



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

(21) **PI0608951-8 A2**



* B R P I O 6 0 8 9 5 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 30/03/2006
(43) Data da Publicação: 17/02/2010
(RPI 2041)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 36/00 (2010.01)
A61K 36/537 (2010.01)
A61K 36/906 (2010.01)

(54) Título: **COMPOSIÇÕES E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE ACNE**

(30) Prioridade Unionista: 30/03/2005 US 60/666,531

(73) Titular(es): Revance Therapeutics, Inc.

(72) Inventor(es): Jacob M. Waugh, Jae Hoon Lee

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006012095 de 30/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/105450 de 05/10/2006

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE ACNE. A invenção provê kits antiacne que são úteis para o tratamento de acne, especialmente casos severos de acne. Os kits antiacne incluem um vasoconstritor e um agente antiacne, e opcionalmente um ou mais de um produto terapêutico de clareamento de pele, uma camada de selamento, um limpador de pele, um adstringente, um intensificador de penetração na pele, um protetor solar, e suplementos nutricionais que promovem cura de lesões de acne. A invenção também provê métodos para o tratamento de acne usando-se um vasoconstritor em combinação um agente antiacne.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE ACNE**".

Antecedentes da Invenção

Acne é uma doença dos folículos de pêlos sebáceos, frequentemente chamados poros. Na base de cada folículo de pêlo está uma glândula chamada a glândula sebácea, que produz sebo. Sebo é uma substância oleosa que mantém a pele úmida e maleável, que sob circunstâncias normais viaja ao longo do folículo de pêlo para a superfície da pele. Uma imperfeição começa cerca de 2 - 3 semanas antes dela aparecer sobre a superfície da pele. Como a pele se auto-renova, as células velhas morrem e se descartam para fora. Quando as células são mudadas desigualmente e se aglomeram entre si com o sebo forma um tampão. O sebo que normalmente drena para a superfície fica bloqueado e bactérias começam a se desenvolver. O crescimento rápido das bactérias em combinação com o sebo acumulado levam o folículo a aumentar e resultam em uma forma moderada de acne chamada de comedão, que são não inflamatórias. Tanto milios quanto comedões começam como um "microcomedão" e então se torna imperfeições na pele chamadas comedões, ou um milio ou um comedão. Acne é sebo aprisionado e bactérias (acnes de propionilbactéria) que se desenvolve em um folículo obstruído. Glândulas sebáceas são mais numerosos sobre a face, peito, costas, pescoço e couro cabeludo; conseqüentemente, estes são os sítios mais comuns de acne. Os fatores mais comuns que causam acne são hormônios, produção de sebo aumentada, bactérias (acnes propionilbactéria), e mudanças dentro do folículo de pêlo. Acne pode progredir para um tipo inflamatório de lesões de acne que são vermelhas de cor chamadas pápulas, pústulas e nódulos.

Há muitos tipos de acne, que variam em severidade de desfiguração moderada a severa. Acne vulgaris é a forma mais comum de acne que inclui vários tipos de borbulhas. Estas lesões de acne incluem comedões, milios, pápulas, pústulas, nódulos e cistos.

Acne vulgaris de suave a moderada é caracterizada por milios, comedões, pápulas e pústulas. Um milio é formado quando um poro é total-

mente bloqueado, sebo aprisionado, bactérias e células de pele mortas abaixo da superfície de pele que causa uma aparência branca sobre a superfície. Milios são normalmente mais rápidos no ciclo de vida do que comedões. Um comedão é formado quando um poro é apenas parcialmente obstruído, deixando um pouco do sebo aprisionado, bactérias e células de pele mortas para drenar para a superfície lentamente. A cor preta é devido a uma reação do próprio pigmento da pele, melanina, reação com o oxigênio do ar. Um comedão tende a ser uma estrutura estável. Comedões podem frequentemente levar um longo tempo para clarear uma vez que o conteúdo drena muito lentamente para a superfície de pele. Pápulas são inchaços sensíveis a dor, vermelhos, pequenos com nenhuma cabeça. Pápulas são os estágios iniciais no desenvolvimento do qual são normalmente considerados a "borbulha" típica. Pápulas são um intermediário na progressão de acne entre os estágios inflamatórios e não inflamatórios. Pústulas são similares a milios, mas são inflamados, e aparecem como um círculo vermelho com um centro branco ou amarelo.

Acne vulgaris severa é caracterizada por nódulos ou cistos. Acne nodular consiste em pontos de acne que são muito grandes, podem ser totalmente dolorosos, e podem algumas vezes durar por meses. Nódulos são grandes, inchaço duro sob a superfície da pele. Cicatrização é comum com nódulos. Um cisto de acne pode parecer similar a um nódulo, mas é enchido de pus, e pode ser descrito como tendo um diâmetro de 5 mm ou mais transversalmente. Eles podem ser dolorosos e cicatrização é comum com acne cística.

Acne rosacea pode parecer similar ao acne vulgaris acima mencionada e os dois tipos de acne são algumas vezes confundidos um com outro. Rosacea afeta milhões de pessoas, a maioria das quais está acima da idade de 30 anos. Ela parece como uma erupção vermelha que é normalmente confinada a face, nariz, testa e queixo. A vermelhidão é frequentemente acompanhada de inchaços, borbulhas e imperfeições de pele. Vasos sanguíneos podem também se tornar mais visíveis sobre a pele. Comedões não são uma parte de rosacea. É mais prevalente em mulheres, mas fre-

qüentemente mais severas quando encontrados em homens. Deixados não tratados, podem causar inchamento do nariz e o crescimento de tecido em excesso, uma condição chamada rinofima.

5 Acne conglobata é a forma mais severa de acne vulgaris e é mais comum em homens. É caracterizada por numerosas lesões grandes, que são algumas vezes interligadas, juntamente com comedões difundidos. Pode causar dano irrevogável, severo à pele, e cicatrização desfigurante. Ele é encontrado sobre a face, peito, costas, nádegas, braços superiores e coxas. A idade do início para acne conglobata é usualmente entre 18 e 30
10 anos, e a condição pode permanecer ativa por muitos anos.

