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

(21) **PI0610013-9 A2**

BRPI0610013A2

(22) Data de Depósito: 23/05/2006
(43) Data da Publicação: 18/05/2010
(RPI 2054)

(51) Int.Cl.:
A61K 8/34 (2010.01)
A61Q 7/02 (2010.01)

(54) Título: **COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO RESVERATROL E SEU USO TÓPICO PARA REDUZIR O CRESCIMENTO DE PÊLO HUMANO**

(30) Prioridade Unionista: 23/05/2007 EP 05011066.7

(73) Titular(es): RECKITT BENCKISER (UK) LIMITED

(72) Inventor(es): FREDERIC DE LA TORRE, JOHN DESMOND TOBIN

(74) Procurador(es): Di Blasi, Parente, S. G. & Associados S/C

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006001899 de 23/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/125981de 30/11/2006

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO RESVERATROL E SEU USO TÓPICO PARA REDUZIR O CRESCIMENTO DE PELO HUMANO. Um método cosmético e terapêutico para reduzir o crescimento de pêlos humanos compreende a seleção de uma área da pele a partir da qual o crescimento de pêlos reduzido é desejado e a aplicação à área da pele de uma composição compreendendo resveratrol numa quantidade eficaz para reduzir o crescimento de pêlos.

PI0610013-9

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: **"COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO RESVERATROL E SEU USO TÓPICO PARA REDUZIR O CRESCIMENTO DE PÊLO HUMANO"**.

A invenção se refere a um método para reduzir o crescimento de pêlos em humanos, particularmente para propósitos cosméticos.

Em humanos, particularmente mulheres, o pêlo corporal visível é considerado não-atrativo em algumas culturas. Muitos e vários procedimentos foram empregados para remover pêlos indesejáveis, incluindo barbear, eletrólise, aplicação de cremes ou loções depilatórias as quais dissolvem pêlos, depilação com cera, arrancamento (manual ou mecânico usando um epilador), terapia a laser e antiandrogênios terapêuticos, algumas vezes por injeção. Esses procedimentos geralmente têm desvantagens associadas com eles. O barbear pode causar abrasão ou cortes na pele, e pode levar a uma percepção de aspereza causada por pêlos aguçados cheios de restolhos uma vez que os pêlos reaparecem depois do barbear. Eletrólise pode ser particularmente eficaz ao manter uma área tratada livre de pêlos por períodos prolongados de tempo, mas pode consumir muito tempo e ser dolorosa. Eletrólise também apresenta o risco potencial de manchamento se correntes excessivas forem aplicadas.

Cremes depilatórios são eficazes, mas o regime de suas aplicações deve ser cuidadosamente controlado para evitar o risco de irritação da pele. Depilação com cera e o arrancamento dos pêlos é um processo intrinsecamente doloroso e desconfortável. Também, para a depilação com cera ser eficaz, os pêlos devem ser de cerca de 5 mm de comprimento, o que significa que a pele pode parecer peluda antes da redepilação com cera ser efetiva. Antiandrogênios, os quais podem ser usados para tratar o hirsutismo feminino, podem ter efeitos colaterais indesejáveis devido aos seus efeitos no balanço hormonal no corpo.

Dessa forma, poderia ser desejável fornecer um método quimicamente ou bioquimicamente baseado para a inibição, redução ou retardo do crescimento de pêlos em humanos.

Foi anteriormente revelado que a taxa e característica do crescimento de pêlos podem ser alteradas pela aplicação aos inibidores da pele de certas enzimas. Esses inibidores incluem inibidores da 5-alfa redutase, ornitina descarboxilase, S-adenosilmetionina descarboxilase, gama-glutamiltranspeptidase e transglutaminase. Esses produtos químicos funcionam pela modificação de uma via bioquímica para inibir a produção de um produto final, e dessa forma, potencialmente levar a efeitos colaterais indesejáveis no usuário, surgindo a partir da perda de aminoácidos

específicos.

