

(11) Número de Publicação: **PT 2066408 E**

(51) Classificação Internacional:
A61Q 19/06 (2007.10) **A61K 8/35** (2007.10)
A61K 8/97 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.09.11	(73) Titular(es): PIERRE FABRE DERMO-COSMÉTIQUE 45, PLACE ABEL-GANCE 92100 BOULOGNE FR
(30) Prioridade(s): 2006.09.15 FR 0608129	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.06.10	(72) Inventor(es): MARIE CHARVERON FR FRANÇOISE BELAUBRE FR RENÉ BELLE FR CHRISTOPHE DUNOUAU FR
(45) Data e BPI da concessão: 2010.07.14 189/2010	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO À BASE DE XANTOXILINA E SEU USO COSMÉTICO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIZ RESPEITO À UTILIZAÇÃO DE XANTOXILINA E DE EXTRACTOS DE PLANTAS QUE A CONTÊM EM COMPOSIÇÕES COSMÉTICAS.

Resumo

"Composição à base de xantoxilina e seu uso cosmético"

A presente invenção diz respeito à utilização de xantoxilina e de extractos de plantas que a contêm em composições cosméticas.

Descrição

"Composição à base de xantoxilina e seu uso cosmético"

A presente invenção tem como objectivo a utilização de xantoxilina e de extractos de plantas que a contêm para o tratamento da celulite.

A xantoxilina definida como 4,6-dimetóxi-2-hidróxiacetofenona é igualmente designada como brevifolina. Esta molécula é de origem natural. Ela encontra-se presente em numerosos vegetais agrupados principalmente em duas famílias botânicas, as Rutáceas nas quais se encontra presente nas plantas seguintes = *Melicope borbonica*, *Phebalium tuberculatum*, *Phebalium filifolium*, no género *Zantoxilo* com *Z. rhoifolium*, *Z. armatum*, *Z. bungeanum*, *Z. piperitum*; a outra família rica em xantoxilina é aquela das Euforbiáceas com *Croton nepetaefolium*, *Hippomane mancinella*, *Sapium sebiferum*, *Sebastiana schottiana*, *Euphorbia quinquecostata* e *Euphorbia fidjiana*. Ela é igualmente descrita numa Inuleae = *Blumea balsamifera* e numa Asterácea = *Artemisia brevifolia*. A xantoxilina foi já objecto de determinados trabalhos de valorização.

As suas propriedades anti-fúngicas e antimicrobianas foram largamente trabalhadas. A actividade anti-fúngica é moderada em particular na *Candida albicans* e *Penicillium expansum* (Simonsen H. T., *Phytotherapy Research*, Jul 2004, vol.18, nº 7, p. 542-545) e sobre os fungos patogénicos como o *Trichophyton* (Pinheiro T. R. e col. *Arzneimittel Forschung*, Dec. 1999, vol 49, nº12, p.1039-1043). A actividade antibacteriana é igualmente média para as bactérias Gram positivas e Gram negativas (Gonzaga - Wellington A. e col, *Planta Medica*, Apr 2003, vol. 69, nº4, p. 371-374). Na terapêutica, a xantoxilina, assim como

determinados derivados foram trabalhados essencialmente como anti-espamódicos (Cechinel-Filho V. e col. Journal of Pharmaceutical Sciences, Abril 1995, vol 84, nº 4, p 473-475; Calixto J. B. e col, Planta Medica, Feb 1990, vol 56, nº1, p. 31-35; Hashimoto e col., Planta Medica, 2001, vol. 67 nº 2, p. 179-81). A xantoxilina foi igualmente objecto de protecção no domínio terapêutico como modulador das actividades da cisteína protease (WO 9930699).

No domínio cosmético, o documento JP-A-61024511 descreve uma composição para o tratamento dos lábios gretados compreendendo entre outros como princípio activo a xantoxilina (brevifolina). WO 0002570 diz respeito a extractos de *Zanthoxylum bungeanum* que podem ser obtidos por extracção do pericarpo com CO₂ em condições supercríticas e composições cosméticas que as contêm.

A WO 2005/053720 descreve composições tópicas compreendendo entre outras um extracto lipídico de *Zanthoxylum bungeanum* para o tratamento da dermatite atópica, de infecções cutâneas alérgicas e acne.

Finalmente a WO 01/76539 diz respeito a composições cosméticas compreendendo um extracto de *Zanthoxylum bungeanum* para o tratamento dos cabelos.

