



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

(11) PI 0615927-3 B1

(22) Data do Depósito: 08/09/2006

(45) Data de Concessão: 06/09/2016



(54) Título: USO COSMÉTICO NÃO TERAPÊUTICO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS COM HABILIDADE PARA REDUÇÃO DE IRRITAÇÃO DE PELE

(51) Int.Cl.: A61K 8/37; A61K 8/40; A61Q 17/04; A61Q 19/00

(30) Prioridade Unionista: 12/09/2005 GB 05 18558.2

(73) Titular(es): GIVAUDAN SA

(72) Inventor(es): ANDREAS NATSCH, MICHAEL WASESCHA

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO COSMÉTICO NÃO TERAPÊUTICO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS COM HABILIDADE PARA REDUÇÃO DE IRRITAÇÃO DE PELE"**.

5 A presente invenção se refere a compostos orgânicos com a habilidade de reduzir ou suprimir a formação de irritação de pele induzida por causas externas, e a composições incluindo estes para aplicação tópica na pele. Se refere adicionalmente a um método de redução ou supressão o princípio da irritação de pele por causas externas.

10 A pele humana é constantemente exposta a estresses ambientais, como calor e frio, poluição do ar, ar excepcionalmente seco ou irradiação UV exagerada. Uma forma adicional de estresse pode vir da aplicação de produtos cosméticos ou de produtos de higiene pessoal. Por exemplo, sabe-se que certos ácidos de sabão e alguns tensoativos, em particular tensoativos aniônicos e catiônicos, estressam a pele. Sabe-se também que sais antiperspirantes, como sais de alumínio e zircônio contidos em produtos antiperspirantes, retinol e derivados deste contidos em produtos antienvhecimento, α -hidroxi ácidos, tais como ácido glicólico ou ácido láctico, contido em produtos antiverruga, estressam a pele.

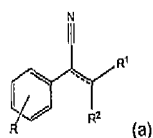
20 Sabe-se da técnica que prostaglandinas são mediadores que se formam por uma ampla variedade de formas diferentes de estresse externo quando aplicados na pele humana, que podem se tornar aparentes na vermelhidão da pele, particularmente na pele saudável e normal. Logo, há uma necessidade de aditivos em composições de aplicação tópica, tais como produtos cosméticos e produtos de higiene pessoal, que suprimem ou reduzem a formação de prostaglandinas, em particular, prostaglandina E₂ (PGE₂).

25 Surpreendentemente, os inventores descobriram que certas classes de compostos químicos, a maioria dos quais são conhecidos como ingredientes de fragrância, têm a habilidade de reduzir ou suprimir a formação de prostaglandinas em células de pele.

30 Logo, a presente invenção se refere em um aspecto ao uso de um composto para a preparação de composições de cuidado de pele tópicas para a redução de irritação de pele, em que o composto é selecionado da

lista consistindo em

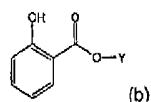
(a) compostos de fórmula



em que

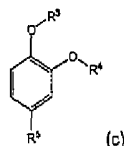
- 5 R é hidrogênio ou isopropila;
 R¹ é metila ou etila; e R² é um C₁-C₆alquila ou C₂-C₆alquenila; ou
 R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel de cicloalquila de C₅ ou C₆; e
 a linha tracejada junto com a ligação carbono-carbono representa uma ligação simples ou uma ligação dupla,
- 10

(b) compostos de fórmula



- em que Y é um resíduo de hidrocarboneto de C₄-C₇, por exemplo, ciclohexila, n-hexila, n-pentila, isobutila, cis-3-hexen-1-ila, pentenila, e 1-metil-hex-3-em-1-ila;
- 15

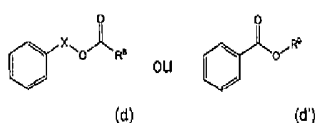
(c) compostos de fórmula



em que

- R⁴ é metila ou etila e
- 20 I) R³ é hidrogênio e R⁵ é -CH₂-O-R⁶, em que R⁶ é metila ou isopropila; ou
- II) R³ é -C(O)-R⁷, em que R⁷ é benzila, e R⁵ é -CH₂-CH=CH₂,

(d) compostos de fórmula



25 em que

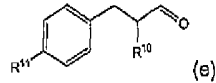
R⁸ é metila, C₃-C₄alquila, C₃-C₄alquenila, -(CH₂)₂-Ph, ou -

CH=CH-Ph;

X é -CH=CH-CH₂- ou -(CH₂)_n-, em que n é 1 ou 2; e

R⁹ é isobutila ou feniletila;

(e) compostos de fórmula



5

em que

R¹⁰ é hidrogênio ou metila; e

R¹¹ é um C₃-C₄alquila, por exemplo, isopropila, isobutila ou terc-

butila,

10 e

(f) 2-heptilciclopentanona, 2-etoxinaftaleno, 2-metoxinaftaleno, 1-metóxi-4-(prop-1-enil)benzeno e 1-(ciclopropilmetil)-4-metoxibenzeno.

