



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0907086-9 A2



(22) Data do Depósito: 29/01/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 16/06/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO PARA USO NA REDUÇÃO DA APARÊNCIA DE LINHAS FINAS OU RUGAS OU PARA A REDUÇÃO DA INFLAMAÇÃO DA PELE COM INGREDIENTES ATIVOS AROMÁTICOS E USO DE 4-ETIL-3,7-DIMETILOCTA-1,6-DIÊN-3-OL OU 2-ISOBUTIL-4-METILTETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-OL PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE UMA CONDIÇÃO DA PELE

(51) Int. Cl.: A61K 31/365; A61K 31/045; A61K 31/35; A61P 17/00.

(30) Prioridade Unionista: 01/02/2008 US 61/025,631; 18/04/2008 US 12/105,957.

(71) Depositante(es): MARY KAY INC..

(72) Inventor(es): BOB WALKE; CRISTIE GOMEZ; TIFFANY FLORENCE; MICHELLE HINES.

(86) Pedido PCT: PCT US2009032430 de 29/01/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/099890 de 13/08/2009

(85) Data da Fase Nacional: 30/07/2010

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO PARA USO NA REDUÇÃO DA APARÊNCIA DE LINHAS FINAS OU RUGAS OU PARA A REDUÇÃO DA INFLAMAÇÃO DA PELE COM INGREDIENTES ATIVOS AROMÁTICOS E USO DE 4-ETIL-3,7-DIMETILOCTA-1,6-DIÊN-3-OL OU 2-ISOBUTIL-4-METILTETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-OL PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE UMA CONDIÇÃO DA PELE A presente invenção refere-se a um método de tratamento de pele, de redução de dano oxidativo a uma célula epitelial, de redução da atividade da lipoxigenase (LO) em uma célula epitelial, de redução da atividade da ciclo-oxigenase (COX) em uma célula epitelial, de redução do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em uma célula epitelial, ou de redução da atividade da enzima metaloproteinase da matriz em uma célula epitelial, compreendendo contatar a pele ou uma célula epitelial com um ingrediente ativo na pele aromático.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO PARA USO NA REDUÇÃO DA APARÊNCIA DE LINHAS FINAS OU RUGAS OU PARA A REDUÇÃO DA INFLAMAÇÃO DA PELE COM INGREDIENTES ATIVOS AROMÁTICOS E USO DE 4-ETIL-3,7-DIMETILOCTA-1,6-DIEN-3-OL OU 2-ISOBUTIL-4-METILTETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-OL PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE UMA CONDIÇÃO DA PELE**".

Referência Cruzada a Pedidos de Patente Relacionados

Este pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Patente US N° 12/105.957, depositado em 18 de abril de 2008, e Pedido de Patente Provisória US No. 61/025.631, depositado em 1° de fevereiro de 2008, cujos conteúdos estão aqui incorporados por referência.

Antecedentes da Invenção

A. Campo da Invenção

A presente invenção refere-se, em geral, a métodos de tratamento de pele. Em particular, a presente invenção refere-se a composições tópicas para cuidado da pele, que incluem ingredientes verificados como tendo efeitos benéficos na pele.

B. Descrição da Técnica Relacionada

Na indústria cosmética, determinados ingredientes (tanto ingredientes ativos na pele quanto não ativos) podem ter odores bastante desagradáveis. Tais ingredientes incluem compostos contendo nitrogênio, compostos heterocíclicos e compostos contendo enxofre. O resultado final é a produção de composições cosméticas com mau cheiro.

Ingredientes neutralizantes de odor têm sido usados para reduzir ou mascarar composições cosméticas malcheirosas. O uso de compostos químicos aromáticos e combinações de tais compostos tem sido bem-sucedido a este respeito. Exemplos de tais ingredientes podem ser encontrados em *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, 10ª Edição (2004).

Portanto, um dos problemas associados com o uso de ingredientes malcheirosos ativos na pele é que ingredientes químicos adicionais po-

dem ter que ser usados para mascarar os odores desagradáveis causados pelo ingrediente ativo na pele.

Sumário da Invenção

Os inventores descobriram novos usos de compostos químicos aromáticos que eram anteriormente tidos como sendo úteis apenas como agentes neutralizantes de odor. Nesse sentido, os inventores identificaram determinados compostos químicos aromáticos que são cosmeticamente eficazes no tratamento da pele ou células epiteliais ou impedir dano na pele ou na célula epitelial enquanto também são capazes de reduzir, mascarar ou impedir a intensidade de composições cosméticas malcheirosas (por exemplo, ingredientes ou compostos ativos na pele aromáticos). Portanto, as composições da presente invenção podem excluir ou reduzir a quantidade de compostos neutralizantes de odor em casos onde um ingrediente ativo na pele aromático da presente invenção é usado. Entretanto, os inventores contemplam o uso de compostos neutralizantes de odor em composições que também incluem os ingredientes ativos na pele aromáticos descritos ao longo deste relatório descritivo. Uma vantagem técnica adicional da descoberta dos inventores é que composições (e seus correspondentes métodos de uso) não requerem o uso de ingredientes ativos na pele que foram anteriormente usados na indústria. Isso permite a um fabricante produzir formulações eficazes para cuidados pessoais com um cheiro agradável e que não incluem um ingrediente ativo na pele tradicional, desse modo reduzindo os custos associados com a fabricação da formulação.

Em um aspecto não-limitante, é divulgado um método de tratamento ou prevenção de uma condição da pele compreendendo topicamente aplicar uma composição que inclui, compreende, consiste essencialmente em e / ou consiste em um ingrediente ativo na pele aromático sobre a pele, em que a aplicação tópica da composição trata ou impede a condição da pele. O método pode incluir topicamente aplicar a composição a uma porção da pele que precisa de tratamento. Em certas modalidades, uma quantidade cosmeticamente eficaz do ingrediente ativo na pele aromático é aplicada sobre a pele. Exemplos não-limitantes de uma quantidade cosmeticamente

eficaz incluem 0,005% a 2,0% em peso da composição (note que outras faixas são contempladas e descritas ao longo deste relatório descritivo). Em certos aspectos não-limitantes, o ingrediente ativo na pele aromático pode ser selecionado a partir do grupo que consiste naqueles identificados na Tabela 1 abaixo (por exemplo, 1,4-dioxaciclo-heptadecano-5,17-diona; (3E)-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)but-3-en-2-ona; 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octa-hidro-2,3,8,8-tetrametil-2-naftalenil)etan-1-ona; 1-(2,3,8,8-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octa-hidronaftalen-2-il)etanona; 1-(2,3,8,8-tetrametil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octa-hidronaftalen-2-il)etanona; 4-metil-3-decen-5-ol; 2,6-dimetil-5-heptenal; 3,3-dimetil-5(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-4-penten-2-ol; 3-hexen-1-ol (E) e (Z); 3-oxo-2-pentilciclopentanocarboxilato de metila; 4-etil-3,7-dimetil-octa-1,6-dien-3-ol; 2-isobutil-4-metiltetra-hidro-2H-piran-4-ol; α -metil-1,3-benzodioxol-5-propionaldeído; 5-heptildi-hidrofuran-2(3H)-ona; 3-(4-isopropilfenil)-2-metilpropanal; 2-metildecanal; 2,4-nonadien-1-al; 2-dodecenal (E); 2,6-nonadien-1-al (*trans, trans; trans, cis*); 1-dodecanal; acetato de 4-terc-butilciclo-hexila; non-2-enoato de metila; 1-metil-3-(4-metilpent-3-enil)ciclo-hex-3-enocarbaldeído; acetato de 3a,4,5,6,7,7a-hexa-hidro-4,7-metano-1h-inden-5(ou 6)-ila; 3-(4-etilfenil)-2,2-dimetilpropanal; 3-(2-etilfenil)-2,2-dimetilpropanal; (Z)-4-metil-3H-benzo[c][1,2]dioxepin-3-ona; acetato de *cis*-2-hexenila; (Z)-2-(but-2-enil)-3-metilciclopent-2-enona; 2,2-dimetil-6-metilenociclo-hexanocarboxilato de metila; (Z)-5-(hidroxi-imino)octan-3-ona; (2,4,6-)trimetil-3-ciclo-hexeno-1-carboxaldeído; (3,5,6-)trimetil-3-ciclo-hexeno-1-carboxaldeído; 5-pentildi-hidrofuran-2(3H)-ona; *cis*-6-nonenal; 3-isopropilbiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de etila e acetato de 3,7-dimetil-6-octen-1-ila). A composição pode incluir um único ingrediente ativo na pele aromático ou qualquer combinação de ingredientes ativos na pele aromáticos. A título de exemplo, a composição pode incluir pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30 dos ingredientes ativos na pele aromáticos, incluindo qualquer combinação dos mesmos. Exemplos não-limitantes de condições da pele incluem prurido, veias da aranha, lentigo, manchas de idade, púrpura senil, queratoses, melasmas, manchas, linhas ou rugas finas, nódulos,

pele danificada pelo sol, dermatite (incluindo, mas não limitada à dermatite seborreica, dermatite numular, dermatite de contato, dermatite atópica, dermatite esfoliativa, dermatite perioral, dermatite de estase), psoríase, foliculite, rosácea, acne, impetigo, erisipelas, eritrasma, eczema e outras condições inflamatórias da pele. Em determinados aspectos não-limitantes, a condição da pele pode ser causada por exposição à luz UV, idade, irradiação, exposição solar crônica, poluentes ambientais, poluição do ar, vento, frio, calor, substâncias químicas, patologias, fumo ou falta de nutrição. A pele pode ser pele facial ou não facial (por exemplo, braços, pernas, mãos, peito, costas, pés, etc). O método também pode compreender identificar uma pessoa em necessidade de tratamento de pele e / ou aplicação tópica da composição a uma área da pele que precisa de tal tratamento. A pessoa pode ser do sexo masculino ou feminino. A idade da pessoa pode ser pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou mais anos de idade, ou qualquer faixa desejável da mesma. Em outro aspecto, o método pode incluir topicamente aplicar uma quantidade eficaz para: aumentar da taxa de renovação do estrato córneo da pele, aumentar da síntese de colágeno em fibroblastos, aumentar os mecanismos de defesa celulares antioxidantes (por exemplo, adições exógenas de antioxidantes podem reforçar, renovar ou evitar a perda de antioxidantes celulares, tais como catalase e glutathione em células epiteliais (por exemplo, queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans, etc.); inibir a produção de melanina em melanócitos; reduzir ou prevenir dano oxidativo à pele (incluindo redução da quantidade de oxidação de proteína e / ou peróxidos lipídicos na pele).