De forma independente e inesperada a requerente colocou em evidência uma actividade original da xantoxilina, e de extractos vegetais que a contêm, a inibição da diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos. Este tipo de actividade é particularmente interessante na aplicação cosmética adelgaçante, uma vez que os pré-adipócitos diferenciam-se em adipócitos, isto traduz-se por sobrecarga de gordura ainda mais importante ao nível do tecido adiposo e em particular celulítico.

A presente invenção diz por isso respeito à utilização de xantoxilina para um tratamento adelgaçante; e para a

prevenção, ou o tratamento das sobrecargas adiposas e da celulite.

Com base na presente invenção, a xantoxilina pode ser obtida por via química, ou a partir de um extracto vegetal.

A presente invenção diz respeito preferencialmente à utilização de extractos vegetais contendo xantoxilina: vantajosamente o extracto vegetal tem a sua origem em plantas da família das Rutáceas: *Melicope borbonica*, *Phebalium tuberculatum*, *Phebalium filifolium* no género *Zanthoxylum* com *Z. rhoifolium*, *Z. armatum*, *Z. bungeanum*, *Z. piperitum*; das Euforbiáceas: *Croton nepetaefolium*, *Hippomane mancinella*, *Sapium sebiferum*, *Sebastiania schottiana*, *Eufórbia quinquecostata*, *Eufórbia fidjiana* mas também de *Blumea balsamifera* e *Artemisia brevifolia* e outras plantas que a contêm. Preferencialmente a xantoxilina tem a sua origem num extracto de *Zanthoxylum bungeanum*.

O extracto vegetal é preparado de acordo com as etapas de preparação clássicas conhecidas do perito no estado da técnica.

A planta preferencialmente seca é moída e depois extraída com um solvente orgânico que pode ser um alcano (pentano, hexano, heptano, octano, ciclohexano), um éter óxido (tetrahydrofurano, dioxano, éter dietílico), um éster (acetato de etilo, acetato de isopropilo), um álcool (metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol), uma cetona (metil etil cetona, dimetilcetona, metil isobutil cetona), um hidrocarboneto halogenado (clorofórmio, diclorometano), água e uma mistura em todas as proporções destes solventes. A extracção é efectuada numa proporção planta/solvente compreendida entre cerca de 1/1 e cerca de 1/20 e pode ser renovada de 2 a 3 vezes. A temperatura do solvente de extracção pode ser igual à temperatura ambiente ou superior, podendo atingir a temperatura de ebulição do

solvente envolvido. O tempo de contacto da planta com o solvente está compreendido entre cerca de 30 min e cerca de 72 horas.

Prossegue-se de seguida a uma separação sólido/líquido, sendo a planta separada do solvente por filtração ou centrifugação.

O filtrado obtido pode ser:

- seco directamente por evaporação total do solvente de extracção e constituir o extracto final.
- mantido líquido no solvente de extracção se for compatível com a sua utilização. Neste caso pode ser mais ou menos concentrado através de uma etapa de evaporação,
- purificado. Esta etapa de purificação pode ser efectuada, através de técnicas conhecidas do perito no estado da técnica como a extracção líquido/líquido entre dois solventes não miscíveis, a absorção sobre um suporte como a sílica, uma resina de permuta iónica, um suporte apolar como o poliestireno, a precipitação, a cristalização, a sublimação. Após a purificação, o extracto pode ser seco por evaporação do solvente e depois seco, ele pode igualmente ser dissolvido num solvente compatível com a sua utilização.

Um extracto obtido por extracção, separação sólido/líquido e depois secagem contém uma fracção mássica de xantoxilina compreendida entre 0,1 e 30 g por 100 g de matéria seca do extracto e compreendida preferencialmente entre 1 e 15 g por 100 g de matéria seca do extracto. Se o extracto for mantido em solução, o teor em matéria seca do extracto líquido encontra-se compreendida entre 0,1 e 80 g por 100 ml de extracto líquido de acordo com a concentração efectuada. O teor

em xantolina pode-se exprimir de acordo com a matéria seca contida no extracto líquido, ela estará então compreendida entre 0,1 e 30 g por 100 g desta matéria seca e compreendida preferencialmente entre 1 e 15 g por 100 g de matéria seca. As técnicas de purificação permitem obter extractos enriquecidos em xantoxilina, em que a fracção mássica em xantoxilina é superior a 30 g em 100 g de matéria seca do extracto de acordo com as técnicas empreendidas. Vantajosamente a dita fracção mássica em xantoxilina está compreendida entre 50 g e 100 g por 100 g de matéria seca do extracto enriquecido.

