

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100 800

REQUERENTE: FISCHER PHARMACEUTICALS Ltd., israelita, com
sede em 9 Bar Yochai Street, Bnei Brak, Is-
rael

EPÍGRAFE: "Composições para clareamento da pele, à base de
flavonóide e de ácido ascórbico ou seu deriva-
do"

INVENTORES: Nira Hadas e Meir Stern

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Israel em 23 de Agosto de 1991 sob o nº 99,291



PATENTE N° 100 800

"Composições para clareamento da pele, à base de flavonóide e de ácido ascórbico ou seu derivado"

RESUMO

O presente invento refere-se a uma composição para aplicação tópica na pele, para o clareamento da pele e para a remoção ou clareamento das manchas escuras da pele, na forma de solução, loção, gel, creme ou vaporizador, compreendendo em combinação, um flavonóide e uma quantidade de ácido ascórbico ou de um seu derivado, exercendo esta mistura um efeito sinérgico, composição esta que contém ainda, opcionalmente, um agente de supressão da actividade da tirosinase e tocoferilo ou um seu derivado. As composições que combinam ácido ascórbico e seus derivados e também um agente flavonóide são altamente eficazes. O efeito é ainda aumentado por adição de um ou ambos os agentes redutores da actividade da tirosinase por quelação de cobre, tais como ácido 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona ("kojic acid") e um tocoferilo ou um seu derivado.



MEMÓRIA DESCRITIVA

CAMPO DO INVENTO

O presente invento refere-se a novas composições cosméticas para aplicação tópica. Estas composições são preparações descorantes e podem estar em qualquer forma convencional para aplicação tópica, tal como na forma de cremes, geles, loções, vaporizadores e similares.

As preparações descorantes resultam num clareamento da pele do utilizador e evitam também numa larga escala, a formação de novas manchas escuras sobre a pele do utilizador.

ANTECEDENTES DO INVENTO

O melanócito é o local da produção de pigmento na pele. Os melanócitos produzem melanossoma, organelos ligados à membrana no citoplasma do melanócito, os quais são depois transferidos para os queratinócitos vizinhos. A melanina, que é formada dentro dos melanossomas, é responsável pela cor básica na pele humana. A via biossintética da melanina, a tirosinase, um enzima contendo cobre, desempenha um papel importante no grau de produção de pigmento. A cor da pele é apenas visível quando os melanossomas contendo melanina são transferidos para os queratinócitos.

Várias causas, incluindo controlo genético e factores ambientais tais como a radiação ultravioleta e as hormonas, regulam a melanogénese. Uma resposta anormal dos melanócitos às causas anteriores pode resultar em acumulação de melanina na pele na forma de manchas castanhas.

SUMÁRIO DO INVENTO

O presente invento refere-se a novas composições cosméticas, para aplicação tópica na pele de um utilizador, que resultam no clareamento da pele e que evitam, numa grande escala, a formação de manchas castanhas.

As composições do invento compreendem em combinação,

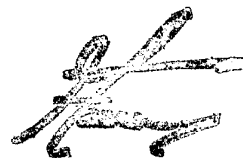


flavonóides, os quais são eficazes na eliminação, ou pelo menos numa grande redução da quantidade de pigmentos que se tenham formado na pele em resultado de radiação UV, e ácido ascórbico ou um seu derivado adequado. O ácido ascórbico (ou seus derivados fisiologicamente aceitáveis) resulta na redução da DOPA-quinona a DOPA, e converte também a melanina oxidada corada numa sua forma reduzida incolor. Vantajosamente, utilizam-se flavonóides derivados de extractos de plantas, ou extractos de plantas uma vez que estes contêm uma concentração adequada destes flavonóides. Os flavonóides sintéticos podem também ser utilizados. As composições do presente invento são também adequadas para a redução da formação de melanina em etapas precoces desta formação e para a prevenção da formação de novas manchas. As novas composições descorantes deste invento exercem um efeito de branqueamento e clareamento pronunciados sobre manchas castanhas da pele.

Os extractos de plantas preferidos para uso de acordo com o invento são os obtidos de Achillea millefolium, calêndula, salva, hamamélis e amoras ("mulberries").

