (GEA 5583), e
- 25 - diazetidina-di-N-óxido.

Os doadores de NO que podem ser utilizados na presente invenção também podem ser selecionados a partir dos compostos que carregam os substituintes nitroxila ($-\text{NO}^\bullet$), tal como o ácido benzenossulfohidroxâmico (ácido Piloty, PA, BSHA), N-acetil-N-acetóxi-4-clobenzenossulfonamida, cianamida, trióxodinitrato de sódio (sal de Angeli) e nitroxila de sódio.

Os doadores de NO que podem ser utilizados na presente invenção também podem ser selecionados a partir dos compostos inorgânicos tais como os sais de nitrosônio, haletos de nitrosila, sais de nitrito, nitrito de sódio (NaNO_2), hidrogenossulfato de nitrosila (NOHSO_4), cloreto de nitrosila (NOCl), tetrafluoroborato de nitrosila (NOBF_4), peroxinitrito ($\text{ONOO}^\bullet$) e azida de sódio (NaN_3). Também pode ser feita menção aos nitritos inorgânicos associados aos ácidos orgânicos tais como ácido ascórbico ou ácido salicílico, conforme descrito no documento WO 99/44622.

Os doadores de NO que podem ser utilizados na presente invenção também podem ser selecionados a partir dos complexos de metal de transição com nitrosila ($-\text{NO}^+$) como ligante, complexos de dinitrosila-ferro(II), complexos de nitrosila com aglomerados de ferro-enxofre, complexos de nitrosila com outros metais de transição, nitroprusside de sódio $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$, o complexo dinitrosil-ferro-cisteína (1:20) (DNIC) e pentacloronitrosilrutênio ($\text{K}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_5]$).

Entre os doadores de NO fotolábeis, pode ser feita menção particular aos compostos:

- N,N'-dimetil-N,N'-dinitroso-*p*-fenilenodiamina (BNN3);
- N,N'-dicarboximetil-N,N'-dinitroso-*p*-fenilenodiamina, 2Na (BNN5Na);
- ácido dimetil éster N,N'-dinitroso-*p*-fenilenodiamina-N,N'-diacético (BNN5 éster metílico).

Quando o agente para a promoção de produção de NO está na fórmula molecular, ele pode ser adsorvido ou encapsulado em estruturas particuladas que possuem o tamanho que pode variar de 1 nm a poucos μm , por exemplo, microcápsulas, micropartículas, dispersões vesiculares do tipo iônica (lipossomos ou oleossomos) e/ou tipo não iônica (niosomos) e/ou dispersões de nanoesferas.

Essas partículas podem ser vantajosamente porosas e podem consistir em silicatos ou em aluminossilicatos. Os exemplos de tais formulações são descritos em particular nos documentos EP 199.636, EP 375.520, EP 447.318, EP 557.489, WO 97/12602, EP 1.151.741 ou US 5.914.126.

Como meio de exemplo, as microesferas podem ser preparadas de acordo com o método descrito no pedido de patente EP 0.375.520.

As nanosferas podem estar na forma de uma suspensão aquosa e podem ser preparadas de acordo com os métodos descritos nos pedidos de patente FR 0015686 e FR 0101438.

Os oleossomos consistem em uma emulsão óleo-em-agua formado pelos glóbulos oleosos determinados por um revestimento de cristal líquido lamelar disperso em uma fase aquosa (vide os pedidos de patente EP 0.641.557 e EP 0.705.593).

O agente para a promoção da produção de NO da composição de acordo com a presente invenção também pode ser encapsulado em nanocápsulas que consistem em um revestimento lamelar obtido a partir de um tensoativo de silicone conforme descrito no documento EP 0.780.115; as nanocápsulas também podem ser preparadas com base nos poliésteres sulfônicos dispersíveis em água de acordo com, por exemplo, as técnicas descritas no pedido de patente FR 0.113.337.

De preferência, o agente para a promoção da produção de NO é selecionado a partir dos compostos de liberação do NO e o NO em si.