A síntese química da xantoxilina é conhecida do perito no estado da técnica. Ela é particularmente descrita em Hunan Huagong: 1999: vol 29(6), p.27-28, ISSN: 1005-8435.

A presente invenção diz respeito igualmente às composições cosméticas compreendendo a xantoxilina e pelo menos um outro princípio activo adelgaçante. No contexto da presente invenção, a xantoxilina actua como princípio activo para a prevenção ou tratamento das sobrecargas adiposas e da celulite.

Um dos aspectos da presente invenção diz respeito a novas composições cosméticas adelgaçantes compreendendo pelo menos xantoxilina e pelo menos outro princípio activo adelgaçante em associação com um veículo.

O veículo cosmético adequado pode ser escolhido entre outros dentro dos agentes diluentes, dos agentes dispersantes, dos agentes gelificantes, das gomas, das resinas, dos agentes oleosos, dos álcoois gordos, das ceras, dos conservantes, dos agentes promotores da absorção, dos agentes aromatizantes ou perfumantes, utilizados isolados ou misturados.

A dita composição cosmética adelgaçante encontra-se de preferência sob a forma tópica ou oral.

Vantajosamente, a forma tópica é um gel, um spray, um creme, um gel creme, uma pomada, um leite, ou uma loção.

Esta composição pode-se também apresentar sob uma forma oral, tal como um comprimido, cápsula, pó para suspensões bebíveis.

De forma vantajosa, o excipiente cosmético aceitável é adequado para a aplicação da dita composição por via tópica sobre a zona da pele a tratar ou por aplicação por via oral da dita composição.

De forma ainda mais vantajosa, o perito no estado da técnica adaptará um excipiente cosmético aceitável para a aplicação da dita composição por via tópica sobre a zona da pele a tratar. O veículo cosmético é então escolhido de forma clássica pelo perito no estado da técnica com o objectivo de favorecer a passagem da xantoxilina aplicada por via cutânea, através da barreira cutânea e até aos adipócitos.

A escolha e/ou a quantidade do ou dos ingredientes do dito veículo serão igualmente determinadas pela tolerância e as necessidades específicas da pele sobre a qual a composição será aplicada, assim como pelas propriedades e a consistência desejada para a composição de acordo com a presente invenção.

A eficácia adelgaçante da composição de acordo com a presente invenção traduz-se por:

- perda de centímetros em particular ao nível das coxas e/ou das ancas e/ou da cintura.
- uma diminuição da espessura do tecido adiposo, em particular ao nível das coxas e/ou das ancas e/ou da cintura.
- e/ou através da diminuição do volume das coxas.

A quantidade de xantoxilina introduzida na composição de acordo com a invenção está compreendida entre cerca

de 0,1 mg e cerca de 100 mg por cada 100 g de composição, preferencialmente entre cerca de 0,5 mg e cerca de 50 mg por 100 g de composição, ainda mais preferencialmente entre cerca de 1 mg e cerca de 20 mg.

A xantoxilina das ditas composições pode ser obtida por via química, ou a partir de um extracto vegetal. De preferência, o extracto tem origem em plantas da família das Rutáceas : *Melicope borbonica*, *Phebalium tuberosum*, *Phebalium filifolium*, no género *Zantoxilo* com *Z. rhoifolium*, *Z. armatum*, *Z. bungeanum*, *Z. piperita*; das Euforbiáceas: *Croton nepetaefolium*, *Hippomane mancinella*, *Sapium sebiferum*, *Sebastiana schottiana*, *Euphorbia quinquecostata*, *Euphorbia fidjiana*, mas também *Blumea balsamifera* e *Artemisia brevifolia* e outras plantas que a contêm. Preferencialmente a xantoxilina é extraída de *Zanthoxylum bungeanum*.

A presente invenção diz respeito a composições cosméticas adelgaçantes à base de xantoxilina como princípio activo adelgaçante, as ditas composições compreendem além disso, pelo menos um segundo princípio activo adelgaçante. Este segundo princípio activo permite igualmente de lutar contra as sobrecargas adiposas e a celulite.

O ou os outros agentes cosméticos adelgaçantes que são adicionados à presente composição são conhecidos do perito no estado da técnica que poderá ajustar as proporções relativas de cada constituinte da composição com o objectivo de otimizar a eficácia da dita composição.

Vantajosamente cita-se a título indicativo e não limitativo princípios activos adelgaçantes escolhidos no grupo formado pela cafeína e seus sais, a floridzina, a forskolina, a hesperidina metil calcona, o guaraná, o

mate, os extractos de Piloselle, Ruscus, hera, ramos de macieira, Coleus forskohlii utilizados isoladamente, ou misturados.

