



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 89833 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

A61K007/48 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.02.24	(73) <i>Titular(es):</i> BEECHAM GROUP, LTD. BEECHAM HOUSE G. W. ROAD BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9BD GB
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.02.25 GB 8804420 1988.08.19 GB 8819737	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.10.04	(72) <i>Inventor(es):</i> MARGARET DOROTHY BATT GB
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 03/93 1993.03.30	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES, DESTINADAS AO TRATAMENTO DA PELE, CONTENDO ÉSTERES DE RETINOL

(57) *Resumo:*

89 833

/ 

BEECHAM GROUP p.l.c.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES, DESTINADAS AO TRATAMENTO DA PELE, CONTENDO ÉSTERES DE RETINOL"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento refere-se a um processo para a preparação de uma composição destinada ao tratamento da pele, que consiste em se incluir na referida composição uma base topicamente aceitável e uma quantidade eficaz de pelo menos um éster de retinol, composição essa que é útil no tratamento da pele humana foto-envelhecida.

é também referido o método para o tratamento da pele humana foto-envelhecida através da administração de um éster de retinol ou de uma composição que o contenha.

O presente invento diz respeito a composições destinadas ao tratamento tópico da pele, contendo ésteres da vitamina A (retinol), que são adequadas para serem aplicadas em peles foto-envelhecidas, isto é, peles danificadas devida à exposição aos raios UV.

Sabe-se que o ácido retinoico é adequado no tratamento de uma série de doenças da pele, por exemplo, o acne, e também, numa utilização a longo prazo, na redução do enrugamento da mesma. Sabe-se igualmente que as aplicações tópicas têm efeitos sobre a textura e as características da pele foto-envelhecida.

A patente americana nº 4.603.146 descreve e reivindica um método para retardar e fazer retroceder a perda de fibras de colagénio, as alterações anormais das fibras elásticas, a deterioração dos pequenos vasos sanguíneos e a formação de crescenças epiteliais anormais na pele, tratando a pele humana envelhecida pelo sol com ácido retinoico num veículo emoliente. No entanto, nas doses usadas para um tratamento desse tipo, o ácido retinoico pode causar graves problemas de irritação.

Descobriu-se agora que muitos dos efeitos epidérmicos do ácido retinoico atrás descritos estão presentes nos ésteres de retinol, sem a conseqüente irritação provocada pelo ácido.

O propionato de retinilo provou, em particular, ser capaz de estimular a actividade mitótica da epiderme, tornar mais espessas as camadas celulares viáveis da epiderme e induzir não só uma camada granular, como normalizar a queratina, passando da forma paraqueratótica à forma ortoqueratótica.



Subsequentes estudos vieram demonstrar que a aplicação tópica do propionato de retinilo actua estimulando a regeneração do tecido dérmico conectivo danificado pelos raios UV.

De acordo com o presente invento, apresenta-se uma composição para tratamento da pele, compreendendo uma base topicamente aceitável e uma quantidade eficaz de pelo menos um éster de retinol para usar no tratamento da pele humana foto-envelhecida.

O éster de retinol deve estar presente, de preferência, na fase óleo de um sistema multifase, tal como uma emulsão óleo-em-água ou água-em-óleo, ou a base é anidra.

Um aspecto particular do presente invento fornece uma nova composição de tratamento da pele, compreendendo uma base anidra topicamente aceitável e uma quantidade eficaz de pelo menos um éster de retinol, tal como o palmitato de retinilo, para ser usada na estimulação da mitose epidérmica e/ou no tratamento da pele humana foto-envelhecida.

Uma base anidra particularmente preferida compreenderá um óleo e/ou um álcool anidro.

Os óleos usados para levar a cabo o presente invento são, de preferência, óleos voláteis, tais como silicones voláteis, por exemplo, DC 345.

Um outro aspecto preferido do invento fornece também uma nova composição para o tratamento da pele, compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um éster de retinol, mais particularmente o palmitato de retinilo, dissolvido na fase óleo de um sistema multifase, tal como uma emulsão água-em-óleo ou



óleo-em-água, caracterizada por o óleo usado ser um óleo volátil tal como um silicone volátil. A composição é adequada para ser usada na estimulação da mitose epidérmica e/ou no tratamento da pele humana foto-envelhecida.