As preparações do invento contêm vantajosamente um transportador ou veículo adequados, e também um ou mais componentes adicionais seleccionados de entre derivados de tocoferol, ácido 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona ("kojic acid"); filtros solares químicos e físicos para UVA, UVB e luz visível; minerais tais como o dióxido de titânio. Os filtros solares adequados são da forma prontamente disponível no comércio, tais como metoxicinamato de octilo, metoxidibenzoílmétano de butilo, etc. Pode-se utilizar uma vasta variedade de formulações, e as ilustrações seguintes exemplificam alguns tipos possíveis das suas formulações.

Geralmente, as formulações do invento contêm como ingredientes, de cerca de 0,1% em peso de um extracto de um ou mais dos seguintes: Achillea millefolium, calêndula, salva, hamamélis e amora. Podem-se utilizar outros extractos de plantas que contenham quantidades apreciáveis de flavonóides. As



formulações contêm geralmente de cerca de 0,1% em peso a cerca de 30% em peso desses extractos de plantas, ou uma quantidade correspondente de flavonóides purificados. O segundo ingrediente é um derivado fisiologicamente aceitável do ácido ascórbico, tal como palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo e magnésio e similares. O segundo ingrediente compreende cerca de 0,1% em peso a cerca de 5% em peso da composição.

O extracto de alcaçuz, de 0,01% em peso a cerca de 5% em peso, é um componente preferido.

As formulações compreendem também vantajosamente, como ingrediente, um filtro solar adequado, tal como por exemplo, um filtro de UVA, UVB ou de luz visível; metoxicinamato de octilo, metoxidibenzoílmétano de butilo. Uma substância adicional de efeito similar é o TiO_2 . Geralmente estes ingredientes compreendem de cerca de 2% em peso a cerca de 10% em peso da formulação. Um outro ingrediente vantajoso opcional é um derivado de tocoferilo adequado, tal como linoleato de tocoferilo. Os compostos deste tipo, quando utilizados, compreendem de cerca de 0,1% em peso a cerca de 5% em peso da formulação.

Outro ingrediente vantajoso opcional, adaptado para suprimir a actividade da tirosinase, provavelmente devido a quelação do cobre, é o ácido 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona. Este ingrediente é utilizado a uma concentração de cerca de 0,1% em peso a cerca de 5% em peso da formulação.

Os exemplos seguintes, que devem ser considerados de uma maneira não limitativa, ilustram a preparação de várias formulações eficazes do invento na forma de creme, loção, vaporizador e gel:

Exemplo 1: Creme

Extracto de <i>Achillea millefolium</i>	20%
Palmitato de ascorbilo e magnésio	5%
Base para creme até	100



Exemplo 2: Creme

Extracto de amora	25%
Ácido ascorbico	0,1%
Base para creme até	100

Exemplo 3: Creme

Extracto de Achillea millefolium	15%
Estearato de ascorbilo	5%
TiO ₂	10%
Base para creme até	100

Exemplo 4: Loção

Extracto de Achillea millefolium	10%
Palmitato de ascorbilo	0,5%
Metoxicinamato de octilo	7,5%
Metoxidibenzoilmetano de butilo	0,5%
TiO ₂	10%
Ácido 5-hidroxi-2-(hidroxime- til)-4H-piran-4-ona	3%
Base para loção até	100

Exemplo 5: Loção

Extracto de Achillea millefolium	5%
Palmitato de ascorbilo	0,5%
Benzofenona	5%
TiO ₂	10%
Linoleato de tocoferilo	1%
Base para loção até	

Exemplo 6: Loção

Ácido 5-hidroxi-2-(hidroxime- til)-4H-piran-4-ona	2%
TiO ₂	5%
Base para loção até	



Exemplo 7: Gel

Ácido 5-hidroxi-2-(hidroxime- til)-4H-piran-4-ona	0,1%
Filtros solares de UVA e UVB	
Base para gel até	100

Exemplo 8: Loção

Palmitato de ascorbilo	0,1%
Linoleato de tocoferilo	3%
Ácido 5-hidroxi-2-(hidroxime- til)-4H-piran-4-ona	0,5%
Base para loção até	100