Em outro aspecto, é descrito um método de redução ou prevenção da atividade da enzima lipoxigenase, ciclo-oxigenase (COX), fator de necrose tumoral α (TNF- α) ou metaloproteinase da matriz (MMP) em uma célula, compreende contatar a célula com um ingrediente ativo na pele aromático, em que contatar a célula com o ingrediente aromático reduz ou previne a atividade da enzima lipoxigenase, ciclo-oxigenase (COX), fator de necrose tumoral α (TNF- α) ou metaloproteinase da matriz (MMP) na célula. Também descrito é um método de redução ou prevenção de dano oxidativo

em uma célula, compreendendo contatar a célula com um ingrediente ativo na pele aromático, em que contatar a célula com o ingrediente aromático reduz dano oxidativo na célula. A célula pode ser uma célula epitelial. Exemplos não-limitantes de células epiteliais incluem queratinócitos epidérmicos humanos, fibroblastos dérmicos humanos ou melanócitos humanos. Exemplos não-limitantes de ciclo-oxigenase incluem ciclo-oxigenase-1 ou ciclo-oxigenase-2. Exemplos não-limitantes da enzima metaloproteinase da matriz incluem MMP3 ou MMP9. O ingrediente ativo na pele aromático pode ser selecionado a partir do grupo que consiste naqueles identificados na Tabela 1 abaixo. O ingrediente ativo na pele aromático está compreendido em uma composição. Os ingredientes ativos na pele tradicionais não precisam obter o efeito desejado devido à descoberta dos inventores de novos ingredientes ativos na pele. As células podem ser contatadas com um único ingrediente ativo na pele aromático ou qualquer combinação de ingredientes ativos na pele aromáticos. A título de exemplo, as células podem ser contatadas com pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30 dos ingredientes ativos na pele aromáticos, incluindo qualquer combinação dos mesmos.

Em certas modalidades, composições da presente invenção podem diminuir a quantidade de oxidação interna e / ou dano oxidativo externo em uma célula. Em outros aspectos, as composições podem aumentar a síntese de colágeno em uma célula. As composições também podem reduzir inflamação na pele, tal como reduzindo a produção de citocina inflamatória em uma célula. Exemplos não-limitantes de tais células incluem queratinócito epidérmico humano, célula dérmica, fibroblastos humanos, melanócitos humanos, equivalentes de tecido *in vitro* derivados de célula humana tridimensional ou melanócitos humanos ou qualquer combinação dos mesmos (por exemplo, combinação de queratinócitos humanos e fibroblastos humanos ou uma combinação de queratinócitos humanos e melanócitos humanos).

Também descrito é um método de clareamento da pele ou escurecimento do tom da pele compreendendo a aplicação das composições da

presente invenção à pele. O método pode também compreender identificar uma pessoa em necessidade de clareamento da pele ou escurecimento do tom da pele. Os métodos podem também incluir inibição da melanogênese em uma célula epitelial, inibição da tirosinase ou síntese da tirosinase em uma célula epitelial, ou inibição do transporte de melanina para queratinócitos em uma célula epitelial. A composição pode até apagar a pigmentação da pele. Em um aspecto não-limitante, o clareamento da pele pode incluir a redução da aparência de uma mancha de idade, uma descoloração da pele ou uma sarda.

10 Também descrito é um método de tratamento de hiperpigmentação compreendendo aplicar as composições da presente invenção à pele. O método pode também compreender identificar uma pessoa em necessidade de tratamento de hiperpigmentação. Métodos adicionais contemplados pelo inventor incluem métodos de redução da aparência de uma mancha de idade, uma descoloração da pele, ou uma sarda, reduzir ou prevenir a aparência de linhas ou rugas finas na pele, ou aumento da firmeza da pele através de aplicação tópica a uma porção da pele que precisa de tal tratamento.

15 Outro aspecto da presente invenção inclui uma composição compreendendo, consistindo essencialmente em, e / ou consistindo em uma quantidade eficaz de um ingrediente ativo na pele aromático ou combinação de tais ingredientes. A composição pode incluir excipientes tradicionais (tais como aqueles descritos abaixo), um ingrediente ativo na pele aromático da presente invenção, e pode excluir ingredientes ativos na pele tradicionais. A composição pode ser uma composição tópica para cuidado da pele. O ingrediente ativo na pele aromático pode ser selecionado a partir do grupo que consiste em: aqueles identificados na Tabela 1 abaixo. A composição pode ser livre de fragrância. Em determinados aspectos, a composição não inclui um outro composto aromático. A composição não inclui um outro ingrediente ativo na pele em certas modalidades e / ou não inclui um outro composto aromático. A composição pode incluir um único ingrediente ativo na pele aromático ou qualquer combinação de ingredientes ativos na pele aromáticos. A título de exemplo, a composição pode incluir pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ou 30 dos ingredientes ativos na pele aromáticos, incluindo qualquer combinação dos mesmos. A combinação dos ingredientes ativos na pele aromáticos pode funcionar junto sinergisticamente ou de uma maneira complementar para produzir efeitos que excedam os efeitos do que seria esperado se os ingredientes ativos na pele aromáticos fossem usados em composições separadas. Efeitos sinérgicos não-limitantes incluem a redução de dano oxidativo interno ou externo, produção reduzida de colágeno, redução em respostas inflamatórias e a inibição da melanogênese, ou redução ou prevenção da atividade da enzima lipoxigenase, ciclo-oxigenase (COX), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) ou metaloproteinase da matriz (MMP) em uma célula epitelial. Em certas modalidades, as composições são formuladas em formulações tópicas para cuidado da pele. As composições podem ser composições cosméticas. Em outros aspectos, as composições podem ser formuladas como emulsões (por exemplo, emulsões óleo-em-água e água-em-óleo), cremes, loções, soluções (por exemplo, solução aquosas ou hidroalcoólicas), bases anidras (por exemplo, batom ou um pó), géis e pomadas. Em outras modalidades não-limitantes, as composições da presente invenção podem estar incluídas em produtos antienvhecimento, de limpeza ou hidratantes. As composições também podem ser formuladas para aplicação tópica à pele pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou mais vezes por dia durante o uso. Em outros aspectos da presente invenção, as composições podem ser de armazenamento estável ou de cor estável, ou ambos. Também é contemplado que a viscosidade da composição pode ser selecionada para alcançar um resultado desejado (por exemplo, dependendo do tipo de composição desejada, a viscosidade de tal composição pode ser de cerca de 1 cps a bem mais de 1 milhão de cps ou qualquer faixa ou número inteiro desejável na mesma (por exemplo, 2 cps, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 20000, 30000, 40000, 50000, 60000, 70000, 80000, 90000, 100000, 200000, 300000, 400000, 500000, 600000, 700000, 800000, 900000, 1000000 cps, etc., conforme medido em

um Viscômetro Brookfield usando uma haste TC a 2,5 rpm a 25 °C). As composições da presente invenção também podem ser modificadas para terem um valor desejado de capacidade de absorbância do radical oxigênio (ORAC). Em certos aspectos não-limitantes, as composições da presente invenção podem ser modificadas para terem um valor de ORAC por mg de pelo menos cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 15000, 20000, 30000, 50000, 100000 ou mais ou qualquer faixa desejável. As composições em aspectos não limitantes podem ter um pH de cerca de 6 a cerca de 9. Em outros aspectos, o pH pode ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14. Em outros aspectos, as composições podem ser protetores solares tendo um fator de proteção solar (FPS) de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ou mais. Em certos aspectos, as composições incluem ingredientes neutralizantes de odor diferentes dos ingredientes ativos na pele aromáticos descritos ao longo desse relatório descritivo.

Também contemplados são conjuntos que incluem as composições da presente invenção. Em certas modalidades, a composição está compreendida em um recipiente. O recipiente pode ser um frasco, dispensador ou embalagem. O recipiente pode dispensar uma quantidade predeterminada da composição. Em certos aspectos, as composições são dispensadas em uma pulverização, grande quantidade ou líquido. O recipiente pode incluir indícios em sua superfície. Os indícios podem ser uma palavra, uma abreviação, uma figura ou um símbolo.

Também contemplado é um produto compreendendo uma composição da presente invenção. Em aspectos não-limitantes, o produto pode ser um produto cosmético. O produto cosmético pode ser aqueles descritos em outras seções desse relatório descritivo ou aqueles conhecidos para uma pessoa versada na técnica. Exemplos não-limitantes de produtos incluem um hidratante, um creme, uma loção, um amaciador para pele, um creme de base, um creme noturno, um batom, um produto para limpeza, um tonifican-

te, um protetor solar, uma máscara ou um produto antienvelhecimento.

É contemplado que qualquer modalidade discutida nesse relatório descritivo pode ser implementada com relação a qualquer método ou composição da invenção, e vice-versa. Além disso, composições da invenção podem ser usadas para alcançar métodos da invenção.

O termo "cerca" ou "aproximadamente" é definido como sendo próximo, conforme entendido por aquele versado na técnica, e em uma modalidade não-limitante, os termos são definidos como estando dentro de 10%, preferivelmente dentro de 5%, mais preferivelmente dentro de 1%, e ainda mais preferivelmente dentro de 0,5%.

O termos "inibir" ou "reduzir" ou qualquer variação desses termos, quando usados nas reivindicações e / ou relatório descritivo, incluem qualquer diminuição mensurável ou inibição completa para alcançar um resultado desejado.

O termo "eficaz", como é usado no relatório descritivo e / ou reivindicações, significa adequar para alcançar um resultado desejado, esperado ou pretendido. Por exemplo, uma "quantidade eficaz" ou uma "quantidade cosmeticamente eficaz" ou uma "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade que é adequada para alcançar um resultado desejado, esperado ou pretendido. O uso de um ingrediente(s) ativo(s) na pele aromático(s) nos métodos e composições da presente invenção pode incluir uma "quantidade eficaz" ou uma "quantidade cosmeticamente eficaz" ou uma "quantidade terapeuticamente eficaz". Tais quantidades podem variar dependendo do(s) ingrediente(s) ativo(s) na pele aromático(s), da condição a ser tratada ou prevenida e sua gravidade, do modo de administração, e da idade da pessoa a ser tratada, porém podem ser determinadas rotineiramente pelo versado na técnica com relação a seu próprio conhecimento e a esta descrição. Adicionalmente, ingredientes ativos na pele tradicionais não são necessários e podem ser, se desejado, excluídos das composições, embora ainda obtendo o resultado desejado, esperado ou pretendido.

Em uma modalidade, composições tópicas para a pele da presente invenção são farmacologicamente ou cosmeticamente alinhadas. "Far-

maceuticamente alinhadas" e / ou "cosmeticamente alinhadas" descreve uma composição que tem propriedades táteis particulares com sensação agradável na pele (por exemplo, composições que não são muito aguadas ou gordurosas, composições que têm uma textura sedosa, composições que são não pegajosas ou viscosas, etc.). Farmaceuticamente ou cosmeticamente alinhadas também podem se referir às propriedades de cremosidade ou lubrificação da composição ou às propriedades de retenção de umidade da composição.

"Aplicação tópica" significa aplicar ou espalhar uma composição sobre a superfície de tecido queratinoso. "Composição tópica para a pele" inclui composições adequadas para aplicação tópica sobre tecido queratinoso. Tais composições são tipicamente dermatologicamente aceitáveis na medida em que elas não têm toxicidade indevida, incompatibilidade, instabilidade, resposta alérgica e similares, quando aplicadas à pele. Composições tópicas para cuidado da pele da presente invenção podem ter uma viscosidade selecionada para evitar gotejamento ou aglutinação significativa após aplicação à pele. A aplicação tópica pode ser seletiva na medida em que a composição pode ser aplicada em áreas de tecido queratinoso que estão em necessidade de tratamento e não em áreas que não precisam de tal tratamento.

"Tecido queratinoso" inclui camadas contendo queratina dispostas como a cobertura protetora mais externa de mamíferos e inclui, porém não está limitado a, pele, cabelo e unhas.