As novas composições do presente invento são caracterizadas por uma actividade aperfeiçoada, em comparação com os ésteres de retinilo, em particular o palmitato, quando tomam a forma de uma base constituída por uma emulsão convencional, tal como as que são descritas na patente GB-A-1.489.133.

Um outro aspecto do presente invento é o de fornecer um método para o tratamento da pele humana foto-envelhecida, método esse que compreende a administração à pele de uma quantidade eficaz de pelo menos um éster de retinol, ou de uma composição do invento.

O invento indica também o uso de um éster de retinol na preparação de uma composição tópica a ser usada no tratamento da pele humana foto-envelhecida.

O éster de retinol é tipicamente um éster de ácido gordo, por exemplo, um ácido gordo essencial, tal como o ácido linoleico.

A composição do invento compreende, de preferência, um éster de alcanóilo  $C_{2-16}$ , e sobretudo, um éster de alcanóilo  $C_{2-10}$  de retinol.

A composição compreende, de preferência, um éster de alcanóilo  $C_{3-7}$  de retinol, de cadeia linear, ramificada ou cíclica, por exemplo, propionato, butirato, ciclopentanocarboxilato, pivalato, valerato, hexanoato ou heptanoato de retinilo.

A composição compreende, de preferência, de 500 a 15.000, mais particularmente de 1.000 a 10.000  $I Ug^{-1}$ , ou mais adequadamente ainda de 2.000 a 5.000  $I Ug^{-1}$  do éster de retinilo ou de uma mistura de ésteres.

A base constituída por uma emulsão preferida é uma base constituída por uma emulsão de óleo-em-água contendo de 20 a 40% em peso de óleo.

Na composição do invento usa-se, de preferência, um emulsionante, que pode ser do tipo aniónico, catiónico ou não-iónico. No entanto, quando usados, os emulsionantes catiónicos podem causar irritação na pele, e os emulsionantes não-iónicos são, por isso, preferidos.

Descobriu-se que a proporção de emulsionantes não-iónicos nas composições do invento não é crítica, mas preferese que estejam presentes em, pelo menos, 1% em peso para se obter uma emulsão estável. Será adequada uma quantidade na gama dos 2% a 12% e, mais adequada ainda na gama dos 4% a 10%.

Como exemplos de emulsionantes adequados para serem incluídos nas presentes composições podem mencionar-se: monoestearato de sorbitano, monoestearato de glicerilo, polissorbatos, derivados de polietileno de álcoois gordos, ésteres de sucrose, lecitina, ésteres de glicerídeos, ésteres de metilglucosídeos e copolíois de dimeticone.

Como exemplos de óleos adequados para serem incluídos nas presentes composições podem mencionar-se: iso-parafinas lineares voláteis, dimetilpoli siloxanos acíclicos, dimetilpoli siloxanos cíclicos, óleos minerais, óleos vegetais, ésteres de



ácidos gordos sintéticos, álcoois gordos, lanolina e seus derivados e óleos carbofluorados.

Alternativamente, a base constituída por uma emulsão água-em-óleo pode ser formulada de modo a conter 35-65% em peso de um óleo.

O emulsionante preferido numa emulsão água/óleo é um co-polímero não-iónico adequado, numa quantidade situada dentro da gama de 1-3%, mas pelo menos 1% terá de estar presente para se formar uma emulsão estável.

Constituem exemplos de óleos e de ceras adequados para serem incluídos numa composição água/óleo os óleos minerais, a cera de ceresina, a cera de abelha, a isoparafina linear volátil, os ciclometicones e o hidroxiestearato de hidroxioctacosanilo.

As composições do presente invento podem também incluir materiais anti-inflamatórios tais como Alantoina(2,5-dioxo-4-imidazolidinil-urea), Bisabolol (2S, 4'S) 6-metil-2-(4'-metil-ciclohex-3-enil)hept-5-en-2-ol, e ácido beta glicerretínico.