Exemplo 9: Creme

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Palmitato de ascorbilo	4
Extracto solúvel em água de Achillea millefolium (contendo 3% de flavonóides)	1
Linoleato de tocoferilo	0,1
Metoxicinamato de octilo	2
Metoxidibenzoilmetano de butilo	0,75
TiO ₂	1
Ácido 5-hidroxi-2-(hidroxime- til)-4H-piran-4-ona	0,1
Pantenol	1
Extracto de camomila	0,1
IPM	2
BHT	0,04
Conservantes	0,5
Ácido esteárico	4
Na ₂ EDTA	0,1
Cetilfosfato DEA	3,5
Álcool cetílico	2
Estearato de glicerina	4
Água dest. até	100



Exemplo 10: Creme

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Palmitato de ascorbilo	0,1
Extracto solúvel em água de Achillea millefolium (contendo 3% de flavonóides)	30
Linoleato de tocoferilo	5
Metoxicinamato de octilo	7
Metoxidibenzoilmetano de butilo	3
TiO ₂	10
Ácido 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona	5
Pantenol	1
Extracto de camomila	0,1
IPM	2
BHT	0,04
Conservantes	0,5
Ácido esteárico	4
Na ₂ EDTA	0,1
Cetilfosfato DEA	3,5
Álcool cetílico	2
Estearato de glicerina	4
Água dest. até	100

Exemplo 11: Loção

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Palmitato de ascorbilo	0,1
Extracto solúvel em água de Achillea millefolium (contendo 3% de flavonóides)	30
Linoleato de tocoferilo	5
Metoxicinamato de octilo	7
Metoxidibenzoilmetano de butilo	3
TiO ₂	10
Ácido 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona	5
Pantenol	1
Extracto de camomila	0,1
IPM	2
BHT	0,04
Conservantes	0,5
Ácido esteárico	2
Na ₂ EDTA	0,1
Cetilfosfato DEA	3,5
Álcool cetílico	0,2
Estearato de glicerina	2
Água dest. até	



Exemplo 12: Loção

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Palmitato de ascorbilo	4
Extracto solúvel em água de Achillea millefolium (contendo 3% de flavonóides)	1
Linoleato de tocoferilo	0,1
Metoxycinamato de octilo	2
Metoxidibenzoilmetano de butilo	0,75
TiO ₂	1
Ácido 5-hidroxi-2-(hidroxime- til)-4H-piran-4-ona	0,1
Pantenol	1
Extracto de camomila	0,1
IPM	2
BHT	0,04
Conservantes	0,5
Ácido esteárico	2
Na ₂ EDTA	0,1
Cetilfosfato DEA	3,5
Estearato de glicerina	2
Água dest. até	100

Exemplo 13: Gel

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Palmitato de ascorbilo	0,5
Extracto solúvel em água de Achillea millefolium (contendo 3% de flavonóides)	1
Polisorbato	6
Carbopol	1
Trietanolamina	4,2
Conservante	1
Ácido 5-hidroxi-2-(hidroxime- til)-4H-piran-4-ona	5
TiO ₂	1
Linoleato de tocoferilo	2
Pantenol	1
Ácido fenilbenzimidazol-5-sulfónico	6
Água até	100



Exemplo 14: Gel

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Palmitato de ascorbilo	3
Extracto solúvel em água de Achillea millefolium (contendo 3% de flavonóides)	25
Linoleato de tocoferilo	0,5
Polisorbato	6
Carbopol	1
Trietanolamina	1,6
Conservante	1
Ácido 5-hidroxi-2-(hidroxime- til)-4H-piran-4-ona	0,1
Ácido fenilbenzimidazol-5-sulfónico	0,1
TiO ₂	1
Pantenol	1
Água até	100

Exemplo 15: Líquido

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Palmitato de ascorbilo	3
Extracto solúvel em água de Achillea millefolium (contendo 3% de flavonóides)	25
Linoleato de tocoferilo	0,5
Polisorbato	10
Trietanolamina	0,05
Conservante	1
Ácido 5-hidroxi-2-(hidroxime- til)-4H-piran-4-ona	0,1
Ácido fenilbenzimidazol-5-sulfónico	0,1
TiO ₂	10
Pantenol	1
Água até	100