Finalmente a presente invenção diz respeito igualmente a um processo de tratamento cosmético da pele para prevenir ou reduzir as sobrecargas adiposas e a celulite que consiste numa administração por via tópica sobre a zona da pele que necessita de um tal tratamento, ou por via oral de uma composição à base de xantoxilina.

Vantajosamente, a forma tópica é escolhida no grupo compreendendo um gel, um spray, um creme, um gel creme, uma pomada, um leite, ou uma loção. Vantajosamente a forma oral é escolhida no grupo que compreende comprimidos, cápsulas e pós para suspensão bebível.

As preparações e as composições seguintes são citadas a título de exemplos ilustrativos e não limitativos.

Exemplos de preparação do extracto vegetal

EXEMPLO 1: preparação de um extracto de raízes de Sebastiana schottiana

5 kg de raízes secas moídas de Sebastiana schottiana são extraídas duas vezes com 30 l e 20 l de etanol a 95% em refluxo.

Após a concentração, os filtrados são reunidos em 30 l adiciona-se 10 l de álcool absoluto, arrefece-se a +4°C durante uma noite e filtra-se rapidamente a frio sob pressão para eliminar eventuais ceras presentes.

O extracto fluido obtido é doseado em hidróxi-metóxi-acetofenona.

O seu teor em xantoxilina situa-se entre 0,1 e 5% em relação à matéria seca.

EXEMPLO 2: preparação de um extracto de pericarpos de frutos de *Zanthoxylum bungeanum*

100 kg de pericarpos de frutos de *Zanthoxylum bungeanum* são moídos e extraídos sob refluxo 2 vezes com 500 l de heptano.

Após concentração adiciona-se a um extracto quente e húmido 1000 l de álcool absoluto. Concentra-se até à eliminação total de heptano residual por azeotropia e arrefece-se a +4°C durante 1 noite. O floculado ceroso é eliminado por filtração sob-pressão e o extracto fluido é padronizado a 1g/l em xantoxilina.

EXEMPLO 3: preparação de xantoxilina sob a forma cristalizada a partir de um extracto de pericarpos de frutos de *Zanthoxylum bungeanum*

100 kg de pericarpos de frutos de *Zanthoxylum bungeanum* são extraídos em refluxo com 500 l de etanol a 90%. O filtrado é concentrado sob vácuo até cerca de 100 l e o princípio activo é enriquecido por extracção líquido líquido com 3 x 20 l de heptano.

As fases de heptano são reunidas e secas. A xantoxilina bruta é redissolvida em 5 l de etanol absoluto quente. Esta solução arrefecida é submetida a um congelamento durante 24 h a +2°C e filtrada muito rapidamente. Por concentração a cerca de 1 l e repouso à temperatura ambiente obtém-se cerca de 1 kg de xantoxilina cristalizada, separada por filtração e lavagem sobre o filtro com 200 ml de etanol absoluto frio, depois secagem sob vácuo à temperatura ambiente. A sua pureza situa-se entre 95 e 100%.

EXEMPLO 4: preparação de xantoxilina sob forma cristalizada a partir de um extracto de pericarpos de frutos de *Zanthoxylum bungeanum*

É igualmente possível obter o princípio activo por sublimação directa a partir de pericarpos moídos aquecidos em banho-maria em ebulição e trabalhando com um vácuo de 15 mm de Hg. A xantoxilina é recolhida cristalizada sobre o condensador frio (10°C), a sua pureza situa-se entre 95 e 100%.

Exemplo de Composição cosmética

Creme de gel adelgaçante nº 1:

- Xantoxilina 0,001 a 1%
- Hesperidina metil calcona 0,3% a 1%
- Cafeína base 1 a 5%
- Ácido cafeico carboxílico 2%
- Extracto de ramos de macieiras 0,1 a 5%
- Triglicerídeos cáprico caprílico 20%
- Etanol 95% 10%
- Trietanolamina 0,3%
- Polímero carboxivinílico 0,3%
- Perfume q. b.
- Conservantes corantes
- Água potável q. b. p. 100 g

Creme de gel adelgaçante nº 2:

- Xantoxilina 0,001 a 0,02%
- Hesperidina metil calcona 0,1% a 5%
- Cafeína base 1 a 5%
- Ácido cafeico carboxílico 0,1 a 5%

- Extracto de ramos de macieiras 0,1 a 5%
- Triglicerídeos cáprico caprílico 15 a 25%
- Etanol 95% 10%
- Trietanolamina 0,3%
- Polímero carboxivinílico 0,3%
- Perfume q. b.
- Conservantes corantes
- Água potável q. b. p. 100 g