O uso da palavra "um", "uma" quando usado em conjunto com o termo "compreendendo" nas reivindicações e / ou relatório descritivo pode significar "um", porém também é consistente com o significado de "um ou mais", "pelo menos um" e "um ou mais do que".

O uso do termo "ou" nas reivindicações é usado para significar "e / ou", a menos que explicitamente indicado para se referir a alternativas apenas ou em que as alternativas sejam reciprocamente exclusivas, embora a descrição suporte uma definição que se refere a alternativas apenas e "e / ou".

Conforme usado nesse relatório descritivo e reivindicação(ões), as palavras "compreendendo" (e qualquer forma de compreender, tal como "compreendem" ou "compreende"), "tendo" (e qualquer forma de ter, tal como "têm" e "tem"), "incluindo" (e qualquer forma de incluir, tal como "inclui" e "incluem") ou "contendo" (e qualquer forma de conter, tal como "contém" e "contêm") são inclusivas ou em aberto e não excluem elementos ou etapas de método adicionais, não enumerados.

Outros objetivos, características e vantagens da presente invenção se tornarão aparentes a partir da descrição detalhada a seguir. Deve ser entendido, entretanto, que a descrição detalhada e os exemplos, embora indicando modalidades específicas da invenção, são dados a título de ilustração apenas. Adicionalmente, é contemplado que alterações e modificações dentro do espírito e escopo da invenção se tornarão aparentes para aqueles versados na técnica a partir dessa descrição detalhada.

15 Descrição de Modalidades Ilustrativas

Na sociedade moderna voltada para a imagem, as pessoas estão continuamente procurando um produto que possa melhorar a aparência visual de sua pele. Muitas vezes, pele envelhecida, tom de pele desigual ou pele danificada por fatores ambientais, tais como luz UV, exposição solar crônica, poluentes ambientais, substâncias químicas, patologias ou fumo, estão associados com pele pouco atraente. Tentativas anteriores para melhorar a aparência visual da pele muitas vezes envolvia o uso de ingredientes ativos na pele que têm um aroma desagradável ou malcheiroso.

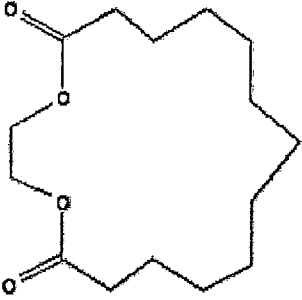
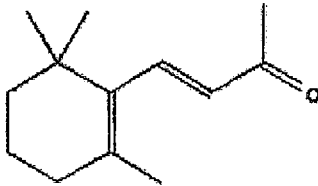
Os inventores descobriram novos usos de compostos químicos aromáticos que foram anteriormente tido como sendo úteis apenas como agentes neutralizantes de odor. Conforme explicado em aspectos não-limitantes nas seções a seguir, os ingredientes ativos na pele aromáticos descobertos pelos inventores se mostraram como sendo eficazes no tratamento de uma ampla variedade de incômodos da pele e prevenir danos à pele. Esses compostos podem ser incorporados em todos os tipos de composições cosméticas. Esses e outros aspectos da presente invenção estão descritos em maiores detalhes não-limitantes abaixo.

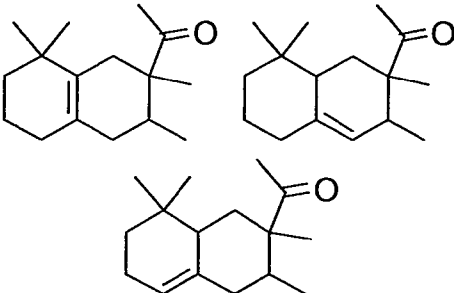
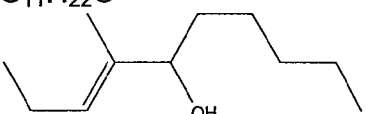

A. Ingredientes ativos na pele aromáticos

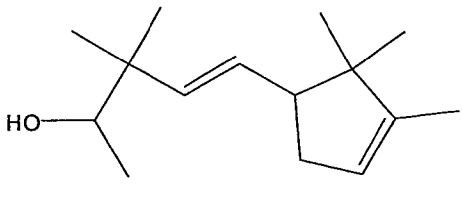
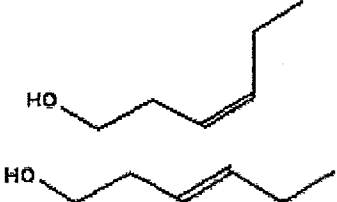
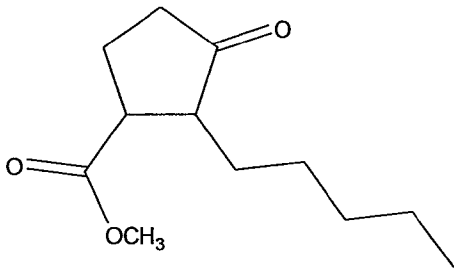
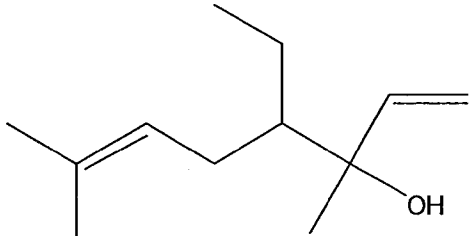
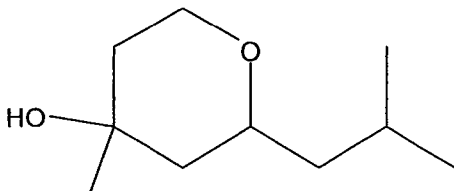
O inventor descobriu que os compostos listados na Tabela 1 têm propriedades surpreendentes e inesperadas que são benéficas para a pele humana. Dados dando suporte a essas propriedades (incluindo como esses dados foram obtidos) estão apresentados na seção EXEMPLOS abaixo, que estão incorporados a esta seção por referência. As propriedades benéficas desses compostos variam da redução ou prevenção de dano oxidativo à pele ou células epiteliais, redução ou prevenção da atividade da lipoxygenase na pele ou células epiteliais, redução ou inibição da atividade da ciclo-oxigenase (COX) na pele ou células epiteliais, redução ou inibição do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na pele ou células epiteliais, e redução ou inibição da atividade da enzima metaloproteinase da matriz (MMP) na pele ou células epiteliais.

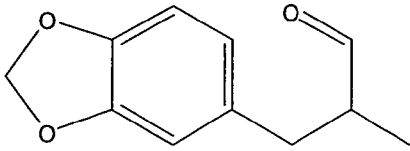
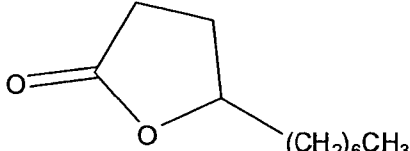
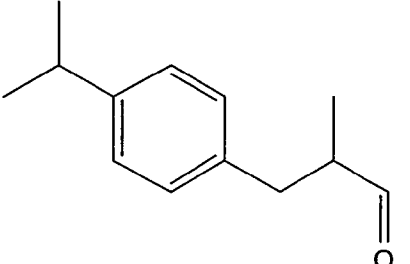
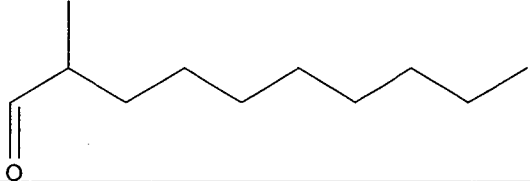
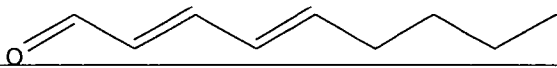
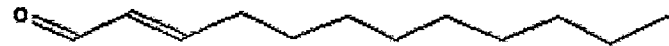
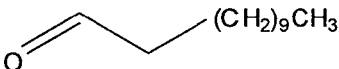
TABELA 1

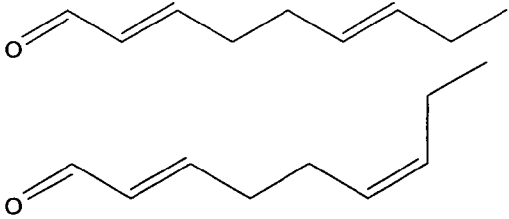
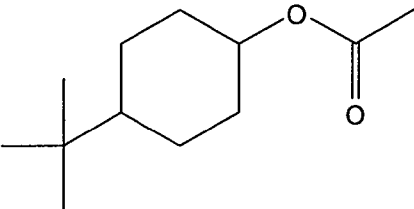
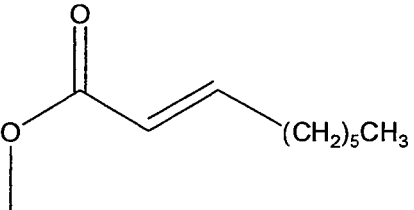
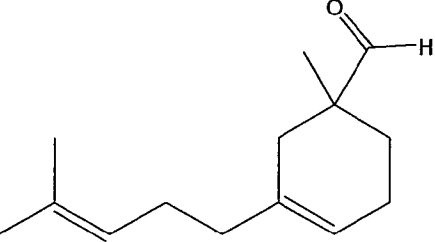
15 (Ingredientes Ativos na Pele Aromáticos)

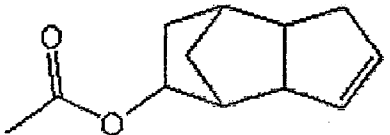
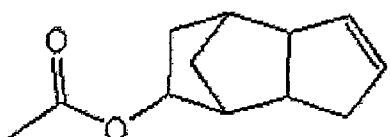
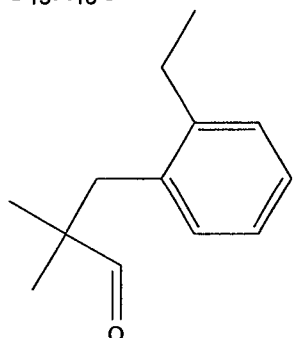
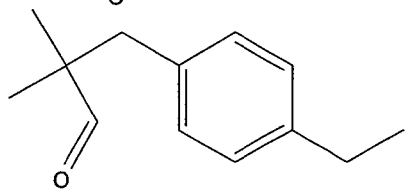
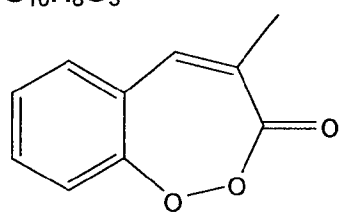
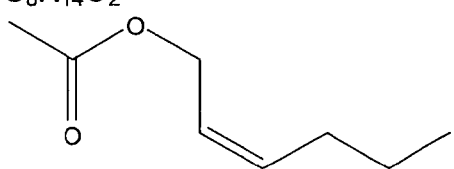
| Estrutura | CAS # | Nome Químico (nome alternativo) |
|--|------------|---|
| $C_{15}H_{26}O_4$  | 105-95-3 | 1,4-dioxacycloheptadecano-5,17-diona (Brassilato de Etileno) |
| $C_{13}H_{20}O$  | 14901-07-6 | (3E)-4-(2,6,6-trimetilciclo-hex-1-en-1-il)but-3-en-2-ona (Beta Ionona) |