Exemplo 16: Líquido

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Palmitato de ascorbilo	0,5
Extracto solúvel em água de Achillea millefolium (contendo 3% de flavonóides)	1
Polisorbato	10
Conservante	1
Ácido 5-hidroxi-2-(hidroxime- til)-4H-piran-4-ona	5
TiO ₂	1
Linoleato de tocoferilo	2
Pantenol	1
Ácido fenilbenzimidazol-5-sulfónico	6
Trietanolamina	3,1
Água até	100

Exemplo 17: Gel

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Palmitato de ascorbilo	3
Extracto solúvel em água Sohakuhl (amoras)	20
Linoleato de tocoferilo	0,5
Polisorbato	6
Carbopol	1
Trietanolamina	1,6
Conservante	1
Ácido 5-hidroxi-2-(hidroxime- til)-4H-piran-4-ona	0,1
Ácido fenilbenzimidazol-5-sulfónico	0,1
TiO ₂	1
Pantenol	1
Água até	100

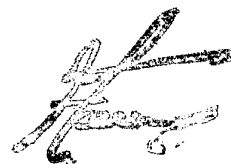


Exemplo 18: Gel

<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>
Palmitato de ascorbilo	0,5
Extracto solúvel em água Sohakuhl (amoras)	1
Polisorbato	6
Carbopol	1
Trietanolamina	4,2
Conservante	1
Ácido 5-hidroxi-2-(hidroxime- til)-4H-piran-4-ona	5
TiO ₂	10
Linoleato de tocoferilo	1
Pantenol	1
Ácido fenilbenzimidazol-5-sulfónico	6
Água até	100

EXEMPLO 19

<u>Ingredientes</u>	<u>%</u>
Alcool cetílico	5
Estearato de glicerilo SE	3
Triglicérido de capril/caprilato	3
Distearato de PEG 6000	1
Extracto de Achillea millefolium	1
Extracto de alcaçuz	0,05
Palmitato de ascorbilo	0,5
Linoleato de tocoferilo	0,2
Dióxido de titânio	2
Ácido glicólico	5
Conservantes	9,5
Goma de Xantana	0,3
NH ₄ OH até	pH-4
H ₂ O dest. até	100

EXEMPLO 20

<u>Ingredientes</u>	<u>%</u>
Extracto de Achillea millefolium	2
Ácido 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona	0,5
Palmitato de ascorbilo	0,2
-hidroxiácido (como ácido glicólico)	5
Base para loção até	100

Nos exemplos seguintes o extracto de alcaçuz utilizado foi extracto de alcaçuz TP (Glycyrrhiza Glabra) produzido por Nikko Chemicals, Japan. As percentagens são em peso.

EXEMPLO 21

<u>Ingredientes</u>	<u>%</u>
Extracto de alcaçuz	0,05
Extracto de Achillea millefolium	3,0
Palmitato de ascorbilo	0,5
Base para creme até	100

EXEMPLO 22

<u>Ingredientes</u>	<u>%</u>
Extracto de alcaçuz	0,1
Palmitato de ascorbilo	1,0
Linoleato de tocoferilo	0,5
Base para creme até	100

EXEMPLO 23

<u>Ingredientes</u>	<u>%</u>
Extracto de alcaçuz	4,0
Extracto de Achillea millefolium	3,0
Linoleato de tocoferilo	0,5
Metoxidibenzoilmetano de butilo	1,5
Dióxido de titâneo	5,0
Extracto de camomila	0,1
IPM	2,0
BHT	0,04
Conservantes	0,5
Ácido esteárico	2,0
Na-EDTA	0,1
Cetilfosfato DEA	3,5
Álcool cetílico	0,2
Estearato de glicerina	2,0
Água dest. até	100



Será entendido pelos familiarizados com a formulação de produtos cosméticos, que se podem fazer grandes desvios às formulações preferidas anteriores, sem abandono do tema principal do invento apresentado nas reivindicações que se seguem.

Realizaram-se experiências extensivas que levaram às composições do presente invento.