EP0996409 revela serina proteases para induzir a morte celular programada e a apoptose nas papilas foliculares para afetar alterações no crescimento de pêlos em mamíferos.

É desejável fornecer métodos alternativos para a inibição, redução ou prevenção do crescimento de pêlos em mamíferos, os quais induzam a morte celular por apoptose e os quais tenham efeitos mínimos nas vias bioquímicas de aminoácidos. Também é desejável usar compostos químicos os quais sejam derivados a partir de fontes naturais, pelo fato de que tais substâncias químicas são mais prováveis de serem aceitas pelos usuários como menos danosas do que materiais sintéticos. Também é desejável combinar efeitos antiinflamatórios na pele juntamente com a inibição, retardo ou redução do crescimento de pêlos. Isso ocorre porque os vários processos de remoção de pêlos descritos acima podem causar ou exacebar a inflamação na pele.

Resveratrol (trans-3,5,4-triidroxiestilbeno) é um polifenol (especificamente uma fitoalexina) o qual é encontrado em videiras, pinheiros, amendoins, uvas, eucaliptos, amoreiras e outros materiais vegetais. Ele é conhecido como um antioxidante e como um agente antiinflamatório, e ele pode induzir a apoptose através de

sinalização CD95.

Num aspecto, a invenção fornece um método cosmético ou terapêutico (tipicamente um método cosmético) de reduzir o crescimento de pêlos humanos compreendendo a seleção de uma área da pele a partir da qual o crescimento reduzido seja desejado e a aplicação à área da pele de uma composição cosmeticamente ou dermatologicamente aceitável compreendendo resveratrol numa quantidade eficaz para reduzir o crescimento de pêlos. O crescimento de pêlos indesejado pode ser normal, porém indesejável a partir de uma perspectiva cosmética ou pode resultar, por exemplo, a partir dos sintomas de uma doença ou de uma condição anormal, tal como hirsutismo.

Para colocar o método da invenção na prática, o resveratrol é adequadamente incluído numa composição tópica juntamente com um veículo ou carreador dermatologicamente ou cosmeticamente aceitável. Adequadamente, o veículo ou carreador é adaptado para ser espalhado na pele. Concordantemente, a presente invenção também se refere a composições tópicas compreendendo um veículo dermatologicamente e/ou cosmeticamente aceitável e resveratrol numa quantidade eficaz para reduzir o crescimento de pêlos.

Exemplos de veículos ou carreadores adequados incluem

acetona, álcoois, cremes, loções, misturas oleosas ou géis. Quando o veículo é um creme ou loção, ele está preferivelmente na forma de uma emulsão óleo em água ou água em óleo.

A composição pode ser um sólido, semi-sólido ou um líquido. A composição pode ser um produto cosmético ou terapêutico na forma de um ungüento, loção, espuma, creme, gel ou solução. A composição também pode estar na forma de uma preparação para barbear ou num produto pós-barba tencionado para a aplicação na pele depois do barbear.

O resveratrol está adequadamente presente na composição num nível de 0,001% até 30% em peso da composição, preferivelmente de 0,01% até 10%, mais preferivelmente de 0,1% até 2%.

Além disso, a presente invenção se refere ao uso de resveratrol na preparação de um medicamento para reduzir o crescimento de pêlos. Em outro aspecto, a invenção fornece um método (tipicamente um método cosmético) de reduzir o crescimento de pêlos humanos indesejáveis pela aplicação à pele de resveratrol numa quantidade eficaz para reduzir o crescimento de pêlos.

Além disso, a composição pode incluir um ou mais outros tipos de agentes redutores de crescimento de pêlos.

A concentração de resveratrol na composição pode ser

variada sobre uma ampla faixa; a redução de crescimento de pêlos aumenta conforme a quantidade de resveratrol aplicada aumenta por unidade de área da pele. A quantidade máxima efetivamente aplicada é limitada somente pela taxa na qual o resveratrol penetra na pele. As quantidades eficazes podem variar, por exemplo, de 10 ng/cm^2 a 1000 µg/cm^2, preferivelmente de 100 ng/cm^2 até 100 µg/cm^2, ainda mais preferivelmente de 1 µg/cm^2 até 10 µg/cm^2.