Particularmente preferido é o uso de compostos selecionados da lista consistindo em 2-ciclohexilideno-2-fenilacetonitrila, 2-ciclopentilideno-2-
 15 fenilacetonitrila, 3-etil-2-fenilpent-2-enonitrila, 2-etóxi-4-(isopropoximetil)fenol, 2-etóxi-4-(metoximetil)fenol, cinamato de fenetila, 2-fenilacetato de 4-alil-2-metoxifenila, salicilato de n-hexila, salicilato de cis-3-hexen-1-ila, ciclohexil-salicilato (=2-hidroxibenzoato de ciclohexila), amilsalicilato (=2-hidroxibenzoato de pentila), isobutilsalicilato (=2-hidroxibenzoato de isobutila), benzoato de feniletila, 2-metilbut-2-enoato de benzila, 2-metil-3-(4-isopropilfenil)propa-
 20 nal, benzoato de isobutila, cinamato de cinamila, salicilato de fenetila, 2-metil-3-(4-(2-metilpropil)fenil)propanal, 2-heptilciclopentanona, 2-etoxinaftaleno, 2-metoxinaftaleno, 1-metóxi-4-(prop-1-enil)benzeno, pivalato de fenetila, 1(ciclopropilmetil)-4-metoxibenzeno, acetato de cinamila, 3-(4-tercbutilfenil)-
 25 propanal, 2-metilbutanoato de fenetila, e isobutirato de fenetila.

A disponibilidade de um maior número de compostos, que, em adição a suas propriedades odoríferas, têm a habilidade de reduzir ou suprimir a formação da irritação de pele, fornece o perfume com uma quantidade adequada de moléculas, algumas das quais possuindo notas de odor
 30 bem variadas, para criar composições de fragrância hedonicamente atrativas enquanto fornecendo redução de irritação de pele e/ou redução de atividade

de vermelhidão à pele ao qual é aplicado. Em particular, o uso de múltiplos ingredientes de perfume permite projetar combinações de fragrância hedonicamente atrativas.

As atividades para reduzir irritação de pele como descrito aqui
5 acima podem ser combinadas com todas as moléculas odorantes conheci-
das selecionadas de uma faixa extensiva de produtos naturais e moléculas
sintéticas atualmente disponíveis, tais como óleos essenciais, álcoois, aldeí-
dos e cetonas, éteres e acetais, ésteres e lactonas, macrociclos e heteroci-
clos, e/ou em mistura com um ou mais ingredientes ou excipientes conven-
10 cionalmente usados em conjunto com odorantes em composições de fra-
grância, por exemplo, materiais de veículos, e outros agentes auxiliares co-
mumente usados na técnica. Tais ingredientes são, por exemplo, descritos
em "Perfume and Flavor Materials of Natural Origin", S. Arctander, Ed., Eli-
zabeth, N.J., 1960; "Perume and Flavor Chemicals", S. Arctander, Ed., Vol. I
15 & II, Allured Publishing Corporation, Carol Stream, EUA, 1994; e "Internatio-
nal cosmetic ingredient dictionary", 6ª ed., The Cosmetic, Toiletry and Fra-
grance Association, Inc., Washington, 1995.

Enquanto concentrações menores do composto ativo mostram
um efeito em um sistema de cultura de células, como pode ser visto dos e-
20 xemplos, maiores concentrações em produtos de cuidado pessoal são ne-
cessárias para permitir uma concentração eficiente na pele humana até se,
por exemplo, parte do produto removido possa ser removido por abrasão de
roupas ou possa ser diluído por suor. Além disso, a pele saudável age como
uma barreira que limita a penetração dos compostos ativos. Geralmente, a
25 concentração de composto ativo necessária para eficácia na pele é de
cerca de 50 a 100 vezes maior que a necessária em testes in-vitro. A con-
centração de perfume usual em um produto cosmético tópico é de cerca de
0,3 a 2% em peso. Em geral, a quantidade de ativos aplicados na faixa de
0,2 a 2% em peso, baseado no produto final aplicado na pele, as quantida-
30 des aplicadas usualmente estando na faixa de 0,3 a 1% em peso.