Os critérios usados nas avaliações foram escalas arbitrárias de valores de 0, 1, 2 e 3 dependendo do número de manchas, dependendo da cor das manchas e do nível de contraste. Os tipos de pele foram categorizados em quatro categorias de acordo com a gravidade da queimadura solar e da facilidade para bronzear. As experiências foram realizadas com pacientes humanos masculinos e femininos que concordaram com os testes. Tinham idades entre 50 e 92 anos, e apenas se testaram os pacientes que tinham manchas de idade, simétricas, bilaterais sobre a superfície posterior de ambas as mãos, que tinham um número adequado dessas manchas de cor e contraste suficientes.

Os testes foram realizados com os componentes principais, cada um por si só, e depois testaram-se várias combinações, e empregaram-se diferentes dosagens (concentrações).

O ácido ascórbico e os seus derivados exerceram um certo efeito, mas a doses relativamente elevadas. Também os vários flavonóides mencionados foram testados por eles próprios, e tinham um certo efeito.

Verificou-se, surpreendentemente, que a combinação destes dois componentes aumentava o efeito de uma maneira pronunciada, mesmo quando se utilizaram doses mais pequenas que anteriormente. A adição a estes, de derivados de tocoferilo ou de ácido 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona aumentaram ainda mais o efeito de branqueamento, e isto também de uma maneira que pode ser explicada por um efeito sinérgico.

É provável que os vários componentes, e especialmente o ácido ascórbico e seus derivados, bem como os flavonóides, exerçam o seu efeito através de várias vias.

Isto aplica-se também ao ácido 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona que aparentemente inactiva um enzima que aumenta a formação de melanina. O efeito de clareamento das composições do presente invento é um efeito muito pronunciado e requer a aplicação de uma formulação do invento durante cerca de 2 a 3 meses.

Como se descreveu anteriormente, é muito provável que o ácido ascórbico, os seus derivados, conjuntamente com os flavonóides acima definidos, exerçam um efeito sinérgico, o qual é ainda aumentado por componentes tais como o tocoferilo ou o ácido 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona.

REIVINDICAÇÕES

1 - Composição para o clareamento da pele e das manchas da pele por aplicação tópica, na forma de solução, loção, gel, vaporizador ou creme, caracterizada por compreender em combinação, uma quantidade eficaz de um flavonóide e uma quantidade eficaz de ácido ascórbico ou de um seu derivado adequado, se desejado, em combinação com um filtro solar, um agente adaptado para suprimir a actividade da tirosinase ou um derivado de tocoferilo.

2 - Composição de acordo com a reivindicação 1 caracterizada por o flavonóide estar na forma de um extracto de planta ou na forma purificada derivados de Achillea Millefolium, Calêndula, salva, hamamélis e amoras ("Mulberries").

3 - Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizada por o filtro solar ser um ou mais filtros de UVA, UVB, IV e/ou de luz visível tais como metoxicinamato de octilo, metoxidibenzoílmecano de butilo e dióxido de titânio.

4 - Composição de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizada por o agente redutor de DOPA-quinona ser ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo e magnésio ou qualquer outro derivado de ácido ascórbico fisiologicamente aceitável e adequado.

5 - Composição de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizada por conter um derivado de tocoferilo.

6 - Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada por conter ácido 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona ("kojic acid").

7 - Composição de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6 caracterizada por conter cerca de 0,1% em peso a cerca de 30% em peso de flavonóide purificado, ou um extracto de planta contendo uma quantidade equivalente de flavonóide.

8 - Composição de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizada por conter cerca de 0,1% em peso a cerca de 5% em peso de ácido ascórbico ou de um seu derivado.

9 - Composição de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizada por conter cerca de 1 a 10% em peso de um filtro solar.

10 - Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada por conter cerca de 0,1 a cerca de 5% em peso de ácido 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona.

11 - Composições cosméticas de clareamento da pele para aplicação tópica, caracterizadas por compreenderem ácido ascórbico ou um seu derivado e um flavonóide, opcionalmente com outros componentes, diluentes, bases para creme, agentes formadores de gel.

12 - Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada por o extracto de planta ser um extracto de alcaçuz (Glycyrrhiza Glabra).

Lisboa, 21. AGO. 1992

Por FISCHER PHARMACEUTICALS Ltd.

=O AGENTE OFICIAL=