O veículo ou carreador para o resveratrol pode ser inerte ou pode possuir benefícios cosméticos, fisiológicos e/ou farmacêuticos por si só. Veículos podem ser formulados com emolientes líquidos ou sólidos, solventes, espessantes, umectantes e/ou pós. Emolientes incluem álcool cetílico, álcool estearílico, óleos triglicerídicos, álcool oleílico, laurato de isopropila, polietilenoglicóis, geléia de petróleo, lauroilglutamato sódico, Cetil PEG/PPG-10/1 dimeticona, Bis-PEG.PPG 14/14 dimeticona, alquil C 24-18 meticona, ciclopentassilioxano, cicloexassiloxano, dimeticona, feniltrimeticona, PEG-7 cocoato de glicerila e parafina líquida ou ésteres tais como miristato de miristila, éster de sorbitol de óleo de semente de colza, cocoato de decila, estearato de etilexila, oleato de decila, poligliceril-4-isoestearato. Solventes incluem

álcool etílico, isopropanol, acetona, dietilenoglicol, etilenoglicol, propilenoglicol, butilenoglicol, hexilenoglicol, 2-metil-1,3-propanodiol, dimetilisossorbida, dimetilsulfóxido, etoxidiglicol, etanol e dimetilformamida. Espessantes incluem acriloildimatiltaurato de amônio / copolímero VP e polímero cruzado de vinildimeticona.

A composição também pode incluir componentes que aumentem a penetração do inibidor na pele e/ou no sítio de ação. Exemplos de intensificadores de penetração incluem uréia, ácidos graxos cis (por exemplo, ácido oléico, ácido palmitoléico), acetona, laurocapram, dimetilsulfóxido, 2-pirrolidona, álcool oleílico, estearato de 3-glicerila, propan-2-ol, éster isopropílico do ácido mirístico, colesterol e propilenoglicol.

Um intensificador de penetração pode ser adicionado adequadamente em concentrações de 0,1% até 20% ou preferivelmente de 0,5% até 5% em peso. A composição também pode ser formulada para proporcionar um reservatório dentro ou na superfície da pele para proporcionar uma liberação lenta contínua do resveratrol. A composição também pode ser formulada para evaporar lentamente da pele enquanto que o resveratrol penetra lentamente na superfície da pele.

A composição deve ser aplicada topicamente a uma área

selecionada do corpo a partir da qual ela é descrita para reduzir o crescimento de pêlos. Por exemplo, a composição pode ser aplicada à face, particularmente à área da barba da face, isto é, à bochecha, pescoço, lábio superior e queixo. A composição também pode ser usada como um suplemento para outros métodos de remoção de pêlos incluindo barbear, depilação com cera, epilação mecânica, depilação química, eletrólise e/ou remoção de pêlos auxiliada por laser.

A composição também pode ser aplicada às pernas, região da virilha (área de biquíni), braços, torso ou axilas. A composição é particularmente adequada para reduzir o crescimento de pêlos indesejáveis em mulheres com hirsutismo ou outras condições. Em humanos, a composição deve ser adequadamente aplicada uma vez por dia, preferivelmente pelo menos duas vezes por dia, para alcançar uma redução perceptível no crescimento de pêlos. A percepção do crescimento de pêlos reduzido pode ocorrer tão logo como 24 horas ou 48 horas (por exemplo, entre intervalos de barbear normais) após o uso, mas pode requerer vários meses. A redução no crescimento de pêlos é demonstrada quando, por exemplo, a taxa de crescimento de pêlos é diminuída, a necessidade para remoção é reduzida, o indivíduo percebe menos pêlos no sítio tratado, ou

quantitativamente, quando o peso do pêlo removido é reduzido.