De preferência, na composição da presente invenção, os compostos liberadores de NO são selecionados a partir da nitroglicerina, S-nitroso-N-acetilpenicilamina (SNAP), nonoato de dietilenotriamina (nonoato de DETA), S-nitrosotióis e SNAGs (tioaçúcares nitrosados), sinidrodil, N,N-dimetilhexanodiamina (DHMD/ NO), dinitrato de isosorbeto (ISDN), trinitrina (GTN), 5-mononitrato de isosorbeto (IS5N) e aminoácidos.

Vantajosamente, o agente para a promoção de NO é selecionado a partir dos aminoácidos e em particular, selecionado a partir da arginina, lisina ou um oligômero de arginina ou de lisina.

10

AMINOÁCIDOS

Eles podem ser selecionados a partir dos aminoácidos básicos tais como arginina, lisina ou histidina e de aminoácidos naturais não polares tais como glicina, alanina, valina, leucina ou isoleucina. Em particular, o aminoácido utilizado é a arginina ou a lisina, ou uma mistura dos mesmos.

15

De acordo com uma forma particular da presente invenção, os aminoácidos estão na forma de um monômero ou de um oligômero que contém de 2 a 30 aminoácidos, de preferência, de 5 a 20 aminoácidos, e, ainda melhor, de 5 a 15 aminoácidos. Ele pode estar na forma de um homooligômero ou de um oligômero de diversos aminoácidos diferentes (2 ou 3).

20

Os agentes para a promoção da produção de NO podem ser utilizados, em combinação com o aminexil, sozinho ou como uma mistura, em uma quantidade que varia de $10^{-2}\%$ a 10% do peso total da composição e, de preferência, em uma quantidade que representa de $10^{-2}\%$ a 5% do peso total da composição, por exemplo, de 0,5% a 2%.

25

A composição da presente invenção pode ser para o uso cosmético ou farmacêutico. De preferência, a composição da presente invenção é para o uso cosmético. Assim, a composição deve conter um meio fisiologicamente aceitável não tóxico que pode ser aplicado à pele, incluindo o couro cabeludo e as pálpebras,

e os integumentos tais como as fibras queratínicas humanas. Para os propósitos da presente invenção, o termo "cosmético" é destinado a significar uma composição com uma aparência, odor e sensação agradável.

MEIO ACEITÁVEL FISIOLÓGICAMENTE

5 Dependendo da natureza dos vasodilatadores e/ou dos inibidores de arginase, a composição de acordo com a presente invenção pode ser ingerida ou aplicada na pele ou nas fibras de queratina (a qualquer região cutânea ou fibras a serem tratadas). Ela também pode ser injetada.

10 Para a administração oral, o vasodilatador é vantajosamente um aminoácido e, em particular, a arginina ou a poliarginina. O(s) agente(s) para a promoção da produção do NO pode(m) ser utilizado(s) oralmente em uma quantidade de 0,1 a 300 mg por dia, de 5 a 10 mg/ dia.

15 Uma composição preferida da presente invenção é uma composição para o uso cosmético e, em particular, para a aplicação tópica na pele ou nas fibras de queratina, e especialmente, ao couro cabeludo, ao cabelo, às unhas e aos cílios.

Esta composição pode estar em quaisquer das formas farmacêuticas conhecidas apropriadas para o método de uso.

20 Para a aplicação tópica na pele, incluindo o couro cabeludo, a composição pode estar na forma de uma suspensão ou solução aquosa, alcoólica, aquosa-alcoólica ou oleosa, de uma emulsão ou dispersão mais ou menos fluída e, em particular, líquida ou semi-líquida, consistência obtida pela dispersão de uma fase graxa em uma fase aquosa (o/w) ou inversamente (w/o), de uma dispersão ou emulsão sólida (o/w) ou (w/o), ou mais ou menos
25 fluída ou sólido de gel aquoso, aquoso-alcoólico ou oleoso, ou um pó solto ou compacto a ser utilizado na sua condição ou a ser incorporado em um meio fisiologicamente aceitável, ou então de microcápsulas ou de micropartículas, ou de dispersões vesiculares do tipo iônico e/ ou não iônico.