Acne fulminans é um início abrupto de acne conglobata que normalmente aflige homens jovens. Sintomas de vários nodulocístico, frequentemente acne ulcerante são evidentes. Como com acne conglobata, cicatrização desfigurante, extrema é comum. Acne fulminans é única pelo
15 fato de que ela também inclui uma febre e uma dor nas articulações.

Foliculite gram-negativo é uma infecção bacteriana caracterizada por pústulas e cistos, possivelmente ocorrendo como uma complicação que resulta de um tratamento com antibiótico de longa duração de acne vulgaris. É uma condição rara, e a prevalência nos gêneros masculinos versus gêneros
20 femininos é desconhecida.

Pyoderma Faciale é uma acne facial severa que afeta apenas nos gêneros femininos, usualmente entre as idades de 20 a 40 anos de idade, e é caracterizado por nódulos grandes dolorosos, pústulas e feridas que podem deixar cicatrização. Ela começa abruptamente, e pode ocorrer sobre
25 a pele de uma mulher que não nunca tinha acne antes. Ela é confinada à pele, e usualmente não dura mais do que um ano, mas pode causar estrago em um tempo muito curto.

Acne de adolescente (adolescente): Na maioria dos casos de acne que necessitam tratamento ocorrem em indivíduos de 9 a 19 anos de
30 idade. Meninos e meninas são igualmente afetados mas a condição é usualmente mais severa em meninos. Nenhum grupo étnico é predisposto à acne, mas certas práticas cosméticas, tais como o uso de agentes de efeito

oleosos, podem levar a um padrão específico de lesões. Fatores internos que podem causar acne de adolescentes incluem hormônios endógenos (andrógenos, progesterona) e fármacos específicos (contraceptivos orais, isoniazida, fenitoína, corticosteróides, compostos contendo lítio). Fatores externos incluem bactérias de pele, especialmente acnes de propionibactéria; produtos químicos industriais (petróleo, óleos animais e vegetais); cosméticos contendo cera ou óleo; preparações de bronzeado de sol ou protetor solar oleoso; e pressão local de objetos tais como faixa usada em volta da cabeça, almofadas de ombro, capacetes. Transpiração excessiva e tensão emocional podem também agravar acne. Andrógenos (por exemplo, testosterona) aumentará o tamanho de glândulas sebáceas e, em pessoas propensas à acne, aumentam a produção de sebo. Em mulheres, flutuações de estrogênios durante o ciclo menstrual mudam a sensibilidade de glândulas sebáceas a androgênios. Durante a puberdade, as células de pele que revestem o folículo se desprendem mais rapidamente, misturam com os níveis elevados de sebo e aumentam a probabilidade dos poros se tornarem obstruídos.

Acne de adulto: vinte por cento (20%) da população adulta são afligidos por acne de adulto, a maioria delas mulheres. Tensão relacionada com trabalho dos dias modernos, poluição, nutrição pobre e cosméticos ruins estão entre os fatores contribuidores principais. Um caso comum de acne de adulto consiste em comedões e milios, enquanto outros desenvolveram pústulas ou pápulas de acne inflamadas.

Cerca de 85% de pessoas gerais sofrem de acne em algum ponto em sua vida, levando a mais do que 103 milhões afetadas por acne em qualquer dado momento. Cerca de 17 milhões nos U.S. têm acne que resulta em cerca de 5,5 milhões de visitas aos médicos a cada ano.

Acne vulgaris ocorre em até 95% da população em sociedades ocidentalizadas; acne vulgaris é uma doença de pele quase universal afetando 79% a 95% da população adolescente. Em homens e mulheres mais velhos do que 25 anos, de 40 a 54% têm algum grau de acne facial, e acne facial clínica persiste em idade mediana em 12% das mulheres e 3% de ho-

mens. (Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. Arch Dermatol 2002 Dec; 138(12): 1584-90).

5 Medicações atuais incluem uma variedade de medicações tópi-
cas e sistêmicas tais como antibióticos, antiinfeciosas, antiinflamatórias,
terapias hormonais, ceratolíticos, e retinóides. A medicação vendida no bal-
cão incluem peróxido de benzoíla, ácido salicílico, enxofre, e resorcinol.

10 Medicação de peróxido de benzoíla é muito eficaz para matar
bactérias causadoras de acne. Peróxido de benzoíla primeiramente foi usa-
do em 1930, e permanece um esteio de tratamento de acne uma vez que ele
provou por si mesmo também trabalhar. A este dia, peróxido de benzoíla
realmente mata acnes de propionilbactéria (P. acnes) melhor do que qual-
quer outra medicação no mercado, prescrição ou outra coisa. Peróxido de
benzoíla está disponível em concentrações de não prescrição de 2,5%, 5% e
15 10%.

 Muitos agentes antiacnes, incluindo peróxido de benzoíla, têm
um alto fluxo na pele. Enquanto esta penetração é vantajosa durante a apli-
cação inicial, a difusão subsequente rápida na pele significa que o agente
antiacne difundirá para fora da lesão de acne a ser tratada (um fenômeno
20 conhecido como "escoamento"). Por sua vez, isto significa que a eficácia
deste agente antiacne é diminuída, por causa do tempo de residência relati-
vamente curto do agente antiacne na área da lesão de acne. Assim, seria
vantajoso ter um método de um kit que diminuiria o escoamento do agente
antiacne da área a partir da lesão de acne.

25 Esta invenção provê métodos e kits para o tratamento de acne,
especialmente casos severos de acne. A invenção envolve usar um agente
de vasoconstrição em combinação com um agente antiacne para tratar le-
sões de acne. Em concretizações preferidas, o agente de vasoconstrição é
aplicado antes do agente antiacne, e serve para reduzir o escoamento de
30 agente antiacne a partir da lesão de acne tratada. O agente de vasoconstri-
ção também simultaneamente diminui a vermelhidão e o inchamento da le-
são de acne. Assim, o agente de vasoconstrição ajuda a ocultar a lesão de

acne, enquanto também ajuda a manter uma concentração mais alta de agente antiacne na área da lesão de acne. Isto, por sua vez, promove a cura e ajuda a prevenir outros surtos de acne.