Logo, a presente invenção refere-se em um aspecto adicional a
composições de fragrância incluindo pelo menos 30 % em peso baseado na

composição de fragrância total de pelo menos dois ativos para reduzir irritação de pele como descrito aqui acima.

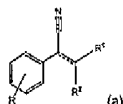
Enquanto alguns compostos ativos podem ser usados em quantidades relativamente altas em uma composição de fragrância, outros são conhecidos como sendo odorantes muito poderosos, como NerolineTM e Propyl Diantillis, podem ser usados apenas em quantidades menores a fim de evitar efeito negativo na impressão hedônica geral da composição de fragrância. Em geral, enquanto a proporção geral do composto ativo na composição de fragrância aumentar, também deve aumentar o número de compostos ativos usados. Por exemplo, uma composição de fragrância incluindo mais que cerca de 40 % em peso de compostos ativos devia preferivelmente conter pelo menos 4 ativos diferentes, uma composição de fragrância incluindo mais que cerca de 50 % em peso de compostos ativos devia preferivelmente conter pelo menos 5 ativos diferentes, e uma composição de fragrância incluindo mais que cerca de 60 % em peso de compostos ativos devia preferivelmente conter pelo menos 6 ativos diferentes. Logo, um aspecto adicional da presente invenção refere-se a composições de fragrância incluindo pelo menos 30 % em peso de pelo menos três, quatro ou cinco ativos para reduzir irritação de pele. Opcionalmente, a composição de fragrância de acordo com a presente invenção inclui pelo menos dois, três ou quatro ativos que são selecionados de um grupo diferente de compostos, a saber, grupos (a), (b), (c), (d), (e) e (f) como mencionado aqui acima.

De um ponto de vista hedônico, os ativos são selecionados de dois grupos diferentes de compostos. Em particular, as modalidades são composições de fragrância incluindo um composto de fórmula (a) e um composto de fórmula (b), e composições de fragrância incluindo um composto de fórmula (c) e um composto de fórmula (d) ou (d'). Como pode ser visto dos exemplos, composições de fragrância que são tanto hedonicamente atraentes e que possuem propriedades redutoras de irritação podem ser preparadas, por exemplo, se a composição incluir pelo menos quatro compostos ativos, cada um dos quais é selecionado de um grupo diferente de compostos.

Em uma outra modalidade, a invenção é direcionada a composi-

ções de fragrância incluindo

(a) pelo menos um composto da fórmula

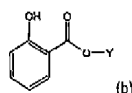


em que

- 5 R é hidrogênio ou isopropila;
 R¹ é metila ou etila; e R² é um C₁-C₆alquila ou C₂-C₆alquenila; ou
 R¹ e R² juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel de cicloalquila de C₅ ou C₆; e

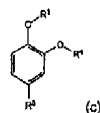
- 10 a linha tracejada junto com a ligação carbono-carbono representa uma ligação simples ou uma ligação dupla;

(b) pelo menos um composto da fórmula



- 15 em que Y é um resíduo de hidrocarboneto de C₄-C₇, por exemplo, ciclohexila, n-hexila, n-pentila, isobutila, cis-3-hexen-1-ila, pentenila, e 1-metil-hex-3-em-1-ila;

(c) pelo menos um composto da fórmula

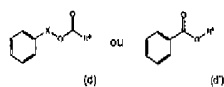


em que

- 20 R⁴ é metila ou etila e
 I) R³ é hidrogênio e R⁵ é -CH₂-O-R⁶, em que R⁶ é metila ou isopropila; ou

II) R³ é -C(O)-R⁷, em que R⁷ é benzila, e R⁵ é -CH₂-CH=CH₂; e

(d) pelo menos um composto da fórmula



- 25 em que

R⁸ é metila, C₃-C₄alquila, C₃-C₄alquenila, -(CH₂)₂-Ph, ou -CH=CH-Ph;

X é $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ou $-(\text{CH}_2)_n-$, em que n é 1 ou 2; e

R⁹ é isobutila ou feniletila.

Além disso, a presente invenção refere-se a composições de cuidado de pele tópicas, como produtos cosméticos e produtos de higiene pessoal, incluindo cerca de 0,2 a 3 % em peso, preferivelmente cerca de 0,5 a cerca de 2,5 % em peso de uma composição de fragrância, a composição de fragrância contendo pelo menos 30 % em peso de pelo menos dois ativos selecionados do grupo (a), (b), (c), (d), (e), e (f) como descrito aqui acima, com a condição que a composição de cuidado de pele tópica inclua pelo menos 0,2 % em peso de ativos baseado na quantidade total da composição de pele. Modalidades em particular são composições de cuidado de pele tópicas em que a composição de fragrância contém um composto de fórmula (a) e um composto de fórmula (b), e composição de cuidado de pele tópica em que a composição de fragrância contém um composto de fórmula (c) e um composto de fórmula (d) ou (d').