Uma composição na forma de uma espuma ou outro, na forma de um spray ou um aerosol, compreendendo então um propelente pressurizado, também pode ser contemplado.

5 A composição pode então estar na forma de uma loção, soro, leite, creme o/w ou w/o, gel, pomada, ungüento, pó, bálsamo, adesivo, enchimento impregnado, sabão, bolo ou espuma.

Em particular, a composição para a aplicação no couro cabeludo ou no cabelo pode estar na forma de uma loção para o cuidado do cabelo, por exemplo, a ser aplicado diariamente ou duas vezes por semana, de um xampu
10 ou um condicionador capilar, em particular, a ser aplicado duas vezes por semana ou semanalmente, de um sabão de limpeza do couro cabeludo líquido ou sólido a ser aplicado diariamente, de um produto de modelagem do cabelo (laquê, produto para arrumar o cabelo ou gel de cabelo), de uma máscara de tratamento, ou de um gel ou creme de espuma para a limpeza do cabelo.
15 Também pode estar na forma de um corante de cabelo ou máscara a ser aplicada com um pente ou uma escova.

Além disso, para a aplicação aos cílios ou ao corpo do cabelo, a composição a qual a presente invenção se aplica pode estar na forma de uma máscara pigmentada ou não pigmentada a ser aplicada com uma escova aos
20 cílios ou alternativamente à barba ou bigode.

Para uma composição para o uso pela injeção, a composição pode estar na forma de uma loção aquosa ou uma suspensão oleosa, por exemplo, na forma de soro. Para o uso oral, a composição pode estar na forma de cápsulas, de grânulos, de xaropes orais ou de comprimidos.

25 De acordo com uma realização particular, a composição de acordo com a presente invenção está na forma de um creme capilar ou loção capilar, de um xampu ou um condicionador para o cabelo, ou de uma máscara para o cabelo ou os cílios.

As quantidades de diversos constituintes do meio fisiológico da composição de acordo com a presente invenção são aquelas geralmente utilizadas nos campos em consideração. Além disso, estas composições são preparadas de acordo com os métodos usuais.

5 Quando uma composição é uma emulsão, a proporção da fase graxa pode variar de 2% a 80% em peso e, de preferência, de 5% a 50% em peso, com relação ao peso total da composição. A fase aquosa é ajustada como uma função do teor de fase graxa e do(s) composto(s) (A) e também daquele dos ingredientes adicionais opcionais, de modo a obter 100% em
10 peso. Na prática, a fase aquosa representa de 5% a 99,9% em peso. A fase graxa pode conter compostos graxos ou oleosos que são líquidos na temperatura ambiente (25° C) e na pressão atmosférica (760 mmHg), que são, em geral, conhecidos como óleos. Estes óleos podem ser compatíveis ou incompatíveis entre si e podem formar uma fase graxa líquida
15 macroscopicamente homogênea ou um sistema bifásico ou trifásico.

Em adição aos óleos, a fase graxa pode conter ceras, gomas, polímeros lipofílicos ou produtos "pastosos" ou viscosos contendo partes sólidas e partes líquidas.

A fase aquosa contém água e, opcionalmente, um ingrediente
20 que é miscível em qualquer proporção com água, por exemplo, álcoois C₁ a C₈ inferiores tais como etanol ou isopropanol, polióis, por exemplo, propileno glicol, glicerol ou sorbitol, ou alternativamente, acetona ou éter.

Os emulsificantes e co-emulsificantes utilizados para a obtenção de uma composição na forma de uma emulsão são aqueles geralmente
25 utilizados nos campos cosméticos e farmacêuticos. Suas naturezas também dependem da sensação da emulsão. Na prática, o emulsificante e, opcionalmente, o co-emulsificante estão presentes, na composição, em uma proporção que varia de 0,1% a 30% em peso, de preferência, de 0,5 a 20% em

peso e, ainda melhor, de 1 a 8%. A emulsão pode também conter vesículas de lipídio e, em especial, lipossomos.

Quando a composição está na forma de uma solução oleosa ou gel, a fase graxa pode representar mais do que 90% do peso total da composição.