Além de um agente de vasoconstrição e um agente antiacne, os kits desta invenção podem incluir componentes que promovem a cura de lesões de acne existentes e/ou auxiliam a ocultar as lesões de acne.

Correspondentemente, um objetivo desta invenção é prover um kit para o tratamento de acne. O kit inclui um vasoconstritor e um agente antiacne, e opcionalmente um produto terapêutico de clareamento de pele e/ou uma camada de selamento.

Um outro objetivo desta invenção é prover um método para o tratamento de acne. O método inclui a aplicação de um vasoconstritor, seguindo por um agente antiacne. Se desejado, um produto terapêutico de clareamento de pele/ ou uma camada de selamento pode ser também aplicado.

15 Descrição Detalhada da Invenção

A invenção trata acne, incluindo casos severos de acne por aumento da eficácia de agentes antiacne tópicos. A invenção envolve a aplicação de um agente de vasoconstrição à lesão de acne, usualmente antes da aplicação do agente antiacne. Sem querer estar ligado por qualquer teoria específica particular, acredita-se que a eficácia aumentada de um agente antiacne tópico seja observada quando usado em combinação com um vasoconstritor resulta do escoamento reduzido do agente antiacne a partir de uma lesão de acne. Assim, o tempo de residência dérmico local do agente antiacne é aumentado em relação à situação onde nenhum vasoconstritor é aplicado, de modo que um efeito antiacne maior é observado para uma dada dosagem de agente antiacne. O vasoconstritor também tem o efeito benéfico de redução de vermelhidão e inchamento da lesão de acne (usualmente no período de minutos depois da aplicação), de modo a auxiliar a ocultar a lesão de acne.

Correspondentemente, esta invenção provê um kit antiacne para o tratamento de acne. O kit antiacne inclui pelo menos um vasoconstritor e um agente antiacne. O kit antiacne pode opcionalmente conter um produto

terapêutico de clareamento de pele para auxiliar ocultar a lesão de acne e/ou uma camada de selamento para minimizar evaporação e prover alguns graus de oclusão. Outros componentes que podem ser uma parte do kit incluem composições ou emplastro que agem como camadas de selamento, limpadores de pele, aumentadores de penetração na pele, e suplementos nutricionais. Kits antiacne diferentes podem ser adaptados para tratamento de mancha versus tratamento mais difusos, para diferentes tipos de pele, e para tratamento noturno versus diurno. Os kits antiacne de acordo com a invenção podem adicionalmente ser incluídos como uma parte de um kit maior ou de regime de cuidado de pele que inclui limpadores, tonalizadores, equilibradores, umidificadores e/ou vários cosméticos ou tópicos terapêuticos adaptados.

Vasoconstritores

Os vasoconstritores contemplados pela invenção não são particularmente limitados e incluem qualquer composto que tem propriedades de vasoconstrição e a capacidade de penetrar a pele. Em concretizações preferidas, as propriedades químicas inerentes do vasoconstritor permite-o que penetre na pele facilmente. No entanto, esta invenção também contempla a modulação da capacidade de um vasoconstritor de penetrar na pele pela combinação do vasoconstritor com outros componentes. Por exemplo, a capacidade de penetração de pele de um vasoconstritor com fluxo dérmico normalmente baixo pode ser aumentado através do uso de agentes de penetração na pele, como revelados aqui. Por outro lado, se desejado, a capacidade de penetração na pele do vasoconstritor pode ser intencionalmente diminuída. Por exemplo, um vasoconstritor pode ser misturado com uma emulsão apropriada que tem o efeito de diminuição da penetração do vasoconstritor.

Exemplos não limitantes dos agentes de vasoconstrição contemplados pela invenção incluem HCL de tetraidrozolina de 0,05%, HCl de nafazolina de 0,03%, HCl de oximetazolina de 0,025%, extrato de goiaba, ácido elágico, cafeína, óleo de cipreste, hamamélis (hamamélia), extrato de hortelã-pimenta, óleo de camomila, e erva corocha. Em geral, vasoconstrito-

res de acordo com esta invenção podem ser dissolvidos em um solvente cosmeticamente aceitável ou farmacologicamente apropriado e aplicados diretamente à pele. No entanto, em concretizações preferidas, os vasoconstritores são combinados com um creme ou base e gel, de modo que a aplicação do vasoconstritor seja mais facilmente localizada e controlada. Quaisquer bases de creme ou gel farmacologicamente ou cosmeticamente aceitáveis podem ser usadas. Géis adequados incluem, por exemplo, géis à base de celulose (por exemplo, hidroxietil celulose (HEC), hidroxipropil celulose (HPC), e carboximetil celulose (CMC)), e copolímeros de acrilato. Bases de creme adequados incluem emulsões formadas a partir de uma fase aquosa de um umectante, um estabilizador de viscosidade e água, ou fase oleosa de álcool de ácido graxo, um hidrocarbonato de petróleo semi-sólido e um agente de emulsificação e uma fase contendo o vasoconstritor da invenção dispersa em uma solução de tampão de estabilizador aquosa. Se desejado, estabilizadores podem ser adicionados. Qualquer estabilizador convencional pode ser utilizado de acordo com a esta invenção. Formulações farmacêuticas de base cremosa contendo o vasoconstritor podem ser compostas de, por exemplo, emulsões aquosas contendo um álcool de ácido graxo, hidrocarbonato de petróleo semi-sólido, 1,2-etilenoglicol e um agente de emulsificação.

Enquanto o próprio vasoconstritor auxilia na redução do inchaço e vermelhidão associados a uma lesão de acne, a invenção também prevê produtos terapêuticos de clareamento de pele para diminuir a aparência de vermelhidão e outra descoloração. Estes produtos terapêuticos de clareamento de pele aumentam o efeito de ocultamento cosmético do vasoconstritor e tipicamente são aplicados depois do vasoconstritor, embora aplicação concorrente com o vasoconstritor é também contemplado pela invenção. A título de exemplo apenas, o produto terapêutico de clareamento de pele pode ser albatina, arbutina, extrato de uva-de-urso, extrato de amora, extrato de alcaçus, solidéu, azeláico, ascobil glucosamina, fosfato de ascobila de magnésio, ácido ascórbico, extrato de unha-de-cavalo, ácido gálico, noz-moscada, extrato de ramulus mori ou ácido cójico.