Em outro aspecto, a presente invenção é direcionada a um método de redução do princípio de irritação de pele por aplicação de uma quantidade eficiente de uma composição de cuidado de pele tópica incluindo uma composição de fragrância na pele, a composição de fragrância contendo pelo menos 30 % em peso baseado na composição de fragrância total de pelo menos dois ativos como definido aqui acima, com a condição que a composição de cuidado de pele tópica inclua pelo menos 0,2 % em peso de ativos baseado na quantidade total da composição de pele.

Uma "quantidade eficiente" é geralmente alcançada se cerca de 5 – 50 mg/cm² de pele ou cerca de 0,05 a cerca de 0,5 mm de película espessa do produto de pele tópico é aplicado à pele.

Como usado dentro do significado da presente invenção, a expressão "pelo menos 30 % em peso" inclui composições de fragrância incluindo pelo menos 35, 40 ou até mesmo 45 ou 50 % em peso de pelo menos dois ativos como mencionado aqui acima. Os termos "ativos" e "compostos ativos" como usados dentro do significado da presente invenção referem-se a todos os compostos selecionados da lista de compostos de fórmulas (a),

(b), (c), (d), (d'), (e) e 2-heptilciclopentanona, 2-etoxinaftaleno, 2-metoxinaftaleno, 1-metóxi-4-(prop-1-enil)benzeno e 1-(ciclopropilmetil)-4-metoxibenzeno.

Composições de cuidado de pele tópicas da presente invenção podem ser divididas em duas classes de produtos, isto é, produtos cosméticos e produtos de higiene tópicos, e podem incluir, mas não se limitam a antiperspirantes, desodorantes, cremes noturnos e diurnos, produtos de barbear, cremes para mão, loções corporais, xampu e condicionadores para cabelo, batons, produtos pós-sol, loções para mão, cremes de fundação, cremes umectantes, alimentos para pele, tônicos para pele, produtos clareadores de pele e máscaras faciais da noite para o dia. As composições podem estar em qualquer forma. Estas formas podem incluir loções, cremes, bastões, formulações do tipo roll-on, mousses, sprays de aerosol, formulações aplicadas por esponja, pós, tônicos, e emulsões (óleo-em-água, água-em-óleo, ou sistemas de emulsão misturados).

A invenção é agora adicionalmente descrita com referência aos seguintes exemplos não-limitantes. Todas as quantidades são dadas como quantidades de porcentagem em peso, a menos que indicado de outra maneira.

Exemplo 1: Peneiramento para compostos protegendo queratinócitos contra agentes irritantes

Queratinócitos da epiderme humana normal (NHEK) foram obtidos de biópsias de pele e mantidos como descrito por Rheinwald e Green (cell; 6:331-344, 1975) em um meio de crescimento de queratinócito suplementado com soro de bezerro fetal inativado com 10% de calor a uma umidade de 98% em uma atmosfera de 5% de dióxido de carbono. Uma cultura confluenta foi tripsinada e ajustada a uma densidade de 5×10^4 células/mL. As células foram então semeadas no mesmo meio, mas apenas com 1% de soro de bezerro fetal em placas de 24 poços e cultivadas por um período de 48 h. Um agente irritante modelo foi então aplicado às células por adição de calcimicina a um nível final de $2,5 \mu\text{M}$. Os compostos individuais, como listado abaixo, dissolvidos em DMSO foram adicionados simultaneamente. A concentração final dos compostos era de $50 \mu\text{M}$ ou $10 \mu\text{M}$, a concentração

de DMSO final foi ajustada a 1 % (v/v). Tratamentos paralelos não receberam calcimicina (controle não-irritado) ou receberam calcimicina sem compostos de acordo com a presente invenção (controle irritado). A concentração de DMSO foi ajustada a 1 % em todos estes tratamentos de controle.