Alternativamente, tal como atrás se indicou, pode formular-se uma composição não-oleosa anidra, em que a água é excluída da preparação, usando um óleo volátil tal como o silicone DC 345 com o qual se mistura facultativamente um álcool anidro.

Podem também incluir-se nas composições do presente invento materiais humectantes que intensificam o efeito humectante atraindo humidade para a pele. Constituem exemplos de humectantes adequados o Lubrajel (metacrilato de popligliceril mais

propileno glicol), hialuronato de sódio, propileno glicol, glicerol, sorbitol e carboxilato de pirrolidona de sódio.

As composições do presente invento devem, de preferência, incluir um anti-oxidante eficaz que evite a oxidação do éster de retinol e a consequente redução da actividade da composição. Alguns anti-oxidantes são eficazes neste sentido, mas eles próprios se oxidam dando um tom marcadamente amarelo ao creme.

Os anti-oxidantes que são particularmente adequados para serem incorporados nas presentes composições compreendem o hidroxitolueno butilatado (BHT), (2,3-di-t-butil-p-cresol), hidroxianisole butilatado (BHA), (2-t-butil-4-hidroxianisole ou 3-t-butil-4-hidroxianisole), ou uma mistura destes compostos. Alternativamente podem usar-se os ésteres DL alfatocoferol (Vitamina E).

Consequentemente, num outro dos seus aspectos, o presente invento inclui uma composição de acordo com o invento que inclui BHT e/ou BHA como anti-oxidante.

O éster de retinol da composição pode ser disperso na emulsão sob a forma de uma mistura 'solubilizada'. Estas misturas são geralmente soluções do éster de retinol em solventes orgânicos hidrofílicos tais como a glicerina e/ou o propileno glicol, juntamente com um surfactante tal como o Tween 80.

As composições para o tratamento da pele de acordo com o invento que compreendem uma base constituída por uma emulsão óleo-em-água ou água-em-óleo topicamente aceitável e de 500 a 15.000 IUg<sup>-1</sup> de propionato de retinilo podem ser preparadas

misturando a base constituída pela emulsão com o éster de retinol.

De preferência, a componente retinol adiciona-se à base constituída pela emulsão agitando a uma temperatura inferior a 50°C, sendo a temperatura adequada de 35°C.

Os Exemplos que se seguem foram preparados de acordo com o presente invento:

Exemplo 1

Preparou-se da maneira convencional a seguinte emulsão  
água/óleo:

	% p/p
Estearato de glicerilo e estearato de	
Peg 100	6,00
Octanoato de cetearilo	1,50
Palmitato de octilo	5,00
Propileno glicol	3,00
Glicerina	5,00
Ciclometicone	5,00
Propionato de retinilo	0,15
Parabenos	0,40
Imidazolinil ureia	0,30
Essência	0,50
BHT	0,20
Água	até 100

Exemplo 2

	% p/p
Estearato de glicerilo	4,00
Diestearato de sacarose	0,50
óleos carbofluoretados	3,00
Estearato de isocetilo	5,00
Dioctoato de propileno glicol	4,00
Acetato DL alfa tocoferol	0,50
éster de retinol solúvel na água	2000-7000 IUg <sup>-1</sup>
Propileno glicol	3,00
Conservantes	0,50
Essência	0,50
Água desionizada	até 100

Exemplo 3

	% p/p
Ditrato de glicereto de sebo hidrogenado	5,00
Lactato de palmitato de glicerilo	0,50
Lecitina	1,00
óleo mineral	5,00
Poliisobuteno hidrogenado	5,00
Ciclometicone	5,50
éster de retinol solúvel na água	500-5000 IUg <sup>-1</sup>
Acetato DL alfa tocoferol	0,50
Glicerina	5,00
Conservantes	0,63
Essência	0,50
Água desionizada	até 100

Exemplo 4

	% p/p
Diestearato de sacarose	4,50
Estearato de sacarose	0,50
Palmitato de octilo	5,80
Dicaprilato/dicaprato de propileno glicol	5,00
BHT	0,20
Sorbitol	4,00
éster de retinol solúvel na água	500-7000 IUg <sup>-1</sup>
Conservantes	0,70
Essência	0,50
Água desionizada	até 100