Agentes antiacnes

Os kits antiacnes de acordo com esta invenção também incluem um agente antiacne tópico. Como usado aqui, um agente antiacne é qualquer composto com propriedades antiinflamatórias e/ou antibacterianas que mata as bactérias associadas à acne e/ou reduz a inflamação da lesão de acne. Exemplos não limitantes de agentes antiacne adequados incluem peróxido de benzoíla, ácido salicílico, oxidase de glicose, hidróxido de magnésio, lactoperoxidase, cloridrato de piridoxina, gluconato de magnésio, ácido usnício e triclosano. Esta invenção, no entanto, também contempla usando-se agentes antiacne derivados de extratos herbais. Exemplos de extratos herbais incluem, mas não são limitados a extrato de eupatorium ayapana, extrato de fumaria officinalis, extrato de raiz de carvalho, spikenard, spilanthus, extrato de acmella, pimenta szechuan, extrato de echium lycopsis, extrato de capim-limão, orégano, extrato de orobanche cernua, terminalia sericea, extrato de alkanna tinctoria, erva-doce, extrato de calêndula, centella asiática, quitosano, coentro, equinácea, extrato de eucalipto, farnesol, extrato de violeta genciana, goldenseal, extrato de semente de uva, hoelen, lúpulo, hissopo, óleo de labdanum, lactoferrina, extrato de lentinus edodes, óleo de manuka, óleo de melaleuca cajeputi, mirra, óleo de niaouli, extrato de parietaria officinalis, extrato de pinha, extrato de ranunculus ficaria, extrato de framboesa vermelha, extrato de sea whip, soapwort, enxofre, extrato de thuja occidentalis, extrato ou óleo de vetiver, extrato de ganoderma lucidum, hamamélia, trevo de cheiro, extrato de pepino, aloe vera, extrato de aloe, extrato de noz de areca, extrato de chá verde, extrato de semente toranja, cominho negro, extrato e óleo de alho, extrato de lavanda, extrato de pele de limão, extrato de noz, extrato de arnica, extrato de raiz de angélica, extrato de bago de loureiro, equinácea, extrato de quássia, extrato e óleo de salva, extrato e óleo de tomilho, extrato de alecrim, extrato de era, extrato de salva, extrato de sândalo, extrato de urtiga, extrato de uva-de-urso, e extrato de alcaçuz.

Em concretizações preferidas, o agente antiacne é aplicado após a aplicação do vasoconstritor. Esta seqüência é usada a fim de prevenir

o escoamento do agente antiacne a partir da área da lesão de acne. Em alguns casos, o agente antiacne é aplicado imediatamente depois da aplicação do vasoconstritor. No entanto, em outros casos, há um período de atraso entre a aplicação do vasoconstritor e do agente antiacne. Exemplos de tempo de atraso adequado inclui em qualquer lugar de 15 segundos a 30 minutos, mais de preferência entre 45 segundos e 15 minutos, e ainda mais de preferência entre um minuto e cinco minutos. Observar, no entanto, que a invenção não é restrita a aplicação seqüencial do vasoconstritor e o agente antiacne. Esta invenção também contempla aplicação concorrente do vasoconstritor e do agente antiacne. Um exemplo onde esta concretização é útil é quando o usuário não tem tempo para realizar múltiplas etapas, e/ou o escoamento do agente antiacne não é significativo sobre a escala de tempo que o vasoconstritor leva efeito.

Certas concretizações desta invenção provêm uma camada de selamento tópico depois da aplicação do agente antiacne. Esta camada de selamento ótima é usada para selar a área tratada e/ou para ocluí-la a fim de aperfeiçoar níveis de tecido. Por exemplo, a camada de selamento pode ser uma barreira oclusiva temporária que age como um emplastro temporário para o tratamento noturno. O emplastro pode conter, por exemplo, silicona, politetrafluoroetileno (PTEE), polietileno glicol (PEG), hidroxipropil celulose (HPC), peltrolato, ou copolímero de acrilato.

Alternativamente, a camada de selamento pode ser uma emulsão aplicada topicamente que cria uma barreira protetora provendo um efeito cosmético (para o tratamento diurno, por exemplo). Um efeito cosmético pode ser alcançado, por exemplo, se a emulsão inclui um agente capaz de difração, refração, ou reflexão de luz (tal como mica) e/ou se a emulsão for colorida para satisfazer a cor de pele imperfeita. O efeito cosmético é benéfico uma vez que ele permanece mesmo depois que o efeito do vasoconstritor diminuiu.

30 Limpador de pele

Em certas concretizações da invenção, um limpador de pele é usado antes da aplicação do vasoconstritor. O limpador de pele é usado pa-

ra reduzir fatores pró-acne, incluindo óleo em excesso, bactérias, e pele morta que pode obstruir poros.

Limpadores de pele adequados não são particularmente limitados, e podem ser qualquer limpador cosmeticamente aceitável. Por exemplo, o limpador de pele pode conter qualquer tensoativo aniônico tendo uma porção de hidrofobicidade, tal como uma cadeia de carbono tendo cerca de 8 a cerca de 30 átomos de carbono, e mais de preferência cerca de 12 a cerca de 20 átomos de carbono, e ulteriormente tendo uma porção hidrofílica, sulfato, sulfonato, carbonato, fosfato, ou carboxilato. A cadeia de carbono hidrofóbica pode também ser eterificada, tal como óxido de etileno ou óxido de propileno, para prover uma propriedade física particular, tal como solubilidade em água aumentada ou tensão de superfície reduzida para o tensoativo aniônico.

Exemplos não limitantes de tensoativos aniônicos incluem sulfatos de alquila, sulfatos de éter de alquila, sulfonatos de éter de alquila, ésteres de alquila de um alquilfenóxi polioxietileno etanol, sulfonatos de alfa-olefina, sulfatos de alcano de beta-alcóxi, sulfonatos de alquilarila, sulfatos de monoglicerídeo de alquila, sulfonatos de monoglicerídeo de alquila, carbonatos de alquila, carboxilatos de éter de alquila, ácidos graxos, sulfossuccinatos, sarcosinatos, fosfatos de octoxinol ou monoxinol, tauratos, tauridas graxas, sulfatos de polioxietileno de amida de ácido graxo, isetionatos, ou suas misturas. Tensoativos aniônicos adicionais são listados em McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, 1993 Annuals, McCutcheon Division, MC Publishing Co., Glen Rock; NJ., pp. 263-266, incorporado aqui por referência. Numerosos outros tensoativos aniônicos, e classes de tensoativos aniônicos, são revelados em Laughlin e outros, a Patente U.S. nº 3.929.678, que é incorporado aqui por referência.