Em modalidades alternativas, a composição terapêutica ou cosmética topicamente ativa pode ser opcionalmente combinada com outros ingredientes tais como umectantes, agentes espumantes, adjuvantes cosméticos, antioxidantes, tensoativos, agentes formadores de espuma; condicionadores, umectantes, fragrâncias, modificadores de viscosidade, agentes tamponantes, conservantes e semelhantes, para produzir produtos cosméticos ou farmacêuticos tais como cremes de barbear, géis de barbear, pós de barbear, cremes depilatórios químicos e semelhantes.

Outra modalidade da presente invenção é o uso da composição da invenção para retardar o crescimento de pêlos humanos juntamente com um método de curta duração ou instantâneo de remoção de pêlos. Por "em combinação com" se entende que a aplicação da composição da invenção à superfície da pele em uma hora ou menos da remoção dos pêlos pelo outro método.

O método de curta duração ou instantâneo de remoção de pêlos pode ser efetuado por qualquer método bem conhecido na técnica incluindo, mas sem se limitar, à depilação química ou mecânica tal como barbear, depilação com cera, depilação química, arrancamento mecânico com um epilador e

combinações destes. Por curta duração ou instantâneo se entende que o método de remoção de pêlos remove os pêlos por corte, dissolução ou arrancamento, mas não previne ou inibe o recrescimento do pêlo. Depilação química significa a dissolução do pêlo por um agente depilatório, tal como um tioglicolato alcalino.

O tempo no qual a composição cosmética ou topicamente ativa é aplicada na pele, assim como a quantidade de tempo para a qual a composição permanece na pele, pode variar, mas está adequadamente dentro de uma hora da remoção de pêlos instantânea. Preferivelmente, a composição é aplicada à superfície da pele seja imediatamente antes, imediatamente depois ou simultaneamente com a remoção de pêlos instantânea. Mais preferivelmente, a composição farmacêutica ou cosmética topicamente ativa é aplicada ou simultaneamente com ou imediatamente após a remoção de pêlos, mais preferivelmente imediatamente após a remoção de pêlos instantânea, e é deixada na pele por um período suficiente para retardar o crescimento de pêlos, preferivelmente pelo menos cinco minutos, mais preferivelmente pelo menos quinze minutos. Preferivelmente, a composição é deixada na pele indefinidamente sem remoção para ser absorvida pela pele. Uma vantagem desse aspecto da invenção é que o resveratrol combina um efeito

antiinflamatório com a inibição, retardo ou redução no crescimento de pêlos.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método para a preparação de uma composição para reduzir o crescimento de pêlos humanos que compreende a incorporação de resveratrol numa concentração inibitória de crescimento de pêlos num veículo cosmeticamente e/ou dermatologicamente aceitável.

A invenção será ainda demonstrada por referência aos seguintes exemplos:

Exemplos

Um estudo foi executado para avaliar os efeitos do resveratrol na proliferação celular para fibroblastos dérmicos, fibroblastos da papila dérmica folicular derivados de 5 adultos normais (3 mulheres e 2 adultos).

Um estudo executado para avaliar os efeitos do resveratrol na proliferação celular para os queratinócitos de folículo capilar foi efetuado em células de 1 indivíduo saudável normal (mulher).

Um estudo foi executado para avaliar os efeitos do resveratrol no crescimento de folículos pilosos intactos Anagen (IV) isolados intactos a partir de 2 mulheres na idade de 49 a 60 anos.

Uma composição foi preparada compreendendo resveratrol 1,6% num veículo de dimetilsulfóxido (DMSO), de forma que

quando a composição foi adicionada ao meio de crescimento experimental, o nível de resveratrol nos experimentos foi de 25, 50, 75, 100 ou 200 micromolar e o nível respectivo de DMSO foi de 0,036%, 0,0715%, 0,107%, 0,143%, 0,286% em peso.

Os experimentos de controle foram executados usando como meio de crescimento CM (meio de controle somente conforme detalhado abaixo) e CV (meio de controle contendo o veículo DMSO, mas sem resveratrol). Os experimentos usando resveratrol foram executados usando a composição de resveratrol no meio de controle.