Spray adelgaçante das zonas rebeldes:

- Extracto de *Zanthoxylum bungeanum* 1 a 5%
- Ácido cafeico carboxílico 5%
- Extractos de ramos de macieiras 0,1 a 10%
- Carbonato de guanidina 0,5%
- Extracto fluido de *Ruscus* 1%
- Álcool polivinílico 0,2%
- P.E.G. 400 1%
- Álcool a 95% 30%
- Água potável q. b. p. 100 g

Creme de massagem adelgaçante descongestionante:

- Extracto de *Zanthoxylum bungeanum* 1 a 10%
- Extractos de ramos de macieiras 0,1 a 10%
- Extracto de piloselle 1 a 5%
- Carboxilato de cafeína de 3 nicotinol 1 a 20%
- Acetato de vitamina E 0,5%
- Excipiente de massagem q.b.p. 100 g

Avaliação Farmacológica

ESTUDO IN VITRO DA ACÇÃO DE UM EXTRACTO SECO DE ZANTHOXYLUM BUNGEANUM E DE XANTOXILINA SOBRE A DIFERENCIAÇÃO ADIPOCITÁRIA

A diferenciação adipocitária (diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos) é um fenómeno biológico complexo regulado ao nível molecular pela activação de genes específicos conducentes a um fenotipo adipocitário particular caracterizado pela acumulação de gotas lipídicas.

Os adipócitos são capazes de hidrolisar os triglicerídeos e de assim libertar ácidos gordos e glicerol, marcador da lipólise.

A requerente estudou, por um lado o efeito de um extracto seco de *Zanthoxylum bungeanum* e por outro lado o efeito da xantoxilina sobre o processo de diferenciação e proliferação adipocitário. A referência utilizada para este estudo é a citocina $TNF\alpha$ (conhecida por inibir a acumulação de triglicerídeos) no modelo de diferenciação dos adipócitos durante um longo período de cultura (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism: PETRUSCHKE T., 1993, 76 (3): 742-747).

Protocolo experimental:

Os pré-adipócitos 3T3F442A são capazes de se diferenciar em adipócitos na presença de insulina, de 3-isobutil-1-metilxantina e de dexametasona (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics: RIVAL Y., 2004, 311(2):467-475). Esta diferenciação é acompanhada de uma acumulação de gotas intracelulares de triglicerídeos colocados em evidência pelo reagente Adipored Assay Reagent (CAMBREX, PT-7009).

As células 3T3F442A são cultivadas num meio DMEM (GIBCOBRL, ref 32430-027) contendo 10% de soro fetal de vitela a 37°C, 5% CO₂ em atmosfera húmida. Elas são inoculadas com 5000 células por poço (placa de 26 poços). Dois dias após a obtenção de um tapete celular confluyente, as células são colocadas em condições de diferenciação num meio contendo 1,7 µM de insulina, 0,5 M de 3-isobutil-1-metilxantina e 1 µM de dexametasona na presença, ou sem ser na presença de produtos durante 7 dias. Os produtos testados são por um lado a forma seca do extracto alcoólico de *Zanthoxylum bungeanum* levado a um título de 1g/l de xantoxilina preparada de acordo com o exemplo 2 em comparação com TNFα humano (R&D, 210-TA); e por outro lado a xantoxilina obtida de acordo com o exemplo 3 em relação ao TNFα humano (R&D, 210-TA).

A visualização e a quantificação dos vacúolos lipídicos intracelulares ao nível das células diferenciadas são analisadas com o auxílio do reagente Adipored, corante fluorescente específico dos triglicerídeos (lípidos neutros e ambifílicos) (Journal of Cell Biology: GREENSPAN P., 1985, 100:965-973).

O meio de cultura é retirado e as células são lavadas com tampão fosfato D-PBS (GIBCOBRL, ref 21300-058). O reagente Adipored é então adicionado. Após 10 minutos de incubação à temperatura ambiente, a fluorescência é medida (excitação a 485 nm, emissão 530 nm). Uma análise histológica ao microscópio de Laser confocal (ZEISS LSM 410 Invert Laser scan Microscope) é igualmente realizado a 543 nm.

Resultados:

As figuras 1 e 2 representam a acumulação de triglicerídeos nas células diferenciadas (expressas em unidades arbitrárias de Adipored), quando a diferença foi

induzida respectivamente por diferentes concentrações em extracto de *Zanthoxylum bungeanum* e em xantoxilina.