Tensoativos aniônicos apropriados incluem um sulfato de $C_8 - C_{18}$ alquila, um sal de $C_8 - C_{18}$ ácido graxo, um sulfato de éter de $C_8 - C_{18}$ alquila etoxilado, um óxido de $C_8 - C_{18}$ alcamina, um sarcosinato de $C_8 - C_{18}$ alquila, um $C_8 - C_{18}$ sulfoacetato, um $C_8 - C_{18}$ sulfossuccinato, um dissulfonato de óxido de difenila de $C_8 - C_{18}$ alquila, um carboxilato de $C_8 - C_{18}$ alquila,

um sulfonato de C₈ - C₁₈ alfa-olefina, um sulfonato de éster de metila e suas misturas. O grupo C₈ - C₁₈ alquila pode ser de cadeia reta (por exemplo, laurila) ou ramificada (por exemplo, 2-etilexila). O cátion do tensoativo aniônico pode ser um metal alcalino (de preferência sódio ou potássio), amônio, C₁-
 5 C₄ alquil amônio (mono-, di-, tri-), ou C₁-C₃ alcanolamônio (mono-, di-, e tri-).

Exemplos não limitantes de tensoativos que são apropriados para o limpador de pele desta invenção incluem sulfatos laurila, sulfatos de octila, sulfatos de 2-etilexila, óxido de lauramina, sulfatos de decila, sulfatos de tridecila, cocoatos, sarcosinatos de lauroíla, sulfossuccinatos de laurila,
 10 dissulfonatos de óxido de difenila C₁₀ linear, sulfatos de éter de laurila, sulfatos de miristila, oleatos, stearatos, talatos, óxido de cocamina, óxido de decilamina, óxido de miristamina, ricinoleatos, sulfatos de cetila, e tensoativos aniônicos similares.

Intensificadores de penetração na pele

15 Em certas concretizações da invenção, a área de pele contendo a lesão de acne é tratada com um intensificador de penetração durante ou imediatamente depois da etapa de limpeza a fim de aumentar a penetração do vasoconstritor subseqüentemente aplicado. Aumentadores de penetração na pele adequados incluem, por exemplo, tensoativos tais como laurato de
 20 sódio, sulfato de laurato de sódio, brometo de cetriltrimetilamônio, cloreto de benzalcônio, Poloxamer (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) e lecitina (a Patente U.S. nº 4.783.450); azacicloeptan-2-onas 1-substituídas, particularmente l-n-dodecilociclazacicloeptan-2-ona; álcoois tais como álcool etanólico, propanólico, octanólico, benzílico, e semelhantes; ácidos graxos tais como
 25 ácido laúrico, ácido oléico e ácido valérico; ésteres de ácido graxo tais como miristato de isopropila, palmitato de isopropila, metilpropionato, e oleato de etila; polióis e seus ésteres tais como propileno glicol, etileno glicol, glicerol, butanodiol, polietileno glicol, e monolaurato de polietileno glicol; amidas e outros compostos nitrogenosos tais como uréia, dimetilacetamida (DMA),
 30 dimetilformamida (DMF), 2-pirrolidona, 1- metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina e trietanolamina; terpenos; alcanonas; ácidos orgânicos, particularmente ácido salicílico e salicilatos, ácido cítrico e ácido succínico.

Suplementos nutricionais oralmente administrados

Esta invenção também contempla usando-se suplementos nutricionais oralmente administrados em combinação com os agentes antiacne revelados aqui. Por exemplo, os suplementos nutricionais podem estar na forma de uma cápsula ou comprimido de multivitaminas que contém vitaminas e minerais conhecidos como promovendo cura de ferimento. Em concretizações particularmente preferidas, tais vitaminas e minerais são selecionados do grupo que consiste em vitamina A, vitaminas B, vitamina C, vitamina E, e zinco. A forma específica da vitamina ou mineral não é limitada, com a condição de que ele seja farmacologicamente aceitável. Por exemplo, vitamina A pode ser administrada como vitamina A palmitato ou como beta-caroteno. Como um outro exemplo, zinco pode ser administrado como ascorbato de zinco ou quelato de aminoácido de zinco.

Outros, suplementos de não vitamina que são benéficos para cura de ferimento são também contemplados pela invenção. Tais suplementos de não vitamina incluem, por exemplo, ornitina, alfa-cetoglutarato (OKG), sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina, aloe vera, extrato gotu kola e equinácea.

Adstringente

Em certas concretizações da invenção, um adstringente é usado para prover efeito esticamento ou tonalização ou para auxiliar a reduzir produção de sebo ou limpar pele. Na maioria dos casos, o adstringente é aplicado antes do vasoconstritor. O adstringente pode ser usado em combinação com, ou no lugar dos limpadores de pele como descrito aqui. Exemplos não limitantes de adstringentes incluem óxido de zinco, sulfato de zinco, extrato de calêndula, extrato de sambucus, extrato de sândalo, extrato de casca de árvore do carvalho, extrato de lírio branco, extrato de arnica, extrato de tanchagem, extrato de erva de St. John, extrato de mil-folhas, extrato de salva, extrato de fruta passion, extrato de noz, extrato de camomila, extrato de pepino, extrato glicólico de amora, extrato de raiz de gerânio, extrato de limão, extrato de botão de rosa, extrato de hamamélia, extrato de confrey, extrato de gerânio, extrato de hortelã, extrato de alecrim, extrato de mirra,

extrato de maçã, extrato de bago de loureiro, extrato de uva-do-monte, extrato de, extrato de salva de esclaréia, extrato de centáurea-azul, extrato de gerânio, extrato de espinheiro, extrato de castanha-da-índia, concentrado de framboesa, extrato de framboesa vermelha, extrato e óleo de rosa, extrato de cavalinha, extrato de erva, extrato de casca de vidoeiro, extrato de agrião, 5 extrato de alfafa, óleo de loureiro, rosa-de-mil-folhas, extrato cítrico, extrato de dente-de-leão, extrato de goldenseal, extrato de lúpulus, extrato de laranja, óleo tea tree, aqleppo gall, extrato de noz de areca, extrato de mil-folhas, elecampane, extrato de urtiga, extrato de eufrásia, óleo de junípero, tamarindo, 10 extrato de cola, óleo de capim-limão, extrato de ruibardo, extrato de folha de oliveira, extrato de azeda, extrato de sumagre.