- 5 Após 24 h de incubação, o supranatante das células foi colhido, diluído para 1:1 e adicionado a uma enzima ligada a um kit de imunoavaliação para a detecção específica de prostaglandina E₂ como um marcador de irritação celular (Produto N° 404110, Neogen Corporation, Lexington KY 40505, EU-A). Os níveis de prostaglandina em culturas de células tratadas foram comparados às culturas de controle irritadas e não-irritadas a fim de determinar a inibição relativa da formação de PGE₂. Os resultados para os compostos individuais são listados abaixo.

inibição relativa em % de formação de PGE₂

em culturas de queratinócito a

15	Composto	50 μ M	10 μ M
	PEONILE® (2-ciclohexilideno-2-fenilacetoneitrila)	93,3	92,4
	PROPYL DIANTILIS (2-etóxi-4-(isoproximetil)fenol)	90,9	95,1
20	METYL DIANTILIS® (2-etóxi-4-(metoximetil)fenol)	n.d.	88,2
	Cinamato de fenetila	91,7	93,6
	EUGENIL FENIL ACETATO (2-(4-aliil-2-metoxifenil)acetato de fenila)	96,6	99
25	Salicilato de n-hexila	82,9	91,6
	Salicilato de cis-3-hexen-1-ila	94,8	81,4
	Salicilato de ciclohexila	97,4	76,6
	Salicilato de amila	89,8	73,5
30	Salicilato de isobutila	69,1	73,1
	Benzoato de fenetila	92,4	56,9
	TIGLATO DE BENZILA		

	(2-metilbut-2-enoato de benzila)	72,4	50,2
	CYCLAMEN ALDEHYDE [®] (2-Metil-3-(4-isopropilfenil) propanal)	82,0	32
5	Benzoato de isobutila	52,5	n.d.
	Cinamato de cinamila	64,0	n.d.
	Salicilato de fenetila	50,9	n.d.
	SILVIAL [®] (2-Metil-3-(4-(2- metilpropil)fenil)propanal)	62,7	n.d.
10	ALISMONE [®] (2-heptilciclo pentanona)	92,4	47
	NEROLINE [®] CRIST (2-etoxi naftaleno)	83	50,2
	YARA YARA [®] (2-metoxinaftaleno)	78	46
15	ANETHOLE (1-metóxi-4-(prop-1- enil)benzeno)	51	n.d.
	CENTIFOLYL [®] (pivalato de fenetila)	39	n.d.
	TOSCANOL [®] (1-(ciclopropilmetil)- 4-metoxibenzeno)	56,7	n.d.
20	Acetato de cinamila	47,8	n.d.
	BOURGEONAL [®] (3-(4-terc-butil fenil)propanal)	65,0	n.d.
	ANATOLYL [®] (2-metilbutanoato de fenetila)	50,5	n.d.
25	Isobutirato de fenetila	44,8	n.d.
	2-Ciclopentilideno-2-fenil acetonitrila	80,8	71,1
	3-Etil-2-fenilpent-2-enonitrila	73,2	63,9
30	n.d. = não-determinado		

Resultados similares como listados acima foram obtidos por irradiação das células ou por irradiação UVB ou por exposição às células de pele

de tensoativo catiônico irritante de cloreto de benzalcônio.

Exemplo 2: Composições de fragrância com as propriedades de reduzir ou suprimir a formação de irritação de pele

2.1 Composição de fragrância floral N°. 1

	<u>partes em peso 1/100</u>
5	
Peonile®	18,90
Alismone®	5,30
Salicilato de ciclohexila	12,10
Silvial®	6,80
10 Toscanol®	0,15
Base de fragrância floral	56,75

2.2 Composição de fragrância floral N°. 2

	<u>partes em peso 1/100</u>
PEONILE®	1,00
15 PROPYL DIANTILIS	0,01
Cinamato de fenetila	0,20
Salicilato de hexila	40,00
Salicilato de cis-3-hexen-1-ila	1,00
Salicilato de amila	3,00
20 NEROLINE®	0,10
Base de fragrância floral	54,69

2.3 Composição de fragrância floral-frutosa N°. 3

	<u>partes em peso 1/900</u>
Acetato de citronelila	10
25 Cyclamen aldehyde®	3
Ambretolida (oxacicloheptadec-10-em-2-ona)	40
Ambrofix (N°. CAS 6790-58-5) 10% em dipropilenoglicol	8
Bourgeonal®	30
Centifolyl®	45
30 Dihidromircenol (2,6-dimetil-7-em-2-ol)	8
Etillinalool (3,7-dimetil-1,6-nonadien-3-ol)	45
Floro® (tetrahydro-2-isobutil-4-metil-2H-irran-4-ol)	25