Sete dias após o tratamento com uma mistura de insulina, 3-isobutil-1-metilxantina, dexametasona, os pré-adipócitos 3T3F442A diferenciam-se em adipócitos. A sua morfologia altera-se, as células arredondam-se e acumulam triglicerídeos visualizados pelo corante Adipored no microscópio confocal.

A diferenciação da linhagem celular foi induzida na presença de diferentes produtos a testar e foi estimada por quantificação da acumulação de triglicerídeos.

- extracto de *Zanthoxylum bungeanum*:

Os resultados são apresentados na figura 1: a primeira medida corresponde ao controlo diferenciado na ausência de produto a testar, uma vez que as duas séries de medida representadas correspondem respectivamente ao TNF α a 1 e 10 ng/ml e ao extracto de *Zanthoxylum bungeanum* a 1,3, 10 e 30 μ g/ml.

Observa-se que o extracto de *Zanthoxylum bungeanum* inibe a acumulação de triglicerídeos de forma significativa a 10 e 30 μ g/ml.

-xantoxilina:

Os resultados são apresentados na figura 2: a primeira medida corresponde ao controlo diferenciado na ausência do produto a testar, a segunda medida corresponde ao TNF α a 5 ng/ml e finalmente a série de medidas seguinte corresponde respectivamente a concentrações em xantoxilina de 10, 3, 0,3 e 0,03 μ g/ml.

Observa-se que a xantoxilina apresenta uma actividade óptima (12% de inibição) na concentração de 0,3 µg/mL.

ESTUDO DA EFICÁCIA DE UMA COMPOSIÇÃO À BASE DE XANTOXILINA

O estudo clínico apresentado a seguir foi um estudo aberto em 61 mulheres com idades de 25 a 45 anos possuindo um índice de Massa Corporal compreendido entre 22 e 26 kg m⁻².

Este estudo diz respeito à composição gel creme n° 2 dado anteriormente como exemplo.

O produto foi aplicado uma vez por dia de manhã durante 28 dias sobre as ancas e sobre as nádegas; sobre o ventre e uma coxa por um processo aleatório. No dia J28, o painel foi de 60 mulheres.

Designa-se J0 o ponto de partida deste estudo de eficácia (antes da primeira aplicação).

Foram utilizadas diferentes técnicas de avaliação: as medidas centimétricas, as medidas da espessura do tecido adiposo e medidas do volume das coxas.

As figuras introduzidas a seguir representam:

- figura 3: evolução da espessura (mm) do tecido adiposo das coxas no conjunto do painel
- figuras 4 e 5: planos de referência horizontais que determinam o volume medido das coxas
- figura 6: evolução (%) do volume das coxas no conjunto do painel.

1. Medidas centimétricas

-Protocolo:

As medidas centimétricas são realizadas ao nível:

- das 2 coxas
- da cintura (nível do umbigo)
- das ancas

As medidas centimétricas são efectuadas após uma referenciação de cada local utilizando um carril vertical graduado equipado com um laser que determina a altura em relação ao solo e permite um posicionamento vertical correcto.

Após uma marcação com lápis de 4 traços horizontais sobre a circunferência de cada local, a medição é obtida por meio de um metro flexível, aplicado precisamente e sem compressão sobre esta linha.

-Resultados:

Os resultados centimétricos sobre as diferentes zonas são reagrupados na tabela 1 para os resultados J14 (após 14 dias de tratamento) e a J28 (após 28 dias de tratamento).

São medidos:

- perímetro da coxa= perímetro da coxa tratada no dia J14 ou J28 - perímetro da coxa no dia J0

A média destes valores para o conjunto dos voluntários do estudo é determinado, assim como o valor máximo obtido.

- a diferença entre o perímetro da coxa tratada e o perímetro da coxa não tratada no dia J14 a J28. A diferença máxima entre a coxa tratada e a coxa não tratada é determinada.

- o perímetro das ancas = perímetro das coxas tratadas no dia J14 ou J28 - perímetro das coxas no dia J0. A média

destes valores para o conjunto dos voluntários do estudo é determinado, assim como o valor máximo obtido.

- O perímetro da cintura = perímetro da cintura tratada no dia J14 ou J28 - volta da cintura no dia J0. A média destes valores para o conjunto dos voluntários do estudo é determinada, assim como o valor máximo obtido.