Agentes analgésicos

Em certas concretizações da invenção, um agente analgésico é usado para aliviar a dor associada a lesões de acne. O agente analgésico pode ser um componente separado dos kits desta invenção, ou pode ser 15 combinado com outros componentes. Em algumas concretizações, o agente analgésico é combinado com o vasoconstritor para prover alívio de dor nos estágios precoces do tratamento de acne. Em outros casos, no entanto, o agente analgésico é aplicado como uma parte da camada de selamento. 20 Exemplos não limitantes de agentes analgésicos incluem Indian olibanum, extrato de estramônio, extrato de cava-cava, extrato de semente de Irvingia gabonensis, extrato de Portulaca Oleracea, sementes de papoula, extrato de hortelã-pimenta, óleo de tree tea, extrato de Cannabis sativa (haxixe), extrato de Papaver somniferum, extrato de Capsicum, e extrato de Salix (willo-bark), 25 extrato de folha de trevo, extrato de folha de Coriander, extrato de erva cidreira, e extrato de rizoma (raiz de gergelim).

Agentes protetores solar

Em certas concretizações da invenção, agentes protetores solar são usado para proteger a pele contra o sol por absorção ou bloqueamento 30 de radiação ultravioleta nociva ou para auxiliar a reduzir danos de exposição a sol prolongada ou para prevenir queimaduras. Além do mais, agentes protetores solar podem ser combinados com agentes antiinflamatórios tais co-

mo aloe vera e pepino. Em geral, os agentes protetores solar são aplicados depois do agente antiacne, embora esta seqüência não é limitante. Exemplos de agentes protetores solar contemplados pela invenção incluem, mas não são limitados a, PABA, benzofenona, avobenzona, homosalato, octinoxato, octisalato, oxibenzona, dióxido de titânio, ácido aminobenzóico, padimato, octocrileno, salicilato de octila, metoxicinamato de octila, dioxibenzona, antranilato de mentila, lisadimato, fenilbenzimidazol, sulisobenzona, óxido de zinco, salicilato de trolamina, roxadimato, bumetrizol, octocrileno, Tinosorb S, Tinosorb M, ácido azeláico, vitamina C, kinetin, extrato de casca de árvore de castanha-da-índia, aleppo gall, manteiga de shea, óleo de noz de kukui, óleo de perpétua, aesculin, ácido cójico, manteiga de carité, óxido de titânio, silicato de magnésio, kalin, óxido férrico, petrolato vermelho, e óxido de magnésio.

EXEMPLOS

15 EXEMPLO 1: Tratamento de acne de duas etapas

Este exemplo provê um tratamento de duas etapas para acne. A primeira etapa envolve aplicação tópica de uma composição de vasoconstricção à lesão de acne a ser tratada. Composições de vasoconstricção adequadas incluem HCl de tetraidrozolina a 0,05%, HCl de nafazolina a 0,03%, ou HCl de oximetazolina a 0,025% em uma base aquosa contendo HPC para aumentar a viscosidade para facilidade de aplicação. Na aplicação da composição de vasoconstricção, a vermelhidão e o inchamento da lesão de acne diminui, tornando a lesão de acne menos perceptível. Depois de cerca de 5 minutos, uma segunda etapa é realizada que envolve a aplicação tópica de 5% de peróxido de benzoíla 5% em uma base umidificadora de óleo em água. Neste exemplo, o peróxido de benzoíla de 5% é colorido para satisfazer a tonalidade da pele do usuário, mas este tingimento é opcional. No período de dois dias, a lesão de acne substancialmente curou.

EXEMPLO 2: Tratamento de acne de três etapas para o uso noturno

30 Este exemplo provê um tratamento noturno de três etapas para acne. A primeira etapa envolve aplicação tópica de uma composição de vasoconstricção à lesão de acne a ser tratada. Composições de vasoconstricção

0,03%, ou HCl de oximetazolina a 0,025% em uma base aquosa contendo HPC para aumentar a viscosidade para facilidade de aplicação. Na aplicação da composição de vasoconstrição, a vermelhidão e o inchamento da lesão de acne diminui, tornando a lesão de acne menos perceptível. Depois de cerca de 5 minutos, uma segunda etapa é realizada que envolve aplicação tópica de 5% de peróxido de benzoíla em uma base umidificadora de óleo em água. A lesão de acne é então coberta com um emplastro que inclui silicone sobre o lado da pele do emplastro. O emplastro permanece no lugar de um dia para o outro e é removido na manhã.

A noite seguinte, o tratamento de acne de três etapas é repetido. Melhoria perceptível na lesão de acne é observada no período de dois dias do tratamento inicial.

EXEMPLO 3: Tratamento de acne de três etapas para o uso diurno

Este exemplo provê o tratamento de acne de três etapas que é adequado para o uso diurno. A primeira etapa envolve aplicação tópica de uma composição de vasoconstrição à lesão de acne a ser tratada. Composições de vasoconstrição adequadas incluem HCl de tetraidrozolina a 0,05%, HCl de nafazolina a 0,03%, ou HCl de oximetazolina a 0,025% em uma base aquosa contendo HPC para aumentar a viscosidade para facilidade de aplicação. Na aplicação da composição de vasoconstrição, a vermelhidão e o inchamento da lesão de acne diminui, tornando a lesão de acne menos perceptível. Depois de cerca de 5 minutos, uma segunda etapa é realizada que envolve aplicação tópica de 5% de peróxido de benzoíla em uma base umidificadora de óleo em água. A seguir, um umidificador de água em óleo é aplicado para minimizar evaporação e auxiliar a fechar a área.