5 Vantajosamente, a composição é uma solução ou suspensão aquosa, alcoólica ou aquosa-alcoólica, e melhor ainda, uma solução ou suspensão de água/ etanol. A fração alcoólica pode representar de 5% a 99,9% e, ainda melhor, de 8% a 80%.

10 Para uma aplicação de máscara, a composição é uma dispersão cera-em-água ou cera-em-óleo, um gel geleificado ou um gel aquoso, que pode ser pigmentado ou não pigmentado.

CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS DA PRESENTE INVENÇÃO

A composição da presente invenção também pode compreender outros ingredientes geralmente utilizados nos campos em questão, selecionados a
15 partir dos solventes, agentes geleificantes ou espessantes de fase aquosa ou fase oleosa, corantes que são solúveis no meio da composição, partículas sólidas do tipo pigmento ou preenchimento, antioxidantes, agentes conservantes, fragrâncias, eletrólitos, neutralizadores, bloqueadores UV, por exemplo, filtros solares, polímeros formadores de filme, agentes ativos cosméticos ou farmacêuticos com efeito
20 benéfico à pele ou integumentos, e em particular, as fibras de queratina (tais como vitaminas), e suas misturas. Estes aditivos podem estar presentes na composição de acordo com as quantidades geralmente utilizadas no campo cosmético e dermatológico e, em particular, em uma proporção de 0,01 a 50% em peso total da composição, e ainda melhor, de 0,1 a 20%, e por exemplo, de 0,1 a 10%.
25 Dependendo de sua natureza, estes adjuvantes podem ser introduzidos na fase graxa, na fase aquosa e/ou nas vesículas lipídicas e em especial os lipossomos.

Obviamente, os técnicos no assunto irão providenciar a seleção dos aditivos complementares ótimos e/ou de sua quantidade de tal modo que

as propriedades vantajosas da composição de acordo com a presente invenção, em particular, o aumento na densidade das fibras queratínicas não são, ou não são substancialmente, prejudicadas pela adição contemplada.

Dentre os solventes que podem ser utilizados na presente invenção podem ser mencionados os álcoois inferiores de C₂ a C₈, por exemplo, o etanol, isopropanol, propilenoglicol e certos óleos cosméticos leves, por exemplo, os alcanos C₆ a C₁₆.

Dentre os óleos que podem ser utilizados na presente invenção podem ser mencionados os de origem mineral (geléia de petróleo líquido, isoparafina hidrogenada), óleos de origem vegetal (fração líquida de manteiga de karité, óleo de girassol, óleo de damasco, óleo de soja, álcool graxo ou ácido graxo), óleos de origem animal (perhidrosqualeno), óleos sintéticos (ésteres de ácido graxo, óleo de purcelin), óleo de silicone (polidimetilsiloxanos lineares ou cíclicos, fenil trimeticonas) e fluoroóleos (perfluoropoliéteres). Das ceras, pode ser feita menção às ceras de silicone, ceras de abelha, cera de candelila, cera de arroz, cera de carnaúba, cera de parafina ou cera de polietileno.

Dos emulsificantes que podem ser utilizados na presente invenção, podem ser citados, por exemplo, o estearato de glicerila, oleatos de sorbitol, dimeticona copolióis de alquila (com alquila ≥ 8) e suas misturas para uma emulsão w/o. O monoestearato ou o monolaurato de polietileno glicol, o estearato ou o oleato de sorbitol polioxietilenado, e os copolióis dimeticona, e suas misturas, também podem ser utilizados para uma emulsão o/w.

Dos agentes geleificantes hidrofílicos que podem ser utilizados na presente invenção, podem ser citados os polímeros de carboxivinila (carbômero), copolímeros de acrílico tais como copolímeros de acrilato/alcrilato de alquila, poliacrilamidas, polissacarídeos tais como hidroxipropil celulose, gomas e argilas naturais e como agentes geleificantes lipofílicos, pode ser feita menção às argilas modificadas, por exemplo, as bentonas, os

sais metálicos de ácidos graxos, por exemplo, os estearatos de alumínio, sílica tratada hidrofobicamente e etilcelulose, e suas misturas.