Tabela 1: Resultados centimétricos nos dias J14 e J28

	<u>Composição de acordo com a presente invenção</u>	
	<u>J14</u>	<u>J28</u>
<u>Medidas em cm</u>	<u>Média</u> <u>(n=61)</u>	<u>Média</u> <u>(n=60)</u>
<u>perímetro da coxa</u>	<u>-0,5</u>	<u>-0,8</u>
<u>Máx</u>	<u>-1,5</u>	<u>-2,2</u>
<u>(perímetro da coxa tratada) -</u> <u>(perímetro da coxa não tratada)</u>	<u>-0,3</u>	<u>-0,6</u>
<u>Máx</u>	<u>-1,1</u>	<u>-1,8</u>
<u>perímetro das ancas</u>	<u>-0,7</u>	<u>-1,0</u>
<u>Máx</u>	<u>-3,3</u>	<u>-3,8</u>
<u>perímetro da cintura</u>	<u>-0,6</u>	<u>-0,8</u>
<u>Máx</u>	<u>-2,9</u>	<u>-2,5</u>

2. Medidas da espessura do tecido adiposo das coxas (por ecografia)

-Protocolo:

O material utilizado é um ecografo do tipo EUB 415-HITACHI-JAPON equipado com uma sonda linear que opera a uma frequência de 7,5 MHz.

A imageologia de ultra-sons consiste na realização de uma cartografia das diferentes impedâncias dos tecidos em causa, em relação às ondas de ultra-sons. Após a emissão de um feixe de ondas por uma sonda, a recepção dos ecos e o valor da sua intensidade encontra-se ligada à sua adsorção pelos diferentes tecidos permitindo construir uma imagem no plano do feixe.

São adquiridas três imagens sucessivamente ao nível do ponto de referência cutâneo de cada local de medida. Em cada chapa, são efectuadas três medidas de espessura.

As medidas são efectuadas ao nível do topo do bojo celulítico situado sobre a face externa de cada coxa. O valor obtido corresponde à média das 3 medidas.

-Resultados:

Os resultados após 14 e 28 dias de tratamento (designados respectivamente como J14 e J28) são apresentados na figura 3: estes resultados exprimem a diferença (em mm) entre a espessura do tecido adiposo a J14 ou J28 e a espessura do tecido adiposo da mesma coxa no dia J10.

As medidas obtidas nas coxas tratadas (□) são comparadas com as mesmas medidas das coxas não tratadas (■) .

Após 14 dias de tratamento: uma diminuição média da espessura do tecido adiposo de 0,1 mm é constatada para n=29 sujeitos.

Após 28 dias de tratamento: uma diminuição média significativa da espessura do tecido adiposo de 0,5 mm é constatada, assim como uma redução de 1,6% da espessura do tecido adiposo em n=26 sujeitos.

3. Medidas do volume das coxas (técnica de projecção das franjas "in vivo")

-Protocolo:

A técnica da projecção das franjas baseada no princípio da triangulação óptica com uma luz estruturada permite efectuar a aquisição em três dimensões do volume de cada coxa. Ela permite visualizar e quantificar a variação do volume das coxas.

Este sistema compreende um captor de medida associado a um projector de halogéneo acoplado a uma câmara CCD de elevada resolução 768x576 pixels, calibrado para um campo de medida de 240 mm- sistema Microtop (EoTech, França)- com uma interface com o software de aquisição Optocat (EoTech, França). A resolução média é de cerca de 150 μm nas três direcções do espaço (x,y,z).

Este sistema permite projectar uma rede de linhas sobre a zona de medida, as deformações destas são registadas pela câmara tendo em vista um tratamento informático.

Uma série de 6 aquisições é efectuada a diferentes incidências (0° , 60° , 120° , 180° , 240° , e 300°) em relação ao centro de rotação da zona a medir. As 6 aquisições são recalculadas automaticamente por realinhamento geométrico, permitindo a reconstrução da superfície da coxa. O volume é determinado após definição de 2 planos de referência horizontais (figuras 4 e 5).

Cada plano é definido após sobreposição das reconstruções 3D de uma determinada coxa, a diferentes tempos da cinética com o objectivo de obter um reposicionamento reproduzível.

Estes planos horizontais determinam o volume medido das coxas.

-Resultados:

Os resultados após 14 e 28 dias de tratamento (designados como J14 e J28) são apresentados na figura 6: eles exprimem a evolução (em %) do volume da coxa no dia J14 ou J28 em relação ao volume desta mesma coxa no dia J10.

As medidas obtidas sobre as coxas tratadas (□) foram comparados com as mesmas medidas sobre as coxas não tratadas(■).