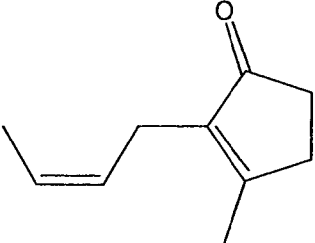
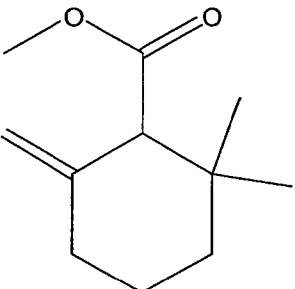
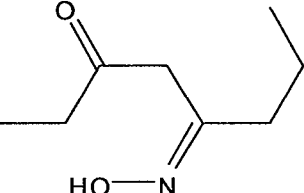
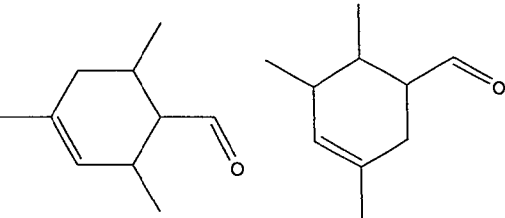
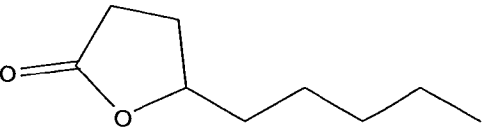
| Estrutura | CAS # | Nome Químico (nome alternativo) |
|--|--|---|
| <p>$C_{16}H_{26}O$</p>  <p>(mistura)</p> | <p>54464-57-2, 68155-66-8 e 68155-67-9</p> | <p>1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octa-hidro-2,3,8,8-tetrametil-2-naftalenil)etan-1-ona; 1-(2,3,8,8-tetrametil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octa-hidronaftalen-2-il)etanona; e 1-(2,3,8,8-tetrametil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octa-hidronaftalen-2-il)etanona (Iso E super)</p> |
| <p>$C_{11}H_{22}O$</p>  | <p>81782-77-6</p> | <p>4-metil-3-decen-5-ol</p> |
| <p>$C_9H_{16}O$</p>  | <p>106-72-9</p> | <p>2,6-dimetil-5-heptenal (Melanol)</p> |

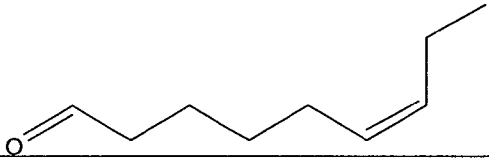
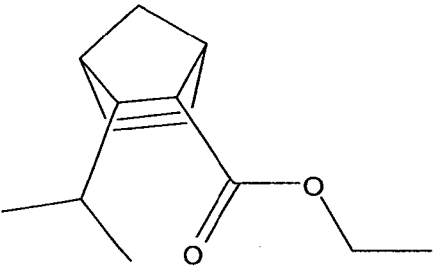
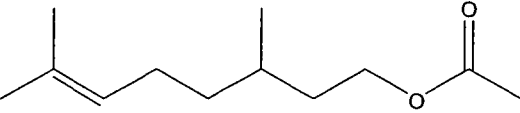
| Estrutura | CAS # | Nome Químico (nome alternativo) |
|--|-----------------|--|
| $C_{15}H_{26}O$  | 10789 8-54-4 | 3,3-dimetil- 5(2,2,3-trimetil-3- ciclopenten-1-il)- 4-penten-2-ol (Polisantol) |
| $C_6H_{12}O$  | 928- 96-1 | 3-hexen-1-ol (E) e (Z) |
| $C_{13}H_{22}O_3$  | 24851- 98-7 | 3-oxo-2- pentilciclopenta- nocarboxilato de metila (Di-hidro Jasm- onato de Metila) |
| $C_{12}H_{22}O$  | 10339- 55-6 | 4-etil-3,7- dimetilocta-1,6- dien-3-ol (Etil Linalool) |
| $C_{10}H_{20}O_2$  | 63500- 71-0 | 2-isobutil-4- metiltetra-hidro- 2H-piran-4-ol (Florol) |

| Estrutura | CAS # | Nome Químico (nome alternativo) |
|--|------------|---|
| $C_{11}H_{12}O_3$  | 1205-17-0 | α-metil-1,3-benzodioxol-5-propionaldeído (Helional) |
| $C_{11}H_{20}O_2$  | 104-67-6 | 5-heptildi-hidrofuran-2(3H)-ona (Aldeído C-14) |
| $C_{13}H_{18}O$  | 103-95-7 | 3-(4-isopropilfenil)-2-metilpropanal (Aldeído de Ciclamen) |
| $C_{11}H_{22}O$  | 19009-56-4 | 2-metildecanal (Aldeído C-11 MOA) |
| $C_9H_{14}O$  | 5910-87-2 | 2,4-nonadien-1-al |
| $C_{12}H_{22}O$  | 20407-84-5 | 2-dodecenal (E) (trans-2-dodecenal) |
| $C_{12}H_{24}O$  | 112-54-9 | 1-dodecanal (Aldeído C-12 Láurico) |

| Estrutura | CAS # | Nome Químico (nome alternativo) |
|---|-----------------------|---|
| $C_9H_{14}O$  (separadamente ou mistura) | 557-48-2 e 17587-33-6 | 2,6-nonadien-1-al (<i>trans, trans</i> ; <i>trans, cis</i>) |
| $C_{12}H_{22}O_2$  | 32210-23-4 | Acetato de 4 - terc-butilciclo- hexila (Vertenex® H.C.) |
| $C_{10}H_{18}O_2$  | 111-79-5 | non-2-enoato de metila (Neofolione) |
| $C_{14}H_{22}O$  | 52474-60-9 | 1-metil-3-(4- metilpent-3- enil)ciclo-hex-3- enocarbaldeído (Precyclemone B) |

| Estrutura | CAS # | Nome Químico (nome alternativo) |
|---|-------------------------|---|
| <p>$C_{12}H_{16}O_2$</p>  <p>ou</p>  | 54830-99-8 | Acetato de 3a,4,5,6,7,7a-hexa-hidro-4,7-metano-1h-inden-5(ou 6)-ila (Cyclacet) |
| <p>$C_{13}H_{18}O$</p>   <p>(mistura)</p> | 67634-15-5 e 67634-14-4 | 3-(4-etilfenil)-2,2-dimetilpropanal e 3-(2-etilfenil)-2,2-dimetilpropanal (Floralozone) |
| <p>$C_{10}H_8O_3$</p>  | 28940-11-6 | (Z)-4-metil-3H-benzo[c][1,2]dioxepin-3-ona (Calone 1951) |
| <p>$C_8H_{14}O_2$</p>  | 3681-71-8 | acetato de <i>cis</i> -2-hexenila (Folha Acetato) |

| Estrutura | CAS # | Nome Químico (nome alternativo) |
|---|--------------------------------|--|
| $C_{10}H_{14}O$  | 1128-08-1 | (Z)-2-(but-2-enil)-3-metilciclopent-2-enona (Di-hidro-jasmona) |
| $C_{11}H_{18}O_2$  | 81752-87-6 | 2,2-dimetil-6-metileneciclohexanocarboxilato de metila (Romascone®) |
| $C_8H_{15}NO_2$  | 22457-23-4 | (Z)-5-(hidroxiimino)octan-3-ona (Stemone) |
| $C_{10}H_{16}O$  (mistura) | 1335-66-6 and 67634-07-5 | (2,4,6-)trimetil-3-ciclo-hexeno-1-carboxaldeído e (3,5,6-)trimetil-3-ciclo-hexeno-1-carboxaldeído (Iso Ciclo Citral) |
| $C_9H_{16}O_2$  | 104-61-0 | 5-pentildi-hidrofuran-2(3H)-ona (Aldeído C-18) |

| Estrutura | CAS # | Nome Químico (nome alternativo) |
|--|--------------|---|
| $C_9H_{16}O$  | 2277-19-2 | <i>cis</i> -6-nonenal |
| $C_{13}H_{20}O_2$  | 11612-6-82-0 | 3-isopropilbicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de etila (Herbanante) |
| $C_{12}H_{22}O_2$  | 150-84-5 | acetato de 3,7-dimetil-6-octen-1-ila (acetato de citronelila) |

Os compostos ativos na pele aromáticos e derivados e modificações dos mesmos podem ser preparados usando técnicas de síntese química convencionais (veja, por exemplo, Organic Chemistry, 5^a Ed., que é incorporada por referência).

5 1. Dano Oxidativo em Células Epiteliais

Radicais livres são fragmentos moleculares quimicamente ativos que têm uma carga devido a número em excesso ou deficiente de elétrons. Espécies de oxigênio reativo (ROS), oxigênio contendo radicais livres, geram dano oxidativo às peles epiteliais humanas através de mecanismos endógenos (celulares) ou exógenos (ambientais). Na pele envelhecida, o dano oxidativo se acumula, o que resulta em perda de elasticidade da pele e aumento de linhas e rugas finas. Antioxidantes bloqueiam o processo de oxidação neutralizando, ou reduzem, essa energia para proteger funções celulares e impedir dano às proteínas celulares. Desse modo, reduções no dano oxidativo na pele

podem reduzir os indícios de sinais de envelhecimento prematuro.

2. Lipoxigenase

As enzimas lipoxigenases catalisam a conversão oxidativa de ácido araquidônico em hidroieicosotrienonoico (HETE), que são subsequentemente convertidos em leucotrienos. Níveis aumentados de ácido araquidônico estão associados com inflamação prolongada na pele humana. Assim, compostos que reduzem a atividade das enzimas lipoxigenases podem atuar como um potente mediador de inflamação na pele.

3. Ciclo-oxigenase (COX)

COX é uma enzima bifuncional que inibe ambas atividades da ciclo-oxigenase e peroxidase. A atividade da ciclo-oxigenase converte ácido araquidônico em um hidroperóxi endoperóxido (Prostaglandina G₂; PGG₂) e o componente peroxidase reduz o endoperóxido (Prostaglandina H₂; PGH₂) ao precursor de prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina, mediadores chave de inflamações na pele. Assim, compostos que reduzem a atividade enzimática da COX também irão mediar a resposta inflamatória na pele.

4. Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)

TNF- α é uma citocina pleiotrópica que desempenha um papel central na inflamação. O aumento em sua expressão está associado com uma regulação para cima na atividade pró-inflamatória. Assim, compostos que reduzem a secreção da proteína TNF- α por queratinócitos epidérmicos humanos reduzem a resposta inflamatória, resultando em vermelhidão e irritação reduzidas da pele.

5. Metaloproteinases da Matriz (MMPs)

MMPs são proteases extracelulares cujos substratos incluem as proteínas da matriz extracelular que compreendem o compartimento dérmico da pele. Substratos MMP3 incluem colágenos, fibronectinas e laminina, enquanto substratos MMP9 incluem colágeno VII, fibronectina e laminina. Na pele envelhecida, essas enzimas trabalham para destruir as proteínas que proporcionam suporte à pele. Portanto, redução na atividade dessas enzimas inibe a destruição dessas proteínas. Assim, compostos que inibem a atividade de MMPs irão resultar em quantidades aumentadas de colágeno e

outras proteínas da matriz dérmica.