Para experimentos com fibroblastos dérmicos e fibroblastos da papila dérmica folicular, o meio de controle foi o meio RPMI suplementado com penicilina/estreptomicina, L-glutamina e Soro de bezerro fetal.

Para experimentos com queratinócitos de folículo capilar, o meio de controle foi meio livre de soro queratinócito (KSF-M) meio suplementado com penicilina/estreptomicina, L-glutamina, fator de crescimento epidérmico e extrato pituitário bovino.

Para experimentos com folículos pilosos intactos, o Meio de Controle foi o meio Williams E suplementado com fungizona, penicilina/estreptomicina, L-glutamina, fator de

crescimento tipo insulina e hidrocortisona.

Resultados em termos porcentuais da quantidade de células depois de 8 dias das células/folículos nas composições foram como se segue na Tabela 1.

	Meio de controle CM	Meio de controle + veículo CV	25 µm	50 µm	75 µm	100 µm	200 µm
Fibroblastos dérmicos (normalizados nos resultados de CV)		100				34	
Fibroblastos da papila dérmica folicular (normalizados nos resultados de CV)		100				30	
Queratinócitos do folículo piloso (normalizado nos resultados de CV)		100	48	36	20		
Folículos pilosos totais (aumento do comprimento em %)	26	17,5				9,5	3,7

Daqui pode ser visto que o resveratrol inibe o crescimento relacionado com as células dos folículos pilosos e o crescimento do comprimento dos folículos pilosos (alongamento da fibra) nas concentrações usadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Método cosmético para reduzir o crescimento de pêlos humanos **caracterizado** pelo fato de selecionar uma área da pele a partir da qual o crescimento de pêlos reduzido é desejado e a aplicação à área da pele de uma composição cosmeticamente aceitável compreendendo resveratrol numa quantidade eficaz para reduzir o crescimento de pêlos.

2. Método terapêutico para reduzir o crescimento de pêlos humanos **caracterizado** pelo fato de compreender a seleção de uma área da pele a partir da qual o crescimento de pêlos reduzido é desejado e a aplicação na área da pele de uma composição dermatologicamente aceitável compreendendo resveratrol numa quantidade eficaz para reduzir o crescimento capilar.

3. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o nível de resveratrol na composição é de 0,001% até 30% em peso da composição.

4. Método, de acordo com qualquer reivindicação precedente, **caracterizado** pelo fato de que o resveratrol é aplicado à pele numa quantidade de 0,01 a 1000 microgramas de resveratrol por centímetro quadrado de pele.

5. Método, de acordo com qualquer reivindicação precedente,

caracterizado pelo fato de que a área da pele é selecionada a partir das áreas na face de um ser humano, na perna de um ser humano, num braço de um ser humano, na axila de um ser humano, na área da virilha de um ser humano, no torso de um ser humano.

6. Método, de acordo com qualquer reivindicação precedente, **caracterizado** pelo fato de que a composição é aplicada a uma área da pele juntamente com a depilação mecânica ou química.

7. Uso de resveratrol **caracterizado** pelo fato de ser no preparo de um medicamento para reduzir o crescimento de pêlos humanos.

8. Composição para reduzir o crescimento de pêlos humanos **caracterizada** pelo fato de compreender de 0,1 a 2 por cento em peso de resveratrol num veículo cosmeticamente e/ou dermatologicamente aceitável.

PI0610013-9

Resumo da Patente de Invenção para: "**COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO RESVERATROL E SEU USO TÓPICO PARA REDUZIR O CRESCIMENTO DE PÊLO HUMANO**".

Um método cosmético e terapêutico para reduzir o crescimento de pêlos humanos compreende a seleção de uma área da pele a partir da qual o crescimento de pêlos reduzido é desejado e a aplicação à área da pele de uma composição compreendendo resveratrol numa quantidade eficaz para reduzir o crescimento de pêlos.