Este tratamento é repetido duas vezes diariamente. Cura significativa da lesão de acne é observada depois de dois dias.

EXEMPLO 4: Tratamento de acne diurno de três etapas com mica e colorimento opcional

Este exemplo provê a tratamento de acne diurno de três etapas que ingredientes para tornar as lesões de acne menos perceptíveis. A primeira etapa envolve aplicação tópica de uma composição de vasoconstrição

à lesão de acne a ser tratada. Composições de vasoconstricção adequadas incluem HCl de tetraidrozolina a 0,05%, HCl de nafazolina a 0,03%, ou HCl de oximetazolina a 0,025% em uma base aquosa contendo HPC para aumentar a viscosidade para facilidade de aplicação. Na aplicação da composição de vasoconstricção, a vermelhidão e o inchamento da lesão de acne diminui, tornando a lesão de acne menos perceptível. Depois de cerca de 5 minutos, uma segunda etapa é realizada que envolve aplicação tópica de 5% de peróxido de benzoíla em uma base umidificadora de óleo em água. A seguir, um umidificador de água em óleo é aplicado para minimizar evaporação e auxiliar a fechar a área. O umidificador de água em óleo contém mica para prover redução cosmética da aparência da imperfeição de acne por interferência com a luz que passa para ou a partir da lesão. Compostos de colorimento estão também presentes para auxiliar a ocultar a lesão de acne, mas estes compostos são opcionais.

Este tratamento é repetido duas vezes diariamente. Cura significativa da lesão de acne é observada depois de dois dias.

EXEMPLO 5: Tratamento de acne diurno de três etapas mais limpador

Um limpador pode ser usado antes do tratamento de acne revelado no Exemplo 3. Em geral, o limpador de pele é ajustado para ser apropriado para o tipo de pele e a localização anatômica. Neste exemplo, o limpador de pele é um limpador de pele à base de sulfato de decila que reduz componentes pró-acne por remoção do excesso de óleos na pele. O limpador de pele pode também conter trietanolamina como um intensificador de penetração que aumenta a permeabilidade de pele, desse modo aumentando a penetração do vasoconstritor e outros componentes do tratamento anti-acne.

EXEMPLO 6: Tratamento de mancha diurno de três etapas com limpador e umidificador

O tratamento antiacne revelado no Exemplo 5 pode ser usado em combinação com um umidificador para melhorar hidratação, elasticidade ou aparência da pele, ou para diminuir a tendência de formar novas lesões de acne em áreas não afetadas. Este umidificador opcionalmente pode ter

pigmento adicionado para o benefício cosmético. Tipicamente, o limpador é primeiramente aplicado, seguido pelo vasoconstritor e agente antiacne. A seguir, o umidificador é aplicado para amaciar a pele enquanto ajudando a fechar a área. O tratamento pode ser repetido duas vezes diariamente para se obter melhoramento perceptível na maciez e redução na severidade de lesões de acne.

EXEMPLO 7: Tratamento de acne diurno de três etapas e umidificador com protetor solar

O tratamento antiacne revelado no Exemplo 3 pode ser usado em combinação com um umidificador com protetor solar para proteger a pele contra o dano dos raios UV do sol e para melhorar hidratação, elasticidade ou aparência da pele, ou para diminuir a tendência de formar novas lesões de acne em áreas não afetadas. Este umidificador opcionalmente pode ter pigmento adicionado para o benefício cosmético. Tipicamente, uma composição de vasoconstricção é topicamente aplicada e então o agente antiacne. A seguir, um umidificador de água em óleo com 7,5% de octinoxato (metoxicinamato de octila) e 3,0% de óxido de zinco e vitamina C e extrato de pepino é aplicado para prover proteção solar. O tratamento pode ser repetido duas vezes diariamente para se obter melhoramento perceptível na maciez e redução na severidade de lesões de acne. O umidificador com protetor solar pode ser usado antes da exposição ao sol a cada manhã e através do dia.

EXEMPLO 8: Tratamento diurno de três etapas com mica e vitaminas orais

O tratamento antiacne descrito aqui pode ser usado em combinação com suplementos nutricionais que apressam a cura de lesões de acne ou evitam que novas lesões de acne se formem. Os suplementos nutricionais podem ser, por exemplo, multivitaminas orais. Neste exemplo particular, o tratamento antiacne do Exemplo 3 é usado em combinação com zinco e Vitaminas C e A, suplementos que são bem conhecidos para sua promoção de cura de ferimento. Uma multivitamina oral contendo 10 mg de quelato de aminoácido de zinco, 250 mg de ácido ascórbico (Vitamina C), e 5000 IU de beta-caroteno (vitamina A) é tomada diariamente em combinação com o uso do tratamento antiacne do Exemplo 3. Melhoramento perceptível nas lesões

de acne é observado depois de dois dias.

EXEMPLO 9: Tratamento antiacne para pele sensível

Este exemplo provê um tratamento antiacne para pele sensível. O tratamento inclui uma composição de vasoconstrição contendo HCl de oximetazolina a 0,025% com extrato de goiaba e hamamélia em uma base aquosa contendo copolímero de acrilato para aumentar a viscosidade. A
5 composição de vasoconstrição é aplicada topicamente a uma lesão de acne a ser tratada. Na aplicação, a vermelhidão e o inchamento da lesão diminui quando os vasos sanguíneos na região tratada são contraídos. Para este
10 tratamento de acne em pele sensível particular, o agente antiacne é triclosano, ao invés de peróxido de benzoíla, uma vez que cerca de 10% da população experimental alergia de pele quando peróxido de benzoíla é topicamente aplicado. Observar, no entanto, que qualquer agente antiacne não contendo peróxido de benzoíla pode ser usado. O agente antiacne é aplicado
15 cerca de 15 minutos depois da aplicação inicial da composição de vasoconstrição. Opcionalmente, um terceiro componente contendo um agente de ocultação (tal como mica) ou colorimento é aplicado.