As composições podem conter um outro agente ativo adicional além daquele mencionado acima, que pode ser hidrofílico e selecionado a partir das proteínas ou hidrolisados de proteínas, aminoácidos, polióis, uréia, 5 alantoina, açúcares e derivados de açúcar, vitaminas hidrossolúveis, extratos vegetais (aqueles das plantas Iridacea ou da semente de soja) e hidroxiácidos (ácido de frutas, ácido salicílico); ou lipofílico e selecionado a partir do retinol (vitamina A) e seus derivados, especialmente um éster (palmitato de retinila), 10 tocoferol (vitamina E) e seus derivados, especialmente um éster (acetato ou palmitato de tocoferila), ácidos graxos essenciais, ceramidas, óleos essenciais, derivados de ácido salicílico, por exemplo, ácido 5-n-octanoilsalicílico, ésteres de hidroxiácidos e fosfolípídeos, por exemplo, lecitina e suas misturas.

De acordo com uma realização particular da presente invenção, é 15 possível combinar com a combinação acima, pelo menos um composto adicional que promove o novo crescimento capilar e/ou limita a perda de cabelo. Estes compostos adicionais são selecionados, em particular, a partir dos inibidores de lipoxigenase conforme descrito no documento EP 0.648.488, os inibidores de bradiquinina descritos em particular no documento EP 20 0.845.700, agentes anti-androgênicos, ciclosporinas e seus análogos, agentes antimicrobianos e agentes antifúngicos, antiinflamatórios e retinóides sozinhos ou como uma mistura.

Os agentes anti-androgênicos que podem ser utilizados incluem, em particular, os inibidores esteroidais ou não esteroidais de 5α -redutase, tal 25 como finasterido e os compostos descritos no documento US 5.516.779, acetato de ciprosterona, ácido azelaico, seus sais e seus derivados e os compostos descritos no documento US 5,480.913, flutamida, os compostos descritos na patente US 5.411.981, US 5.565.467, e US 4.910.226, e também a

oxendolona, espironolactona, dietilstilbestrol e flutamida.

Os compostos antimicrobianos e antifúngicos podem ser selecionados a partir dos derivados de selênio, cetoconazol, octopirox, triclocarbano, triclosano, piritiona de zinco, itraconazol, metronidazol, crotamitona ou piretrínoides, ácido asiático, hinocitol, mipirocina, tetraciclina, em especial a eritromicina e os compostos descritos no documento EP 0.680.745, hidrocloreto de clinicina, peróxido de benzoila ou peróxido de benzila, minociclina e os compostos que pertencem a classe do imidazol, tais como econazol, cetoconazol ou miconazol ou seus sais, ésteres de ácido nicotínico, incluindo especialmente o nicotinato de tocoferila, nicotinato de benzila e nicotinatos de alquila C₁-C₆, por exemplo, os nicotinatos de metila ou nicotinato de hexila.

Os antiinflamatórios podem ser selecionados a partir dos antiinflamatórios esteroidais, por exemplo, glucocorticóides, corticosteróides (por exemplo: hidrocortisona), e antiinflamatórios não esteroidais, por exemplo, ácido gliciretínico e α -bisabolol, benzidamida e os compostos descritos na EP 0.770.399, WO 94/06434 e FR 2.268.523.

Os retinóis podem ser selecionados a partir do ácido retinóico, isotretinoína, acitretina e tazaroteno.