B. Derivados e Modificações dos Ingredientes Ativos na Pele Aromáticos

Derivados e modificações aos ingredientes ativos na pele aromáticos da presente invenção também são contemplados no contexto da presente invenção. Exemplos não-limitantes de modificações que podem ser feitas a tais ingredientes incluem a adição ou remoção de alquilas inferiores, tal como metila, etila, propila ou alquilas inferiores substituídas, tais como grupos hidroximetila ou aminometila; grupos carboxila e grupos carbonila; hidroxilas; grupos nitro, amino, amida e azo; grupos sulfato, sulfonato, sulfono, sulfidril, sulfonila, sulfóxido, fosfato, fosfono, fosforila e substituintes haleto. Modificações adicionais podem incluir uma adução ou exclusão de um ou mais átomos da estrutura atômica, por exemplo, substituição de uma etila por uma propila; e substituição de uma fenila por um grupo aromático maior ou menor. De modo alternativo, em uma estrutura cíclica ou bicíclica, heteroátomos tal como N, S ou O podem ser substituídos na estrutura em vez de um átomo de carbono.

C. Composições da Presente Invenção

1. Combinações e Quantidades de Ingredientes

É contemplado que as composições da presente invenção podem incluir qualquer número de combinações dos ingredientes ativos na pele aromáticos descritos ao longo deste relatório descritivo. Adicionalmente, as composições podem incluir qualquer número de combinações de ingredientes adicionais descritos ao longo deste relatório descritivo. As concentrações dos ingredientes ativos na pele aromáticos e ingredientes adicionais podem variar. Em modalidades não-limitantes, por exemplo, as composições podem incluir em sua forma final, por exemplo, pelo menos cerca de 0,0001%; 0,0002%; 0,0003%; 0,0004%; 0,0005%; 0,0006%; 0,0007%; 0,0008%; 0,0009%; 0,0010%; 0,0011%; 0,0012%; 0,0013%; 0,0014%; 0,0015%; 0,0016%; 0,0017%; 0,0018%; 0,0019%; 0,0020%; 0,0021%; 0,0022%; 0,0023%; 0,0024%; 0,0025%; 0,0026%; 0,0027%; 0,0028%; 0,0029%; 0,0030%; 0,0031%; 0,0032%; 0,0033%; 0,0034%; 0,0035%;

0,0036%; 0,0037%; 0,0038%; 0,0039%; 0,0040%; 0,0041%; 0,0042%;
0,0043%; 0,0044%; 0,0045%; 0,0046%; 0,0047%; 0,0048%; 0,0049%;
0,0050%; 0,0051%; 0,0052%; 0,0053%; 0,0054%; 0,0055%; 0,0056%;
0,0057%; 0,0058%; 0,0059%; 0,0060%; 0,0061%; 0,0062%; 0,0063%;
5 0,0064%; 0,0065%; 0,0066%; 0,0067%; 0,0068%; 0,0069%; 0,0070%;
0,0071%; 0,0072%; 0,0073%; 0,0074%; 0,0075%; 0,0076%; 0,0077%;
0,0078%; 0,0079%; 0,0080%; 0,0081%; 0,0082%; 0,0083%; 0,0084%;
0,0085%; 0,0086%; 0,0087%; 0,0088%; 0,0089%; 0,0090%; 0,0091%;
0,0092%; 0,0093%; 0,0094%; 0,0095%; 0,0096%; 0,0097%; 0,0098%;
10 0,0099%; 0,0100%; 0,0200%; 0,0250%; 0,0275%; 0,0300%; 0,0325%;
0,0350%; 0,0375%; 0,0400%; 0,0425%; 0,0450%; 0,0475%; 0,0500%;
0,0525%; 0,0550%; 0,0575%; 0,0600%; 0,0625%; 0,0650%; 0,0675%;
0,0700%; 0,0725%; 0,0750%; 0,0775%; 0,0800%; 0,0825%; 0,0850%;
0,0875%; 0,0900%; 0,0925%; 0,0950%; 0,0975%; 0,1000%; 0,1250%;
15 0,1500%; 0,1750%; 0,2000%; 0,2250%; 0,2500%; 0,2750%; 0,3000%;
0,3250%; 0,3500%; 0,3750%; 0,4000%; 0,4250%; 0,4500%; 0,4750%;
0,5000%; 0,5250%; 0,5500%; 0,5750%; 0,6000%; 0,6250%; 0,6500%;
0,6750%; 0,7000%; 0,7250%; 0,7500%; 0,7750%; 0,8000%; 0,8250%;
0,8500%; 0,8750%; 0,9000%; 0,9250%; 0,9500%; 0,9750%; 1,0%; 1,1%;
20 1,2%; 1,3%; 1,4%; 1,5%; 1,6%; 1,7%; 1,8%; 1,9%; 2,0%; 2,1%; 2,2%; 2,3%;
2,4%; 2,5%; 2,6%; 2,7%; 2,8%; 2,9%; 3,0%; 3,1%; 3,2%; 3,3%; 3,4%; 3,5%;
3,6%; 3,7%; 3,8%; 3,9%; 4,0%; 4,1%; 4,2%; 4,3%; 4,4%; 4,5%; 4,6%; 4,7%;
4,8%; 4,9%; 5,0%; 5,1%; 5,2%; 5,3%; 5,4%; 5,5%; 5,6%; 5,7%; 5,8%; 5,9%;
6,0%; 6,1%; 6,2%; 6,3%; 6,4%; 6,5%; 6,6%; 6,7%; 6,8%; 6,9%; 7,0%; 7,1%;
25 7,2%; 7,3%; 7,4%; 7,5%; 7,6%; 7,7%; 7,8%; 7,9%; 8,0%; 8,1%; 8,2%; 8,3%;
8,4%; 8,5%; 8,6%; 8,7%; 8,8%; 8,9%; 9,0%; 9,1%; 9,2%; 9,3%; 9,4%; 9,5%;
9,6%; 9,7%; 9,8%; 9,9%; 10%; 11%; 12%; 13%; 14%; 15%; 16%; 17%; 18%;
19%; 20%; 21%; 22%; 23%; 24%; 25%; 26%; 27%; 28%; 29%; 30%; 35%;
40%; 45%; 50%; 60%; 65%; 70%; 75%; 80%; 85%; 90%; 95% ou 99% ou
30 mais, ou qualquer faixa ou número inteiro derivável da mesma, de pelo me-
nos um dos ingredientes ativos na pele aromáticos ou ingredientes adicio-
nais. Em aspectos não-limitantes, a percentagem de tais ingredientes pode

ser calculada por peso ou volume do peso total das composições. As concentrações podem variar dependendo do efeito desejado das composições ou do produto ao qual as composição são incorporadas.

2. Composições Veículo

5 As composições da presente invenção podem ser formuladas em todos os tipos de veículos. Exemplos não-limitantes de veículos adequados incluem emulsões (por exemplo, emulsões água-em-óleo, água-em-óleo-em-água, óleo-em-água, óleo-em-água-em-óleo, óleo-em-água-em-silicone), cremes, loções, soluções (tanto aquosas quanto hidroalcoólicas),
10 bases anidras (tais como batons e pós), géis e pomadas ou por outro método ou qualquer combinação do acima mencionado conforme seria conhecido para o versado na técnica (Remington's, 1990). Variações e outros veículos apropriados serão aparentes para o versado na técnica e são apropriados para uso na presente invenção. Em certos aspectos, as concentrações e
15 combinações dos ingredientes serão selecionadas de tal modo que as combinações são quimicamente compatíveis e não formam complexos que se precipitam do produto acabado.

Também é contemplado que ingredientes ativos na pele aromáticos e ingredientes adicionais identificados ao longo deste relatório descritivo podem ser encapsulados para distribuição em uma área-alvo, tal como a
20 pele. Exemplos não-limitantes de técnicas de encapsulamento incluem o uso de lipossomas, vesículas e / ou nanopartículas (por exemplo, partículas coloidais biodegradáveis e não-biodegradáveis compreendendo materiais poliméricos em que o ingrediente está preso, encapsulado e / ou absorvido –
25 exemplos incluem nanoesferas e nanocápsulas) que podem ser usados como veículos de distribuição para distribuir tais ingredientes à pele (veja, por exemplo, Patente US 6.387.398; Patente US 6.203.802; Patente US 5.411.744; Kreuter 1998).

Também contempladas são composições farmacologicamente
30 aceitáveis ou farmacologicamente aceitáveis. A expressão "farmacologicamente aceitável" ou "farmacologicamente aceitável" inclui composições que não produzem uma reação inconveniente alérgica ou similar quando admi-

nistradas a um ser humano. Tipicamente, tais composições são preparadas ou como composições tópicas, soluções líquidas ou suspensões, formas sólidas adequadas para solução em, ou suspensão em, líquido antes do uso também podem ser preparadas. Vias de administração podem variar com a localização, a natureza da condição a ser tratada, e incluem, por exemplo, administração e formulação tópicas, para inalação, intradérmicas, transdérmicas, parenterais, intravenosas, intramusculares, intranasais, subcutâneas, percutâneas, intratecais, intraperitoneais, intratumorais, para perfusão, lavagem, injeção direta e orais.

10 **3. Produtos**

As composições da presente invenção podem ser incorporadas a produtos. Exemplos não-limitantes de produtos incluem produtos cosméticos, produtos à base de alimentos, produtos farmacêuticos, etc. A título de exemplo apenas, produtos cosméticos não-limitantes incluem produtos de proteção solar, produtos para bronzamento da pele sem sol, produtos para cabelos, produtos para unhas, cremes hidratantes, cremes e loções benéficos para pele, amaciadores, loções diurnas, géis, pomadas, creme de base, cremes noturnos, batons, máscaras, sombras, delineadores, blushes (cheek colors), produtos para limpeza, tonificantes, máscaras ou outros produtos ou aplicações cosméticas conhecidas. Adicionalmente, os produtos cosméticos podem ser formulados como produtos *leave-on* ou sem enxágue.