	Galaxolide® (1,3,4,6,7,8-hexahidro-4,6,6,7,8,8-hexametil-Ciclopenta-gama-2-benzopirano) 50% dissolvido em mistirato de isopropila	12
5	Hediona® (2-(3-oxo-2-pentilciclopentil)acetato de metila	250
	Cis-3-hexenol 10% em dipropilenoglicol	3
	Isobutirato de fenetila *	25
	2-Metil-butirato de etila 10% em dipropilenoglicol	3
	Neroline® 10% em dipropilenoglicol	2
10	Essência de laranja brasileira	15
	Pomarose (5,6,7-trimetilocta-2,5-dien-4-ona) 10% em Dipropilenoglicol	3
	"subst" Prunella® (base de perfumaria composta de Firmenich)	3
15	Salicilato de ciclohexila *	75
	Salicilato de cis-3-hexen-1-ila *	100
	Salicilato de n-hexila *	20
	Salicilato de feniletila *	80
	Silvia® *	45
20	Tropional (2-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)propanal)	40
	Velvione® (5-ciclohexadecen-1-ona)	10

Todos os ingredientes marcados com um * são compostos ativos com a habilidade de reduzir ou suprimir a formação de irritação de pele, como definido de acordo com a presente invenção. A composição de fragrância N°. 3 inclui 47 % em peso de ativos.

2.4 Composição de fragrância floral-frutosa N°. 4

		<u>partes em peso 1/900</u>
	Acetato de benzila	14
	2-Feniletanol	200
30	Cyclamen aldehyde®	3
	Bourgeonal®	3
	Centifolyl®	80

	Cinamato de fenetila	25
	Citronelol	25
	1-(1,1-Dimetoxipropan-1-il)benzeno	8
	Diona (2-[2-(3,3,5-trimetilciclohexil)-1-etanona]	
5	ciclopentanona) 10% em dipropilenoglicol	3
	Dipropilenoglicol	128
	Gardenol (acetato de alfa-metilbenzila)	5
	Georgywood (1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1,1,7,8-	
	tetrametil-naftalen-7-il)etanona)	2
10	Geraniol	30
	Hediona®	250
	Heliotropina	4
	Indoleno (8-(1H-indol-2-il)-8-(1H-indol-3-il)-	
	2,6-dimetiloctan-2-ol)	1
15	Isoraldeina 70 (mistura de 4/1-(2,6,6-trimetil-	
	2-ciclohexen-1-il)-3-metil-3-buten-2-ona)	25
	Methyl diantilis® *	25
	Neroline® *	1
	Óleo retificado essencial de Patchouli	
20	(origem: Indonésia)	2
	Puro pêssego (5-heptil-dihidrofuran-2(3H)-ona)	10
	Faraona (2-Ciclohexil-1,6-heptadien-3-ona) 1% em	
	dipropilenoglicol	8
	Pomarose 10% em dipropilenoglicol	3
25	Óxido de rosa	7
	Salicilato de ciclohexila *	45
	Salicilato de cis-3-hexen-1-ila *	55
	Salicilato de n-hexila *	20
	Salicilato de feniletila *	80
30	Vanilina	5
	Viridina (fenilacetaldeído dimetil acetal)	3
	Óleo essencial de Ylang Ylang	10

Todos os ingredientes marcados com um * são compostos ativos com a habilidade de reduzir ou suprimir a formação de irritação de pele, como definido de acordo com a presente invenção. A composição de fragrância N°. 4 inclui 34,7 % em peso de ativos.

5 2.5 Composição de fragrância floral, lenhosa e fresca N° 5

		partes em peso 1/1000
	Azurona 10% em citrato de trietila (7-(3-Metilbutil)-2H-1,5-benzodioxepin-3(4H)-ona)	4
	Etil vanilina 10% em DPG	4
10	Evernyl® (2,4-dihidroxi-3,6-dimetilbenzoato de metila)	2
	Fixolida (1-(3,5,5,6,8,8-hexametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona)	55
	Florhidral® (3-(3-isopropilfenil)butanal)	5
	Iso E super® (1-(2,3,8,8-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftalen-2-il)etanona)	250
15	Kephalis (4-(1-etoxivinil)3,3,5,5-tetrametilciclohexanona)	30
	Ciclohexal	80
	Linalool (3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol)	40
20	Óleo essencial de Patchouli	10
	Peonile® *	100
	Ftalato de dietila	60
	Radjano® (2-etil-4-(2,2,3-trimetil-3-ciclopenten-1-il)-2-buten-1-ol)	50
25	Salicilato de fenetila *	100
	Salicilato de cis-3-hexen-1-ila *	55
	Salicilato de n-hexila *	55
	Serenolide® (ciclopropanocarboxilato de 2-(1-(3,3-dimetilciclohexil)etóxi)-2-metilpropil)	60
30	Velvione®	40

Todos os ingredientes marcados com um * são compostos ativos com a habilidade de reduzir ou suprimir a formação de irritação de pele, co-

mo definido de acordo com a presente invenção. A composição de fragrância N°. 5 inclui 31 % em peso de ativos.