Os outros compostos ativos para promoção do crescimento capilar e/ou a limitação da perda capilar que pode ser utilizada na composição de acordo com a presente invenção, podem ser mencionados como 6-0-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoil]hexapiranos, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, fenol, oestradiol, maleato de clorfeniramina, derivados de clorofilina, colesterol, cisteína, metionina, mentol, óleo de pimenta, pantotenato de cálcio, pantenol, resorcinol, ativadores da proteína quinase C, inibidores da glicosidase, inibidores da glicosaminoglicanase, ésteres ácidos de piroglutâmico, ácido hexosacarídeo ou acilhexosacarídeo, aril etileno

substituídos, ácidos N-acrilamino, flavonóides, derivados de ascomicinas e análogos, antagonistas de histamina, saponinas, inibidores de proteoglicanase, agonistas e antagonistas de oestrogeno, pseudoterinas, citocinas, promotores do fator de crescimento, inibidores dos promotores IL-1 ou IL-6, IL-10, inibidores TNF, benzofenonas e hidantoínas; vitaminas, por exemplo, vitamina D, análogos da vitamina B12 e pantotenol; triterpenos, por exemplo, ácido ursólico e os compostos descritos nos documentos US 5.529.769, US 5.468.888 e US 5.631.282; agentes antipruriginosos, por exemplo, tenaudina, trimeprazina ou ciproheptadina; hormônios tais como oestriol ou seus análogos, tiroxina e seus sais, progesterona; receptor FP (receptor de prostaglandina tipo F) agonistas tais como latanoprost, bimatoprost, travoprost ou unoproston; inibidores desidrogenase de 15-hidroxiprostaglandina; e suas misturas.

Também pode ser contemplado para a composição, para a aplicação tópica, compreendendo aminexil e/ou um vaso dilatador e/ou um aminoácido e/ou um inibidor arginase, a ser encapsulado, e em particular na forma liposomal, como descrito em particular no documento WO 94/22468. Assim, o composto encapsulado nos lipossomos pode ser entregue seletivamente ao folículo capilar.

A composição de acordo com a presente invenção pode ser aplicada em áreas afetadas pela alopecia do couro cabeludo e do cabelo de um indivíduo e, opcionalmente, deixado em contato por diversas horas e, opcionalmente enxaguado.

A composição pode, por exemplo, ser aplicada pela manhã, deixada em contato por toda a noite, e, opcionalmente, lavada pela manhã com xampu. Estas aplicações podem ser repetidas diariamente para um ou mais meses de acordo com o indivíduo.

Vantajosamente, no processo de acordo com a presente invenção, entre 5 e 500 μ L de uma solução ou uma composição conforme

definida acima são aplicados as áreas do couro cabeludo a serem tratadas.

EXEMPLO

Loção capilar:

	- Aminexil	0,50 g
5	- Oligômero de arginina (7 monômeros)	0,50 g
	- Propileno glicol	30,0 g
	- Álcool etílico	40,0 g
	- Água	q.s.p. 100,0 g

Esta loção é aplicada no couro cabeludo uma ou duas vezes por
10 dia, em uma proporção de 1 ml por aplicação, ao massagear suavemente o couro de modo a fazer com que o agente ativo penetre. A ponta do cabelo é subseqüentemente seca ao ar livre. Esta loção torna possível diminuir a perda de cabelo e promover seu novo crescimento.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO PARA O CUIDADO E/OU O TRATAMENTO DAS FIBRAS QUERATÍNICAS, em particular, das fibras queratínicas humanas e/ou da pele das quais estas fibras emergem, contendo,
5 em um meio fisiologicamente aceitável, a combinação de aminexil com pelo menos um agente para a promoção da produção de NO.

2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, em que a composição é uma composição para a aplicação tópica.

3. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em
10 que ela está na forma de um creme capilar ou uma loção capilar, de um xampu ou um condicionador para o cabelo, ou de uma máscara para os cílios ou o cabelo.

4. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 3, em que ela está na forma de uma solução ou suspensão aquosa,
15 alcoólica ou aquosa-alcoólica.

5. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, em que o agente para a promoção da produção de NO é selecionado a partir de:

- óxido nítrico em si;
- 20 - agentes liberadores de óxido nítrico (NO);
- síntese de NOS e/ou estimuladores da atividade;
- suas misturas.

6. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 5, em que os estimuladores da síntese de NOS são selecionados a partir
25 do ácido araquidônico, bradiquinina, ácido L-glutâmico, histamina, hidroxiguanidina, interleucina-1 α , interleucina-1 β , interleucina-2, lipopolissacarídeos, tetrahydro-L-biopterina e TNF- α . Também pode ser feita menção ao ácido L-2-pirrolidona-5-carboxílico e seus derivados.