25 **4. Ingredientes Adicionais**

As composições da presente invenção podem incluir ingredientes adicionais. Exemplos não-limitantes de ingredientes adicionais incluem ingredientes cosméticos (tanto ativos quanto não ativos) e ingredientes farmacêuticos (tanto ativos quanto não ativos).

a. Ingredientes Cosméticos

O *CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook* (2004) descreve uma ampla variedade de ingredientes cosméticos não-limitantes que podem ser usados no contexto da presente invenção. Exemplos dessas classes de ingrediente incluem: fragrâncias (artificiais e naturais), corantes e ingredientes de cor (por exemplo, Blue 1, Blue 1 Lake, Red

40, dióxido de titânio, D&C blue no. 4, D&C green no. 5, D&C orange no. 4, D&C red no. 17, D&C red no. 33, D&C violet no. 2, D&C yellow no. 10 e D&C yellow no. 11), adsorventes, emulsificantes, estabilizantes, lubrificantes, sol-
5 ventes, hidratantes (incluindo, por exemplo, emolientes, umectantes, forma-
dores de película, agentes oclusivos e agentes que realizam os mecanismos
de hidratação natural da pele), repelentes de água, absorvedores de UV
(absorvedores físicos e químicos, tal como ácido para-aminobenzoico ("PA-
BA") e derivados correspondentes de PABA, dióxido de titânio, óxido de zin-
co, etc), óleos essenciais, vitaminas (por exemplo, A, B, C, D, E e K), metais
10 traço (por exemplo, zinco, cálcio e selênio), anti-irritantes (por exemplo, anti-
inflamatórios esteroides e não esteroides), extratos botânicos (por exemplo,
aloe vera, camonila, extrato de pepino, ginko biloba, ginseng e alecrim), a-
gentes antimicrobianos, antioxidantes (por exemplo, BHT e tocoferol), agen-
tes quelantes (por exemplo, EDTA dissódico e EDTA tetrassódico), conser-
15 vantes (por exemplo, metilparabeno e propilparabeno), reguladores do pH
(por exemplo, hidróxido de sódio e ácido cítrico), absorvedores (por exem-
plo, amido octenilsuccinato de alumínio, caulim, amido de milho, amido de
aveia, ciclodextrina, talco e zeólito), agentes de clareamento e branquea-
20 mento da pele (por exemplo, hidroquinona e niacinamida lactato), umectan-
tes (por exemplo, glicerina, propileno glicol, butileno glicol, pentileno glicol,
sorbitol, ureia e manitol), esfoliantes (por exemplo, alfa-hidroxiácidos e beta-
hidroxiácidos, tal como ácido láctico, ácido glicólico e ácido salicílico; e sais
dos mesmos), agentes impermeabilizantes (por exemplo, hidróxido estearato
de magnésio / alumínio), agentes condicionadores para pele (por exemplo,
25 extratos de aloe, alantoína, bisabolol, ceramidas, dimeticona, ácido hialurô-
nico e glicirrizato dipotássico), agentes espessantes (por exemplo, substân-
cias que podem aumentar a viscosidade de uma composição, tais como po-
límeros de ácido carboxílico, polímeros de poliacrilato reticulado, polímeros
de poliacrilamida, polissacarídeos e gomas), e compostos contendo silicone
30 (por exemplo, óleos de silicone e poliorganossiloxanos).

b. Ingredientes Farmacêuticos

Ingredientes farmacêuticos também são contemplados como

sendo úteis com as composições de emulsão da presente invenção. Exemplos não-limitantes de ingredientes farmacêuticos incluem agentes antiacne, agentes usados para tratar rosácea, analgésicos, anestésicos, anorretais, anti-histamínicos, agentes anti-inflamatórios incluindo fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, antibióticos, antifúngicos, antivirais, antimicrobianos, ativos anticâncer, escabicidas, pediculicidas, antineoplásicos, anti-perspirantes, antipruriginosos, agentes antipsoriáticos, agentes antisseborreicos, proteínas biologicamente ativas e peptídeos, agentes para tratamento de queimaduras, agentes cauterizantes, agentes despigmentantes, depilatórios, agentes para tratamento de assaduras, enzimas, estimulantes do crescimento de cabelo, retardadores do crescimento de cabelo incluindo DFMO e seus sais e análogos, hemostáticos, querolíticos, agentes para tratamento de afta, agentes para tratamento de herpes, agentes para tratamento dentário e periodontal, ativos fotossensibilizantes, agentes protetores / de barreira para pele, esteroides incluindo hormônios e corticosteroides, agentes para tratamento de queimadura solar, protetores solares, ativos transdérmicos, ativos nasais, ativos vaginais, agentes para tratamento da verruga, agentes para tratamento de feridas, agentes para cura de feridas, etc.

D. Kits

Kits também são contemplados como sendo usados em certos aspectos da presente invenção. Por exemplo, uma composição da presente invenção pode estar incluída em um kit. Um kit pode incluir um recipiente. Recipientes podem incluir um frasco, um tubo de metal, um tubo laminado, um tubo plástico, um dispensador, um recipiente pressurizado, um recipiente de barreira, uma embalagem, um compartimento, um recipiente para batom, um recipiente compacto, painéis de cosméticos que podem conter composições cosméticas ou outros tipos de recipientes, tais como recipientes para injeção ou plásticos moldados a sopro, nos quais as dispersões ou composições ou frascos desejados, dispensadores ou embalagens são retidos. O kit e / ou recipiente pode incluir indícios em sua superfície. Os indícios, por exemplo, podem ser uma palavra, uma frase, uma abreviação, uma figura ou um símbolo.

Os recipientes podem dispensar uma quantidade predeterminada de uma composição. Em outras modalidades, o recipiente pode ser comprimido (por exemplo, tubo de metal, laminado ou plástico) para dispensar uma quantidade desejada da composição. A composição pode ser dispensada como uma pulverização, um aerossol, um líquido, um fluido ou um semissólido. Os recipientes podem ter mecanismos de pulverização, bomba ou de compressão. Um kit também pode incluir instruções para uso do kit e / ou composições. Instruções podem incluir uma explicação de como aplicar, usar e manter as composições.

10 EXEMPLOS

Os exemplos a seguir estão incluídos para demonstrar determinados aspectos não-limitantes da invenção. Deve ser apreciado por aqueles versados na técnica que as técnicas descritas nos exemplos que seguem representam técnicas descobertas pelo inventor para funcionar bem na prática da invenção. Entretanto, aqueles versados na técnica devem, à luz da presente descrição, apreciar que muitas alterações podem ser feitas nas modalidades específicas que são descritas, e ainda obter um resultado igual ou similar sem se afastar do espírito e escopo da invenção.

Exemplo 1

20 Dados da Eficácia para os Ingredientes Ativos na Pele Aromáticos

As Tabelas 2 – 4 a seguir proporcionam dados que confirmam a eficácia dos ingredientes ativos na pele aromáticos identificados na Tabela 1 acima:

Tabela 2

| Ingrediente Ativo na Pele Aromático (nome alternativo) | Inibição de Cox-1 (0,020 %) | Inibição de Cox-2 (0,001 %) | Inibição de LO (0,1%) | Inibição de MMP3 (0,001 %) | Inibição de MMP9 (0,001 %) | Inibição de TNF-α (0,01%) |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| Aldeído C-11 MOA | | | | | | - 38,68% |

| Ingrediente Ativo na Pele Aromático (nome alternativo) | Inibi- ção de Cox-1 (0,020 %) | Inibi- ção de Cox-2 (0,001 %) | Inibi- ção de LO (0,1%) | Inibi- ção de MMP3 (0,001 %) | Inibi- ção de MMP9 (0,001 %) | Inibi- ção de TNF-α (0,01%) |
|--|--|--|--|---|---|--|
| 2,4-nonadien-1-al | | - 21,15% | | - 23,75% | - 19,87% | |
| 2-dodecenal (E) | | | | | - 24,98% | |
| Aldeído C-12 Láurico | | | | | - 27,64% | |
| Beta Ionona | | | | | - 19,82% | |
| 2,6-nonadien-1-al | - 11,42% | - 17,58% | - 45,58% | - 20,34% | - 32,53% | |
| Vertenex® H.C. | - 18,50% | | - 37,86% | | | |
| Neofolione | | | - 27,46% | | | - 53,90% |
| Precyclemone B | | | | - 25,09% | | |
| Cyclacet | | | - 26,37% | | | |
| Melanol | | | - 20,45% | | | |
| Floralozone | | | | | | - 33,20% |
| Calone 1951 | | | | - 21,26% | | |

Tabela 3

| Ingrediente Ativo na Pele Aromático (nome alternativo) | Inibição de Cox-2 (0,001%) | Inibição de MMP9 (0,01%) |
|--|---|---|
| Folha Acetato | | -22,04% |
| Di-hidro-jasmona | -32,33% | -37,47% |
| Romascone® | -23,31% | |
| Iso E super | -20,80% | |
| Stemone | -22,31% | |
| Polisantol | -36,09% | |
| 4-metil-3-decen-5-ol | | -28,09% |
| Iso Ciclo Citral | -31,58% | -21,78% |
| 3-hexen-1-ol (E) e (Z) | -23,56% | -23,82% |
| Aldeído C-18 | -22,56% | -22,22% |
| Brassilato de Etileno | -20,55% | -32,98% |
| Cis-6-Nonenal | -27,07% | -19,20% |
| Herbanante | -25,06% | -26,84% |
| Di-hidro Jasmonato de Metila | | -33,78% |

TABELA 4

| Ingrediente Ativo na Pele Aromático (nome alterna- tivo) | Inibição de Cox-1 (0,001%) | Inibição de Cox-2 (0,001%) | Inibição de LO (0,001%) | Proprieda- des Antioxi- dantes (0,001%) |
|---|---|---|--|--|
| Acetato de Ci- tronelila | -27,99% | -20,93% | | |
| Etil Linalool | | | | +23,62% |
| Aldeído C-14 | | | -20,24% | |

Exemplo 2**Ensaio para Avaliar a Eficácia**

- 5 Os ensaios a seguir foram usados para obter os resultados identificados nas Tabelas 2 – 4.

Ensaio Antioxidante (AO): Um bioensaio *in vitro* que mede a

capacidade antioxidante total de compostos. O ensaio se baseia na capacidade de antioxidantes na amostra para inibir a oxidação de ABTS® (sulfonato de 2,2'-azino-di-[3-etilbenzotiazolína]) em ABTS®+ por metmioglobina. O sistema antioxidante de micro-organismos vivos inclui enzimas tal como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase; macromoléculas tal como albumina, ceruloplasmina e ferritina; e um arranjo de pequenas moléculas, incluindo ácido ascórbico, α -tocoferol, β -caroteno, glutathione reduzida, ácido úrico e bilirrubina. A soma de antioxidantes endógenos e derivados de alimentos representa a atividade antioxidante total do fluido extracelular. A cooperação de todos os diferentes antioxidantes proporciona maior proteção contra por oxigênio reativo ou radicais de nitrogênio, do que qualquer composto único sozinho. Assim, a capacidade antioxidante total pode dar mais informação biológica relevante em comparação àquela obtida através da medição de componentes individuais, visto que considera o efeito cumulativo de todos os antioxidantes presentes no plasma e fluidos corpóreos. Este ensaio se baseia na capacidade de antioxidantes na amostra de inibir a oxidação de ABTS® (sulfonato de 2,2'-azino-di-[3-etilbenzotiazolína]) em ABTS®+ por metmioglobina. A capacidade dos antioxidantes na amostra de impedir a oxidação de ABTS é comparada com aquela do Trolox, um análogo do tocoferol solúvel em água, e é quantificada como equivalentes Trolox molares.

Usando um kit de Ensaio Antioxidante (#709001); Cayman Chemicals), compostos foram testados quanto à sua capacidade de inibir a oxidação de substratos *in vitro*. Valores positivos refletem a capacidade de compostos para inibir a oxidação e demonstram capacidades antioxidantes.

Ensaio da Lipoxigenase (LO): Um ensaio de inibição da lipoxigenase (LO) *in vitro*. LOs são dioxigenases contendo ferro não-heme que catalisam a adição de oxigênio molecular a ácidos graxos. Linoleato e araquidonato são os principais substratos para LOs em plantas e animais. Ácido araquidônico pode então ser convertido em derivados do ácido hidroxieicosatrienoico (HETE), que são subsequentemente convertidos em leucotrienos, potentes mediadores inflamatórios. Este ensaio proporciona um método preciso e conveniente para varredura de inibidores da lipoxigenase, medindo

os hidroxiperóxidos gerados a partir da incubação de uma lipoxigenase (5-, 12- ou 15-LO) com ácido araquidônico.