2.6 Composição de fragrância verde, apimentada e floral N°. 6

		<u>partes em peso 1/948</u>
5	Dimetil benzil carbinil acetato	25
	Acetato de linalila	70
	Álcool de feniletila	75
	Antranilato de metila	3
	Cosmona (3-metilciclotetradec-5-enona)	40
10	Florol® (2-isobutil-4-metiltetrahydro-2H-piran-4-ol)	70
	Óleo de gálibano	35
	Gardenol	15
	Hediona®	55
	Indola 1% em dipropilenoglicol (DPG)	45
15	Isoraldeina 70	80
	Methyl diantilis®*	45
	Nirvanolide® (13-metiloxaciclopentadec-10-em-2-ona)	45
	puro pêssego	3
	Peonile®*	55
20	EUGENIL FENIL ACETATO *	20
	Salicilato de fenetila *	100
	Salicilato de cis-3-hexen-1-ila	100
	Vertofix coeur (metil cedril cetona)	55
	Óleo essencial de Ylang Ylang	12

25 Todos os ingredientes marcados com um * são compostos ativos com a habilidade de reduzir ou suprimir a formação de irritação de pele, como definido de acordo com a presente invenção. A composição de fragrância N°. 6 inclui 33,7 % em peso de ativos.

2.7 Composição de fragrância floral, frutosa e rósea N°. 7

		<u>partes em peso 1/825</u>
30	Acetato de benzila	20
	2-Feniletanol	200

	Benzoato de fenetila *	130
	Centifolyl® *	45
	Cinamato de cinamila *	10
	Cinamato de fenil etila *	52
5	Citronelol	45
	Dihidrofarnesal® (3,7,11-trimetildodeca-6,10-dienal)	20
	Florhydra® (3-(3-isopropilfenil)butanal)	3
	Hediona®	150
	Isobutirato de fenetila *	25
10	Isoraldeina 70	45
	Methyl diantilis® *	45
	puro pêssego	10
	Óxido de rosa	10
	Vanilina	15

15 Todos os ingredientes marcados com um * são compostos ativos com a habilidade de reduzir ou suprimir a formação de irritação de pele, como definido de acordo com a presente invenção. A composição de fragrância N°. 7 inclui 37,2 % em peso de ativos.

Exemplo 3: Efeito de composições de fragrância em culturas de queratinócitos

20 Queratinócitos foram germinados em chapas de 24 poços e irritados com calcimicina como descrito no exemplo 1. Composições de fragrância do exemplo 2 foram dissolvidas em DMSO e adicionadas às culturas simultaneamente. A inibição da formação de PGE₂ foi medida como descrito no exemplo 1. Os resultados são listados na Tabela 1.

25 Tabela 1:

	Inibição relativa em % de formação de PGE ₂ a concentrações diferentes de fragrância teste	
	12,5 ppm	6,25 ppm
Composição N°. 1	79,0	42,4
Composição N°. 2	82,6	85,6
Base de fragrância floral	0	0

Como pode ser observado das figuras na Tabela 1, cerca de 80% em redução de formação de PGE₂ foi observado a 12,5 ppm se uma composição de fragrância de acordo com a presente invenção é aplicada,

enquanto que com o uso da fragrância base sem ativos, nenhuma redução mensurável de formação de PGE₂ foi observada.

Exemplo 4: Efeitos redutores de irritação de um hidrogel em epiderme reconstituída

5 Um hidrogel foi preparado como se segue:

	INGREDIENTE	FORNECEDOR	NOME INCI	%P/P
	CARBOPOL 980	Goodrich	Carbômero	0,50
	PEMULEN TR1	Goodrich	Acrilato/C10-C30 Copolímero combinado	
10			de acrilato de alquila	0,20
	LUBRAGEL CG	Guardian	Poliglicerilmetacrilato & Propileno glicol	0,50
	UCON 75H450	Amerchol	Copolímero de PEG/PPG-17/6	1,00
15	GLICERINA	AMI	Glicerina	4,00
	HEXILENO GLICOL		Hexileno glicol	2,00
	ÁGUA DEIONIZADA		Água	qsq 100,00
	GERMALL 115	Sutton	Imidazolidinil uréia	0,60
	HIDRÓXIDO DE SÓDIO		Hidróxido de sódio	
20	10% em água			qsp pH= 5,50
	CREMOPHOR RH 40	Basf	Óleo de Castor hidrogenado de PEG 40	1,00

Glicerna e água foram misturados, Carbopol 980 foi disperso, e depois Pemulen TR 1 e depois os ingredientes restantes foram adicionados.