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 5, em que a síntese de NOS e/ou os estimuladores da atividade são selecionados a partir dos inibidores de arginase.

8. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 7, em que os inibidores de arginase são selecionados a partir do N-omega-hidroxi-nor-L-arginina (nor-NOHA), ácido aminoborono hexanóico (ABH), ácido S-(+)-amino-5-iodoacetamidopentanóico, difluorometilornitina (DFMO), L-norvalina e S-(2-boronoetil)-L-cisteína.

9. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 8, em que o agente para a promoção da produção de NO é selecionado a partir dos compostos de liberação de NO e o NO em si.

10. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 9, em que os compostos liberadores de NO são selecionados a partir da nitroglicerina, S-nitroso-N-acetilpenicilamina (SNAP), nonoato de dietilenotriamina (nonoato de DETA), S-nitrosotióis e SNAGs (tioaçúcares nitrosados), sinidrodil, N,N-dimetilhexanodiamina (DHMD/ NO), dinitrato de isosorbeto (ISDN), trinitrina (GTN), 5-mononitrato de isosorbeto (IS5N) e aminoácido.

11. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 10, em que o agente para a promoção da produção de NO está na forma molecular e/ou na forma encapsulada nas estruturas particuladas que possuem um tamanho de pode variar de 1 nm a poucos μm .

12. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, em que o aminoácido é selecionado a partir dos aminoácidos básicos e os aminoácidos não polares.

13. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 12, em que o aminoácido é a arginina, lisina ou um oligômero de arginina ou de lisina.

14. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 13, em que o aminoácido está na forma de um monômero ou um oligômero que contém de

2 a 30 aminoácidos, de preferência, de 5 a 20 aminoácidos, e ainda melhor de 5 a 15 aminoácidos.

15. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 14, em que ela contém outros ingredientes selecionados a partir dos solventes, agentes geleificantes ou espessantes de fase aquosa ou fase oleosa, corantes que são solúveis no meio da composição, preenchimento, pigmentos, antioxidantes, agentes conservantes, fragrâncias, eletrólitos, neutralizadores, polímeros formadores de filme, bloqueadores de UV, agentes ativos cosméticos ou farmacêuticos com efeito benéfico à pele ou as fibras de queratina e suas misturas.

16. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 15, em que ela contém pelo menos um composto adicional que promove o novo crescimento capilar e/ou a limitação da perda capilar selecionada a partir de 6-O-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoil]hexapiranose, inibidores de lipoxigenase, os inibidores de bradiquinina, agentes anti-androgênicos, ciclosporinas e seus análogos, agentes antimicrobianos e agentes antifúngicos, antiinflamatórios e retinóides, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, fenol, oestradiol, maleato de clorfeniramina, derivados de clorofilina, colesterol, cisteína, metionina, mentol, óleo de pimenta, pantotenato de cálcio, pantenol, resorcinol, ativadores da proteína quinase C, inibidores da glicosidase, inibidores da glicosaminoglicanase, ésteres ácidos de piroglutâmico, ácido hexosacarídeo ou acilhexosacarídeo, aril etileno substituídos, ácidos N-acrilamino, flavonóides, derivados de ascomicinas e análogos, antagonistas de histamina, saponinas, inibidores de proteoglicanase, agonistas e antagonistas de oestrogeno, pseudoterinas, citocinas, promotores do fator de crescimento, inibidores de IL-1 ou IL-6, promotores de IL-10, inibidores TNF, benzofenonas e hidantoínas; vitaminas D, análogos da vitamina B12 e pantotenol; triterpenos, agentes antipruriginosos, hormônios, agonistas do receptor FP, inibidores

desidrogenase de 15-hidroxiprostaglandina, e suas misturas.

17. PROCESSO COSMÉTICO PARA O TRATAMENTO DAS FIBRAS QUERATINAS HUMANAS E/OU DA PELE, a partir da qual estas fibras emergem, em que na aplicação, na dita pele e/ou nas ditas fibras, uma
5 composição cosmética, conforme descrita em uma das reivindicações de 1 a 16, em deixar dita composição em contato com estas fibras dita pele e, opcionalmente, no enxágüe destas fibras e/ou da pele.