Seguindo as instruções do fabricante com relação ao kit para varredura de Inibidor de LO Colorimétrico (#760700, Cayman Chemical), 15-
5 lipoxigenase purificada e compostos de teste foram misturados em tampão de ensaio e incubados com agitação por 10 minutos à temperatura ambiente. Após a incubação, ácido araquidônico foi adicionado para iniciar a reação e as misturas incubadas por mais 10 minutos à temperatura ambiente. Substrato colorimétrico foi adicionado para finalizar a catálise e a progressão de
10 cor foi avaliada através da leitura da placa de fluorescência a 490 nm. A inibição percentual da atividade da lipoxigenase foi calculada em comparação a controles não tratados para determinar a capacidade dos compostos de teste para inibir a atividade de enzima purificada.

Ensaio de ciclo-oxigenase (COX): Um ensaio de inibição da
15 ciclo-oxigenase-1 e -2 (COX-1, -2). COX é uma enzima bifuncional que exibe ambas atividades de ciclo-oxigenase e peroxidase. A atividade da ciclo-oxigenase converte ácido araquidônico em um hidroperóxi endoperóxido (Prostaglandina G₂; PGG₂) e o componente peroxidase reduz o endoperóxido (Prostaglandina H₂; PGH₂) ao álcool correspondente, o precursor de
20 prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina. Essa atividade de peroxidase é ensaiada colorimetricamente monitorando a aparência de N,N,N',N'-tetrametil-p-fenilenodiamina (TMPD) oxidizado. Esse ensaio de varredura de inibidor inclui ambas enzimas COX-1 e COX-2 a fim de varrer inibidores específicos para isozima.

25 Seguindo as instruções do fabricante com relação ao ensaio de varredura de Inibidor de COX (ovino) Colorimétrico (#760111, Cayman Chemical), enzima ciclo-oxigenase (COX-1 ou COX-2) purificada, heme e os compostos de teste foram misturados em tampão de ensaio e incubados com agitação por 15 minutos à temperatura ambiente. Após incubação, áci-
30 do araquidônico e substrato colorimétrico foram adicionados para iniciar a reação e incubados por mais 15 minutos à temperatura ambiente com agitação. A progressão de cor foi avaliada através da leitura da placa de fluores-

cência a 590 nm. A inibição percentual da atividade de COX-1 e COX-2 foi calculada em comparação a controles não tratados, para determinar a capacidade dos compostos de teste de inibir a atividade de enzima purificada.

Ensaio do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α): O ligante protótipo da superfamília TNF, TNF- α , é uma citocina pleiotrópica que desempenha um papel central na inflamação. Aumento em sua expressão está associado com uma regulação para cima na atividade pró-inflamatória. Esse bioensaio analisa o efeito de compostos sobre a produção de TNF- α por queratinócitos epidérmicos humanos. O ponto final desse ensaio é uma medição espectrofotométrica que reflete a presença de TNF- α e a viabilidade celular. O ensaio emprega a técnica de imunensaio quantitativo tipo sanduíche de enzima, pela qual um anticorpo monoclonal específico para TNF- α foi pré-revestido em uma microplaca. Padrões e amostras são pipetados nas células e qualquer TNF- α presente está ligada pelo anticorpo imobilizado. Após lavagem de quaisquer substâncias não ligadas, um anticorpo policlonal ligado à enzima específica para TNF- α é adicionado aos poços. Após uma lavagem para remover qualquer reagente anticorpo-enzima não ligado, uma solução de substrato é adicionada aos poços e a cor se desenvolve em proporção à quantidade de TNF- α ligada na etapa inicial, usando um leitor de microplaca para detecção a 450 nm. O desenvolvimento da cor é interrompido e a intensidade da cor é medida.

Queratinócitos adultos humanos normais subconfluentes (Cascade Biologics) cultivados em meio de crescimento padrão EpiLife (Cascade Biologics) a 37 °C em CO₂ a 5%, foram tratados com PMA (10 ng/ml, Sigma Chemical, #P1585-1MG) e compostos de teste por 6 horas. PMA mostrou causar um grande aumento na secreção de TNF- α , que atinge o pico em 6 horas após o tratamento. Após incubação, meio de cultura celular foi coletado e a quantidade de secreção de TNF- α quantificada usando um ensaio imunoabsorvente do tipo sanduíche ligado à enzima (ELISA) da R&D Systems (#DTA00C). Seguindo todas as instruções do fabricante, meio de células tratadas foi incubado com anticorpos direcionados contra TNF- α humana que foram ligados a placas de microtitulação. A quantidade de proteína TNF-

α foi quantificada por comparação de unidades de densidade ótica a concentrações padrão de proteína TNG- α purificada. Valores são calculados como % de alteração na quantidade de proteína TNF- α secretada entre amostras de controle e tratadas. Valores negativos refletem a capacidade dos compostos de teste para reduzir a secreção de TNF- α sob condições conhecidas por induzir a irritação da pele (adição de PMA) em comparação a controles não tratados.

Ensaio de atividade da enzima metaloproteinase da matriz (MMP3; MMP9): Um ensaio de inibição da metaloprotease da matriz (MMP) *in vitro*. MMPs são proteases extracelulares que desempenham um papel em muitos estados normais e de doença em virtude de sua ampla especificidade ao substrato. Substratos de MMP3 incluem colágenos, fibronectinas e laminina; enquanto substratos de MMP9 incluem colágeno VII, fibronectinas e laminina. Usando kits Colorimetric Drug Discovery da BioMol International para MMP3 (AK-400) e MMP-9 (AK-410), esse ensaio é designado para medir a atividade da protease de MMPs usando um tiopeptídeo como um substrato cromogênico (Ac-PLG-[2-mercapto-4-metil-pentanoil]-LG-OC₂H₅)_{5,6}. A ligação do peptídeo no sítio de clivagem da MMP é substituída por uma ligação tioéster no tiopeptídeo. Hidrólise dessa ligação por uma MMP produz um grupo sulfidril, que reage com DTNB [ácido 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzoico), reagente de Ellman's] para formar ácido 2-nitro-5-tiobenzoico, que pode ser detectado por sua absorvância a 412 nm ($\epsilon=13.600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ a pH 6,0 e acima de 7). Os dados estão refletidos como % de inibição da atividade da enzima purificada. Valores negativos demonstram a capacidade dos compostos de teste de inibir a atividade das MMPs em comparação a controles diluentes.

Exemplo 3

Composições

Exemplos não-limitantes de composições da presente invenção que podem incluir um ingrediente ativo na pele aromático estão descritos nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5*

| Ingrediente | % de Concentração (por peso) |
|--|------------------------------|
| Fase A | |
| Água | 84,44 |
| Goma Xanthum | 0,1 |
| M-parabeno | 0,15 |
| P-parabeno | 0,1 |
| Ácido cítrico | 0,01 |
| Fase B | |
| Álcool cetílico | 4,0 |
| Estearato de glicerila + PEG 100 | 4,0 |
| Palmitato de octila | 4,0 |
| Dimeticona | 1,0 |
| Acetato de tocoferila | 0,2 |
| Fase C** | |
| Ingrediente(s) ativo(s) na pele aromático(s) | 2,0 |

* Procedimento para fazer composição: Borrifar goma Xanthum em água e misturar por 10 min. Subsequentemente, adicionar todos os ingredientes na fase A e aquecer a 70-75 °C. Adicionar todos os itens na fase B para separar béquer e aquecer a 70-75 °C. Misturar fases A e B a 70-75 °C Continuar agitando e deixar a composição esfriar para 30 °C. Subsequentemente, adicionar ingredientes da fase C durante mistura.

** Os ingredientes ativos na pele aromáticos identificados ao longo deste relatório descritivo podem ser incorporados nesta composição. Adicionalmente, qualquer combinação de tais ingredientes (incluindo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 ou mais) pode ser incorporada em uma composição única. Em tal caso, as faixas de concentração podem ser modificadas conforme desejado ou necessário.

Tabela 6*

| Ingrediente | % de concentração(por peso) |
|---|-----------------------------|
| Fase A | |
| água | 78,6 |
| M-parabeno | 0,2 |
| P-parabeno | 0,1 |
| Na ₂ EDTA | 0,1 |
| manteiga de cacau | 4,5 |
| Petrolato | 4,5 |
| Glicerina | 4,0 |
| Propileno Glicol | 2,0 |
| Finsolve TN | 2,0 |
| Fase B | |
| Sepigel 305 | 2,0 |
| Fase C** | |
| ingrediente(s) ativo(s) na pele aromáti- co(s) | 2,0 |

*adicionar ingredientes em fase A a béquer e aquecer para 70-75 C enquanto mistura. Subsequentemente, adicionar a fase B ingrediente com fase A e resfriar para 30 C com mistura. Subsequentemente, adicionar a fase C ingrediente enquanto mistura.** Os ingredientes ativos na pele aromáticos identificados por todo este relatório podem ser incorporados nesta composi o. Adicionalmente, qualquer combina o de tais ingredientes(incluindo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, ou mais) pode ser incorporada em uma única composi o. Em um tal caso, a faixa de concentra o pode ser modificada como desejado ou necessidade.

Exemplo 4

Determina o da Eficácia da Composi o da Presente Inven o

A eficácia de composi es da presente inven o pode ser determinada através de métodos conhecidos para aqueles de conhecimento comum na técnica. A seguir estão procedimentos não-limitantes que podem

ser usados no contexto da presente invenção. Deve ser reconhecido que outros procedimentos de teste podem ser usados, incluindo, por exemplo, procedimentos objetivos e subjetivos.

5 A hidratação/umidade da pele pode ser medida por meio de medidas de impedância com o Dermal Fase Nova Meter. O medidor de impedância mede alterações no teor de umidade da pele. A camada externa da pele tem propriedades elétricas distintas. Quando a pele está seca, ela conduz eletricidade de maneira muito baixa. Na medida em que se torna mais hidratada, resulta em condutividade aumentada. Conseqüentemente, alterações na impedância da pele (relacionadas à condutividade) podem ser usadas para avaliar alterações na hidratação da pele. A unidade pode ser calibrada de acordo com instruções do instrumento para cada dia de teste. Uma anotação da temperatura e umidade relativa também pode ser feita. Indivíduos podem ser avaliados conforme segue: antes da medição, eles podem se equilibrar em um ambiente com umidade definida (por exemplo, 30 – 15 50%) e temperatura (por exemplo, 68 – 72 °C). Três leituras separadas da impedância podem ser feitas em cada lado da face, registradas e a média calculada. O ajuste T5 pode ser usado no medidor de impedância, que calcula a média dos valores de impedância de cada aplicação de cinco segundos à face. Alterações podem ser reportadas com variância e significância 20 estatísticas.

A clareza da pele e a redução em sardas e manchas de idade podem ser avaliadas usando um Cronômetro Minolta. Alterações na cor da pele podem ser avaliadas para determinar o potencial de irritação devido ao tratamento do produto usando os valores a^* do Medidor Minolta Chroma. O 25 valor a^* mede alterações na cor da pele na região vermelha. Isso é usado para determinar se uma composição é indutora de irritação. As medições podem ser feitas em cada lado da face e a média calculada, como valores faciais esquerdo e direito. A clareza da pele também pode ser medida usando o Medidor Minolta. A medição é uma combinação dos valores a^* , b e L do 30 Medidor Minolta e está relacionada com a clareza da pele, e se correlaciona bem com a suavidade e a hidratação da pele. A leitura da pele é feita como

acima. Em um aspecto não-limitante, a clareza da pele pode ser descrita como L/C , onde C é CHROMA e é definido como $(a^2 + b^2)^{1/2}$.