EXEMPLO 10: Tratamento de acne de dia de duas etapas

Este exemplo provê um tratamento de acne de duas etapas. Na
20 primeira etapa, uma composição contendo HCl de oximetazolina a 0,025% com extrato de goiaba e hamamélia em uma base aquosa é topicamente aplicada à lesão de acne a ser tratada. A viscosidade da composição é aumentada com HPC para formar uma base de tipo gel ou cremosa para facilidade de aplicação. Os vasoconstritores aplicados na primeira etapa diminuem a vermelhidão e o inchamento de lesão de acne, e auxiliam a reduzir a
25 difusão de agente antiacne subsequente aplicado a partir da lesão. Na segunda etapa, que é realizada cerca de 15 minutos depois da primeira etapa, uma composição que contém 5% de peróxido de benzoíla (um agente antiacne) em uma base contendo umidificador de água em óleo com 5% de
30 extrato de semente de uva é aplicado à lesão de acne. A base também contém mica e é opcionalmente colorida para mascarar a reaparência da lesão como os vasoconstritores na primeira etapa diminuem gradualmente.

EXEMPLO 11: Tratamento de acne diurno de três etapas

Este exemplo provê um tratamento de acne de três etapas. Na primeira etapa, uma composição contendo HCl de tetraidrozolina a 0,05%, extrato de goiaba, e hamamélia em uma base aquosa é aplicada topicamente à lesão de acne a ser tratada. A viscosidade da composição é ajustada com HPC para formar uma base de tipo gel ou cremosa para facilidade de aplicação. Os vasoconstritores aplicados na primeira etapa diminuem a vermelhidão e o inchamento de lesão de acne, e auxiliam a reduzir a difusão do agente antiacne subsequente aplicado a partir da lesão. Na segunda etapa, que é realizada cerca de 15 minutos depois da primeira etapa, uma composição que contém 5% de peróxido de benzoíla (como um agente antiacne) em um umidificador de água em óleo contendo 5% de extrato de semente de uva é aplicado à lesão de acne. Para diminuir o fluxo do agente antiacne para dentro da lesão, a terceira etapa do tratamento envolve subsequente aplicação de um umidificador de água em óleo que auxiliar a prevenir evaporação e que provê algum grau de oclusão. O umidificador de água em óleo contém mica e opcionalmente pode ser tingido para auxiliar a ocultação da lesão de acne.

REIVINDICAÇÕES

1. Kit para o tratamento de acne, o dito kit compreendendo um vasoconstritor; um agente antiacne; e opcionalmente um ou mais componentes selecionados do grupo que consiste em um produto terapêutico de clareamento de pele, um limpador de pele, um adstringente, um protetor solar e uma camada de selamento.

2. Kit de acordo com a reivindicação 1, em que o dito vasoconstritor é selecionado do grupo que consiste em HCl de tetraidrozolina a 0,05%, HCl de nafazolina a 0,03%, HCl de oximetazolina a 0,025%, extrato de goiaba, ácido elágico, cafeína, óleo de cipreste, hamamélia, extrato de hortelã-pimenta, óleo de camomila, e trompa de caça.

3. Kit de acordo com a reivindicação 1, em que o dito agente antiacne é selecionado do grupo que consiste em peróxido de benzoíla e ácido salicílico.

4. Kit de acordo com a reivindicação 1, em que o dito produto terapêutico de clareamento de pele é selecionado do grupo que consiste em albatin, arbutin, extrato de uva-de-urso, extrato de amora, extrato de alcaçuz, skull cap, azeláico, glucosamina de ascorbila, fosfato de ascorbila de magnésio, ácido ascórbico, extrato de unha-de-cavalo, ácido gálico, noz moscada, extrato de ramulus mori, e ácido cójico.

5. Kit de acordo com a reivindicação 1, em que a dita camada de selamento compreende mica.

6. Método de tratamento de acne, o dito método compreendendo: aplicação de um vasoconstritor; subseqüentemente aplicação de um agente antiacne; e aplicação opcional, depois da aplicação do dito agente antiacne, de um ou mais componentes selecionados do grupo que consiste em um produto terapêutico de clareamento de pele, um limpador de pele, um adstringente, um protetor solar and uma camada de selamento.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que o dito vasoconstritor é selecionado do grupo que consiste em HCl de tetraidrozolina a 0,05%, HCl de nafazolina a 0,03%, HCl de oximetazolina a 0,025%, extrato de goiaba, ácido elágico, cafeína, óleo de cipreste, hamamélia, extrato de

hortelã-pimenta, óleo de camomila, e trompa de caça.

8. Método de acordo com a reivindicação 6, em que o dito agente antiacne é selecionado do grupo que consiste em peróxido de benzoíla e ácido salicílico.

5 9. Método de acordo com a reivindicação 6, em que o dito produto terapêutico de clareamento de pele é selecionado do grupo que consiste de albatin, arbutin, extrato de uva-de-urso, extrato de amora, extrato de alcaçuz, skull cap, azeláico, glucosamina de ascorbila, fosfato de ascorbila de magnésio, ácido ascórbico, extrato de unha-de-cavalo, ácido gálico, noz
10 moscada, extrato de ramulus mori e ácido cójico.

10. Método de acordo com a reivindicação 6, em que a dita camada de selamento compreende mica.

15 11. Kit antiacne para o tratamento de acne que ocorre sobre pele sensível, o dito kit antiacne compreendendo: um vasoconstritor; um agente antiacne; e opcionalmente um ou mais componentes selecionados do grupo que consiste em um produto terapêutico de clareamento de pele, um limpador de pele, um adstringente, um protetor solar e uma camada de selamento; em que o dito agente antiacne é triclosano ou um extrato herbáceo.

P10608 951-8

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE ACNE**".

5 A invenção provê kits antiacne que são úteis para o tratamento de acne, especialmente casos severos de acne. Os kits antiacne incluem um vasoconstritor e um agente antiacne, e opcionalmente um ou mais de um produto terapêutico de clareamento de pele, uma camada de selamento, um limpador de pele, um adstringente, um intensificador de penetração na pele, um protetor solar, e suplementos nutricionais que promovem cura de lesões
10 de acne. A invenção também provê métodos para o tratamento de acne usando-se um vasoconstritor em combinação um agente antiacne.