18. PROCESSO COSMÉTICO PARA O TRATAMENTO DO CABELO HUMANO E/OU O COURO CABELUDO, tendo em vista aprimorar sua
10 condição e/ou sua aparência, em que consiste na aplicação, ao cabelo e/ou ao couro cabeludo, de uma composição cosmética conforme descrita em uma das reivindicações de 1 a 16, em deixar dita composição em contato com o cabelo e/ou o couro cabeludo e, opcionalmente, no enxágüe do cabelo e/ou do couro cabeludo.

19. PROCESSO COSMÉTICO PARA O CUIDADO E/OU PARA
15 A CONSTITUIÇÃO DOS CÍLIOS HUMANOS, tendo em vista aprimorar sua condição e/ou sua aparência, em que ele consiste na aplicação, aos cílios, de uma composição de máscara, conforme descrita em uma das reivindicações de 1 a 16, e ao deixar dita composição em contato com o cabelo e/ou o couro cabeludo.

20. USO DA COMBINAÇÃO DE AMINEXIL, com pelo menos
20 um agente para a promoção da produção de NO, conforme descrito em umas das reivindicações de 1 a 19, em uma composição cosmética para cuidar e/ou constituir as fibras de queratina dos seres humanos, como um agente para a redução da perda das fibras de queratina e/ou o aumento de sua densidade.

21. USO DA COMBINAÇÃO DE AMINEXIL, com pelo menos
25 um agente para a promoção da produção de NO, conforme descrito em umas das reivindicações de 1 a 20, para preparar a composição para o cuidado e/ou para o tratamento das fibras de queratina dos seres humanos, destinados a induzir e/ou estimular o crescimento das fibras de queratina e/ou para cessar

sua perda e/ou para aumentar sua densidade.

22. USO, de acordo com a reivindicação 20 ou 21, em que as fibras de queratina são as sobrancelhas, os cílios, a barba, o bigode, os pêlos pubianos e também as unhas.

5 23. USO, cosmético da combinação de aminexil com pelo menos um agente para a promoção da produção de NO, conforme descrito em uma das reivindicações de 1 a 22, em uma composição cosmética para o cabelo, como um agente de cuidado do couro cabeludo e, em particular, como um agente com uma ação anticaspa no couro cabeludo, e/ou a ação
10 cicatrizadora no couro cabeludo e/ou uma ação contra a transformação do cabelo humano em oleoso.

24. USO DA COMBINAÇÃO DE AMINEXIL, com pelo menos um agente para a promoção da produção de NO, conforme descrito em uma das reivindicações de 1 a 23, para a fabricação de uma composição destinada a tratar
15 e/ou limitar a formação de caspa no couro cabeludo e/ou cicatrizar o couro cabeludo e/ou tratar e/ou limitar a formação de oleosidade no cabelo humano.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO PARA O CUIDADO E/OU O TRATAMENTO DAS FIBRAS QUERATÍNICAS, PROCESSO COSMÉTICO PARA O TRATAMENTO DAS FIBRAS QUERATINAS HUMANAS E/OU DA PELE, PROCESSO COSMÉTICO PARA O TRATAMENTO DO CABELO HUMANO E/OU O COURO CABELUDO, 5 PROCESSO COSMÉTICO PARA O CUIDADO E/OU PARA A CONSTITUIÇÃO DOS CÍLIOS HUMANOS E USO DA COMBINAÇÃO DE AMINEXIL”

A presente invenção refere-se a uma composição tópica para o tratamento e/ou a reconstituição das fibras de queratina, em um meio 10 fisiologicamente aceitável a combinação de aminexil com pelo menos um agente para a promoção da produção de NO. Esta composição torna possível induzir e/ou estimular o crescimento das fibras de queratina tal como do cabelo e dos cílios e/ou cessar a sua perda e/ou aumentar a sua densidade.