A secura da pele, linhas finas superficiais, suavidade da pele e o tom da pele podem ser avaliados com técnicas de classificação clínica. Por exemplo, a classificação clínica da secura da pele pode ser determinada através de uma escala Kligman padrão com cinco pontos: (0) a pele é macia e úmida; (1) a pele parece normal sem secura visível; (2) a pele está ligeiramente seca ao toque, sem descamação visível; (3) a pele está seca, áspera e tem uma aparência esbranquiçada com alguma descamação; e (4) a pele está muito seca, áspera, e tem uma aparência esbranquiçada com descamação. Avaliações podem ser feitas independentemente por dois médicos e a média calculada.

A classificação clínica do tom da pele pode ser realizada através de uma escala numérica análoga com dez pontos: (10) pele equilibrada de cor marrom rosada, uniforme. Nenhuma mancha escura, eritêmica ou escamosa após exame com uma lente de aumento manual. Microtextura da pele muito uniforme ao toque; (7) tom de pele equilibrado observado sem aumento. Nenhuma área escamosa, porém leve descoloração ou devido à pigmentação ou eritema. Nenhuma descoloração maior do que 1 cm de diâmetro; (4) ambas descoloração da pele e textura desigual facilmente perceptíveis. Leve descamação. Pele áspera ao toque em algumas áreas; e (1) coloração e textura da pele desiguais. Numerosas áreas de descamação e descoloração, ou manchas hiperpigmentadas, eritêmicas ou escuras. Grandes áreas de cor desigual maiores do que 1 cm de diâmetro. Avaliações foram feitas independentemente por dois clínicos e a média calculada.

A classificação clínica da suavidade da pele pode ser analisada através de uma escala numérica análoga com dez pontos: (10) suave, a pele está úmida e brilhante, sem resistência ao arrastar o dedo pela superfície; (7) um pouco suave, resistência leve; (4) áspera, visivelmente alterada, fricção ao esfregar; e (1) áspera, escamosa, superfície desigual. As avaliações foram feitas independentemente por dois médicos e a média calculada.

A suavidade da pele e a redução de rugas também podem ser

avaliadas visualmente usando os métodos descritos em Packman *et al.* (1978). Por exemplo, em cada visita, a profundidade, superficialidade e o número total de linhas faciais superficiais (SFLs) de cada indivíduo podem ser cuidadosamente pontuados e registrados. Uma pontuação numérica foi
5 obtida multiplicando um fator numérico vezes um fator de profundidade/largura/comprimento. Contagens foram obtidas para a área dos olhos e área da boca (lados esquerdo e direito) e adicionados como a contagem de rugas total.

A firmeza da pele pode ser medida usando um balistômetro (ballistometer) Hargens, um dispositivo que avalia a elasticidade e a firmeza da
10 pele deixando cair um pequeno corpo sobre a pele e registrando seus primeiros dois picos de rebote. A balistometria (ballistometry) é uma pequena sonda leve com uma ponta relativamente sem corte (área de contato de 4 milímetros quadrados) foi utilizada. A sonda penetra um pouco na pele e re-
15 sulta em medições que são dependentes das propriedades das camadas externas da pele, incluindo o estrato córneo e a epiderme externa e parte das camadas dermais.

A maciez/maleabilidade da pele podem ser avaliadas usando o Gas Bearing Electrodynamometer, um instrumento que mede as propriedades
20 de tensão/esforço da pele. As propriedades viscoelásticas da pele se correlacionam com a hidratação da pele. Medições podem ser obtidas no local predeterminado sobre a área do queixo, conectando a sonda à superfície da pele com fita dupla face. Uma força de aproximadamente 3,5 gm pode ser aplicada em paralelo à superfície da pele e o deslocamento da pele é
25 precisamente medido. A maleabilidade da pele pode então ser calculada e é expressa como DSR (Taxa de Elasticidade Dinâmica (Dynamic Spring Rate) em gm/mm).

A aparência de linhas e rugas sobre a pele pode ser avaliada usando réplicas, que são a impressão da superfície da pele. Material seme-
30 lhante à borracha de silicone pode ser usado. A réplica pode ser analisada por análise de imagem. Alterações na visibilidade de linhas e rugas podem ser objetivamente quantificadas fazendo-se réplicas de silicone da face dos

indivíduos e analisando a imagem das réplicas usando um sistema de análise de imagem computadorizado. Réplicas podem ser feitas a partir da área do olho e da área do pescoço, e fotografadas com uma câmara digital usando uma luz de incidência de ângulo baixo. As imagens digitais podem ser analisadas com um programa de processamento de imagem e a área das réplicas coberta por rugas e linhas finas foi determinada.

O contorno superficial da pele pode ser medido usando o método perfilômetro/Estilete. Isso inclui ou fazer brilhar uma luz ou arrastar um estilete em toda a superfície da réplica. O deslocamento vertical do estilete pode ser alimentado em um computador através de um transdutor de distância, e após a varredura de um comprimento fixo da réplica, uma análise transversal do perfil da pele pode ser gerada como uma curva bidimensional. Essa varredura pode ser repetida qualquer número de vezes ao longo de um eixo fixo para gerar uma figura 3D simulada da pele. Dez seções randômicas das réplicas usando a técnica de estica de estilete podem ser obtidas e combinadas para gerar valores médios. Os valores de interesse incluem R_a , que a média aritmética de todos os valores de aspereza (altura) computadorizados integrando o perfil de altura em relação ao perfil de altura médio. R_t que é a distância vertical máxima entre o pico mais alto e a vala mais baixa e R_z que é a amplitude de pico média menos a altura de pico média. O equipamento deve ser padronizado antes de cada uso varrendo padrões de metal de valores conhecidos. Valor R_a pode ser computadorizado através da seguinte equação: $R_a =$ aspereza padrão; $l_m =$ o comprimento atravessado (varredura); e $y =$ o valor absoluto da localização do perfil relativo ao perfil de altura máximo (eixo x).

Em outros aspectos não-limitantes, a eficácia da composição da presente invenção pode ser avaliada usando um análogo de pele, tal como, por exemplo, MELANODERM™. Melanócitos, uma das células no análogo de pele, mancham positivamente quando expostos à L-di-hidroxi-propil alanina (L-DOPA), um precursor da melanina. O análogo de pele, MELANODERM™, pode ser tratado com uma variedade de bases contendo as composições e agentes clareadores da presente invenção ou com a base sozi-

nha como um controle. De modo alternativo, uma amostra não tratada do análogo de pele pode ser usada como um controle.

A Capacidade de Absorção (ou Absorbância) de Radical Livre (ORAC) dos ingredientes ativos na pele aromáticos e composições também pode ser avaliada medindo a atividade antioxidante de tais ingredientes ou composições. Esse ensaio pode quantificar o grau e extensão de tempo que leva para inibir a ação de um agente oxidante, tal como radicais de oxigênio, que são conhecidos por causar danos às células (por exemplo, células epiteliais). O valor ORAC dos ingredientes ativos na pele aromáticos e composições pode ser determinado por métodos conhecidos para aqueles de conhecimento comum na técnica (veja Publicação US Nos. 2004/0109905 e 2005/0163880; Cao *et al.* (1993)), todos os quais estão incorporados por referência). Em resumo, o ensaio descrito em Cao *et al.* (1993) mede a capacidade de compostos antioxidantes em materiais de teste para inibir o declínio da fluorescência de B-ficoeritrina (B-PE), que é induzida por um gerador de radical peroxila, AAPH.

Todos os ingredientes ativos na pele aromáticos, composições ou métodos descritos e reivindicados nesse relatório descritivo podem ser feitos e executados sem experimentação indevida à luz da presente descrição. Embora os ingredientes ativos na pele aromáticos, composições ou métodos desta invenção tenham sido descritos em termos de modalidades particulares, será aparente para aqueles versados na técnica que variações podem ser aplicadas aos ingredientes ativos na pele aromáticos, composições ou métodos e nas etapas ou na sequência de etapas do método descrito aqui, sem se afastar do conceito, espírito e escopo da invenção.

REFERÊNCIAS

As referências a seguir, na medida em que elas proporcionam exemplares detalhes processuais ou outros suplementares àqueles estabelecidos aqui, estão especificamente aqui incorporadas por referência.

Patente US 5.411.744
Patente US 6.203.802
Patente US 6.387.398

Publicação de Patente US 2004/0109905

Publicação de Patente US 2005/0163880

Cao *et al.*, *Free Radic. Biol. Med.*, 14:303-311, 1993.

International Cosmetic Ingredient Dictionary, 10^a edição, 2004.

5 Kreuter, *J. Microencapsulation*, 5:115-127, 1988.

Organic Chemistry, 5th Ed.

Packman and Gams, *J. Soc. Cos. Chem.*, 29:70-90, 1978.

Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing
Company, 1289-1329, 1990.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição caracterizada pelo fato de que compreende 4-
etil-3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol ou 2-isobutil-4-metiltetra-hidro-2H-piran-4-ol
para uso na redução da aparência de linhas finas ou rugas ou para a redu-
5 ção da inflamação da pele compreendendo aplicar topicamente a composi-
ção à pele em necessidade da mesma.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
pelo fato de que é aplicada a uma linha fina ou ruga.
3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
10 pelo fato de que é aplicada à pele inflamada.
4. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
pelo fato de que compreende 4-etil-3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol.
5. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada
pelo fato de que ainda compreende 2-isobutil-4-metiltetra-hidro-2H-piran-4-
15 ol.
6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
pelo fato de que compreende 2-isobutil-4-metiltetra-hidro-2H-piran-4-ol.
7. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada
pelo fato de que ainda compreende 4-etil-3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol.
- 20 8. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
pelo fato de que compreende de 0,005% a 2% em peso de 4-etil-3,7-
dimetilocta-1,6-dien-3-ol ou 2-isobutil-4-metiltetra-hidro-2H-piran-4-ol.
9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações
1 a 8, caracterizada pelo fato de que é uma emulsão, um creme, uma loção,
25 uma solução, uma base anidra, um gel ou uma pomada.
10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindica-
ções 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a composição não inclui um com-
posto de vitamina B.
11. Uso de 4-etil-3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol ou 2-isobutil-4-
30 metiltetra-hidro-2H-piran-4-ol, caracterizado pelo fato de ser para a prepara-
ção de uma composição para o tratamento ou prevenção de uma condição
da pele.

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSIÇÃO PARA USO NA REDUÇÃO DA APARÊNCIA DE LINHAS FINAS OU RUGAS OU PARA A REDUÇÃO DA INFLAMAÇÃO DA PELE COM INGREDIENTES ATIVOS AROMÁTICOS E
5 USO DE 4-ETIL-3,7-DIMETILOCTA-1,6-DIEN-3-OL OU 2-ISOBUTIL-4-METILTETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-OL PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE UMA CONDIÇÃO DA PELE".

A presente invenção refere-se a um método de tratamento de
10 pele, de redução de dano oxidativo a uma célula epitelial, de redução da atividade da lipoxigenase (LO) em uma célula epitelial, de redução da atividade da ciclo-oxigenase (COX) em uma célula epitelial, de redução do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em uma célula epitelial, ou de redução da atividade da enzima metaloproteinase da matriz em uma célula epitelial, com-
15 prendendo contatar a pele ou uma célula epitelial com um ingrediente ativo na pele aromático.