25 A epiderme humana reconstituída EpiDerm foi comprada de Mattek (Ashland, EUA). As culturas foram expostas a uma dose única de 600 mJ de UVB, e então ou 50 mg de solução salina tamponada com fosfato (PBS) ou 50 mg do hidrogel acima foram adicionados no topo das culturas de EpiDerm individuais. Após incubação por 24 h, o meio de cultura abaixo das

30 culturas de EpiDerm exposto ao ar foi amostrado e analisado para PGE₂ como descrito no exemplo 1. Todas as amostras de pele retiveram 100% de viabilidade celular durante o experimento. As amostras de pele tratadas com

um hidrogel contendo a composição 1 de perfume inventiva do exemplo 2 suprimiram a formação de PGE₂ induzida por UVB.

Tabela 2:

	nível de PGE ₂ por mL de meio de cultura	teste-t vs. controle	teste-t vs. irritação por UVB
Controle, sem UVB	8,253	1,000	
600 mJ de UVB, tratamento por PBS	42,143	0,003	1,000
600 mJ de UVB, tratamento por Hidrogel	48,778	0,046	0,742
600 mJ de UVB, Hidrogel contendo 0,5% (p/p) de composição de fragrância N°.1	12,135	0,384	0,001

5 Exemplo 5: Antiperspirante com irritação reduzida em epiderme reconstituída

Um antiperspirante foi formulado de acordo com a seguinte formulação:

	<u>% em peso</u>
Água	67
10 Cloridrato de alumínio	20
Glicerina	5
Óleo de girassol	4
Steareth 2	3
Steareth 20	1

- 15 As seguintes composições antiperspirantes foram preparadas:
- I) antiperspirante & 1 % em peso de perfume convencional A
 - II) antiperspirante & 0,5 % em peso de perfume convencional B
 - III) antiperspirante & 0,5 % em peso de composição de fragrância N°. 1 (Exemplo 2.1)
- 20 IV) antiperspirante & 1 % em peso de composição de fragrância N°. 1 (Exemplo 2.1)
- 50 mg do antiperspirante resultante I) – IV) ou 50 mg de PBS como controle foram adicionados às culturas de pele Mattek como descrito acima, e após 24 h, o nível de PGE₂ no meio de cultura foi determinado de
- 25 acordo com o procedimento descrito acima. Os resultados são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3:

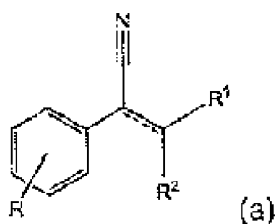
	Nível de PGE ₂ em meio de cultura	teste-t vs. controle
PBS	12,54	
Composição I)	35,49	0,002
Composição II)	27,66	0,011
Composição III)	16,05	0,302
Composição IV)	9,48	0,368

Como pode ser visto dos resultados acima, antiperspirantes formulados com perfumes convencionais (ou seja, composição I) e II) levaram a uma formação de PGE₂ significativamente melhorada indicando uma natureza irritante desses produtos à pele humana, enquanto que com o tratamento, EpiDerm com antiperspirantes contendo a composição de fragrância inventiva, níveis significativamente melhorados de PGE₂ não foram detectados. Todas as culturas epidérmicas retiveram 100% de viabilidade celular mostrando que todos os produtos não são citotóxicos.

REIVINDICAÇÃO

1. Uso cosmético não terapêutico de um composto, caracterizado pelo fato de que é para preparação de composições tópicas de cuidado de pele para redução de irritação de pele, sendo que o dito composto é selecionado da lista consistindo em:
- 5

(a) compostos de fórmula



na qual

R é hidrogênio ou isopropila;

R¹ é metila ou etila; e R² é um C₁-C₆alquila ou C₂-C₆alquenila; ou

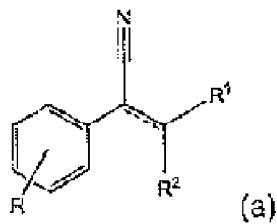
- 10 R¹ e R², juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel de cicloalquila de C₅ ou C₆; e

a linha tracejada junto com a ligação carbono-carbono representa uma ligação simples ou uma ligação dupla.

RESUMO

Patente de Invenção: **"USO COSMÉTICO NÃO TERAPÊUTICO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS COM HABILIDADE PARA REDUÇÃO DE IRRITAÇÃO DE PELE"**.

- 5 A presente invenção se refere ao uso de compostos orgânicos com a habilidade de reduzir ou suprimir o princípio da irritação de pele induzida por causa externa, selecionados do grupo



- 10 na qual R, R¹ e R² são como definidos no relatório descritivo, para preparação de composições tópicas de cuidado de pele para redução de irritação de pele.