Exemplo 5

	% p/p
Copolíol de dimeticone	1,00
Ciclometicone	19,00
Estearoxi dimeticone	0,20
Hidroxietilcelulose	0,05
Glicerina	3,00
éster de retinol solúvel na água	500-7000 IUg <sup>-1</sup>
BHT	0,20
Conservantes	0,40
Essência	0,50
Água desionizada	até 100

Exemplo 6

Preparou-se da maneira convencional a seguinte emulsão  
água/óleo:

	% p/p
óleo mineral	10,00
Ciclometicone	10,00
Cera de cerisina	2,00
Polímero de dodecilo/PE622	1,00
Hidroxiestearato de hidroxiococosanilo	1,00
Sorbitol (solução aquosa a 70%)	9,00
Butil parabeno	0,06
2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol	0,02
ésteres de etilo propilo e ésteres de butilo de ácido p-hidroxibenzoico	0,30
Hidroxitolueno butilado	0,20
Benzofenona-3	2,00
Propionato de vitamina A	0,14
Perfume	0,20

Exemplo 7

	% p/p
*Emulsão de silicone Q2.322	10,00 - 20,00
*Silicone DC 345	10,00
Cloreto de sódio	1,00
Propionato de retinilo	0,15
Perfume	qb
Conservante	qb
Água desionizada	até 100,00

\*Q2.32250 - silicone volátil auto-emulsionante  
nome CTFA do ciclometicone (e) do dimeticone copoliol  
\*DC 345 nome CTFA do ciclometicone

Exemplo 8

Tônico anidro não oleoso para a pele

	% p/p
Silicone DC 345	34,00 - 98,85
Propileno glicol	1,00
Propionato de retinilo	0,15
Perfume	qb
Corantes	qb
Alcool anidro (facultativo)	até 100,00

O propionato de retinilo activo é lentamente dissolvido em óleo de silicone e os restantes ingredientes são incorporados de maneira convencional.

Exemplo 9

Substituiu-se o propionato de retinilo pelo palmitato de retinilo no tônico para a pele do Exemplo 8.



REIVINDICAÇÕES:

1ª Processo para a preparação de uma composição para o tratamento da pele, caracterizado por se incluir na referida composição uma base topicamente aceitável e uma quantidade eficaz de pelo menos um éster de retinol, destinada a ser usada no tratamento da pele humana foto-envelhecida.

2ª Processo para a preparação de uma composição para o tratamento da pele, caracterizado por se incluir na referida composição uma base anidra topicamente aceitável e uma quantidade eficaz de pelo menos um éster de retinol, destinada a ser usada na estimulação da mitose epidérmica e/ou no tratamento da pele humana foto-envelhecida.

3ª Processo para a preparação de uma composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a base anidra compreender um óleo e/ou um álcool anidro.

4ª Processo para a preparação de uma composição para o tratamento da pele, caracterizado por se incluir na referida composição uma quantidade eficaz de pelo menos um éster de retinol dissolvido na fase oleosa de um sistema multifase, e por o óleo ser um óleo volátil.

5ª Processo para a preparação de uma composição de acordo com as reivindicações 3 ou 4, caracterizado por o óleo ser um silicone volátil.

6ª Processo para a preparação de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por o éster de retinol compreender um éster de alcanóilo  $C_{2-16}$  de retinol.

7ª Processo para a preparação de uma composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o éster de alcanóilo C<sub>2-16</sub> de retinol ser o palmitato de retinilo.

8ª Processo para a preparação de uma composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o éster de retinol compreender o propionato de retinol.

9ª Processo para a preparação de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado por o éster de retinol compreender de 500 a 15.000 IUg<sup>-1</sup> da composição.

10ª Método para o tratamento da pele humana foto-envelhecida, caracterizado por compreender a aplicação sobre a pele de uma quantidade eficaz de pelo menos um éster de retinol ou de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, sendo a taxa de aplicação de composto(s) activo(s) de 500 a 15.000 IUg<sup>-1</sup>.

Lisboa, 24 de Fevereiro de 1989



J. PEREIRA DA CRUZ  
Agente Oficial de Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º  
1200 LISBOA