Após 14 dias de tratamento: observa-se uma diminuição significativa do volume das coxas tratadas de 0,9% em relação ao dia J0 em n=29 sujeitos. A diferença (coxa tratada -coxa não tratada) é igualmente significativa.

Após 28 dias de tratamento: observa-se uma diminuição significativa do volume das coxas tratadas de 2% em relação ao dia J0 em n=27 sujeitos. A diferença (coxa tratada-coxa não tratada) é igualmente significativa.

CONCLUSÃO DO ESTUDO DE EFICÁCIA

Este estudo permitiu demonstrar a eficácia adelgaçante de uma composição de acordo com a presente invenção.

As percentagens dos sujeitos que respondem são muito importantes. No final de 28 dias 95% dos sujeitos apresentam uma perda centimétrica ao nível da coxa tratada em relação ao dia J0; da mesma maneira para 90% dos sujeitos ao nível das ancas.

A partir dos 14 dias as diferenças ao nível da coxa tratada, das ancas e da cintura em relação ao dia J0 são significativas. No dia 28 estes resultados acentuam-se.

A diferença (coxa tratada-coxa não tratada) que é mais representativa da eficácia ela é também significativa a partir dos 14 dias.

Os resultados significativos da ecografia e da projecção das franjas confirmam os resultados obtidos por centimetria.

Lisboa, 22 de Setembro de 2010.

Reivindicações

1. Uso da xantoxilina para um tratamento adelgaçante.
2. Uso da xantoxilina para a prevenção ou o tratamento do excesso adiposo e da celulite.
3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por a xantoxilina ser obtida a partir de um extracto vegetal.
4. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o extracto vegetal ter origem em plantas da família das Rutáceas: *Melicope borbonica*, *Phebalium tuberculosum*, *Phebalium filifolium*, no género *Zantoxilo* com *Z. rhoifolium*, *Z. armatum*, *Z. bungeanum*, *Z. piperita*; as Euforbiáceas: *Croton nepetaefolium*, *Hippomane mancinella*, *Sapium sebiferum*, *Sebastiana schottiana*, *Euphorbia quinquecostata*, *Euphorbia fidjiana* e *Blumea balsamifera* e *Artemisia brevifolia*.
5. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o extracto vegetal ter origem na *Zanthoxylum bungeanum*.
6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 5, caracterizado por a fracção mássica de xantoxilina no dito extracto estar compreendida entre 0,1 e 30 g para 100 g de extracto seco.
7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, caracterizado por o extracto vegetal ser rico em xantoxilina, o dito extracto enriquecido conter uma fracção

mássica de xantoxilina superior a 30 g para 100 g de extracto seco.

8. Composição cosmética adelgaçante compreendendo xantoxilina e pelo menos um outro princípio activo adelgaçante em associação com um veículo cosmético adequado.

9. Composição cosmética adelgaçante de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por os outros princípios activos adelgaçantes serem escolhidos no grupo formado pela cafeína e os seus sais, a floridzina, a forskolina, a hesperidina metil calcona, o guaraná, o mate, os extractos de *Piloselle*, de *Ruscus*, de hera, de ramos de macieira e de *Coleus forskohlii* utilizados isoladamente, ou misturados.

10. Composição cosmética adelgaçante de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 9, caracterizada por a xantoxilina ser obtida a partir de um extracto vegetal.

11. Composição cosmética adelgaçante de acordo com a reivindicação 10, caracterizada por o extracto vegetal ter a sua origem em plantas da família das Rutáceas: *Melicope borbonica*, *Phebalium tuberculatum*, *Phebalium filifolium*, no género *Zantoxilo* com *Z. rhoifolium*, *Z. armatum*, *Z. bungeanum*, *Z. piperita*; as Euforbiáceas: *Croton nepetaefolium*, *Hippomane mancinella*, *Sapium sebiferum*, *Sebastiana schottiana*, *Euphorbia quinquecostata*, *Euphorbia fidjiana* e *Blumea balsamifera* e *Artemisia brevifolia*.

12. Composição cosmética adelgaçante de acordo com a reivindicação 10, caracterizada por o extracto vegetal ter origem na *Zanthoxylum bungeanum*.

13. Composição cosmética adelgaçante de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12, caracterizada por se apresentar na forma oral ou sob a forma tópica.

14. Composição cosmética adelgaçante de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por a forma tópica ser escolhida entre o grupo compreendendo um gel, um spray, um gel crème, uma pomada, um leite, uma loção.

15. Composição cosmética adelgaçante de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por a forma oral ser escolhida entre o grupo compreendendo comprimidos, cápsulas e pós para suspensões bebíveis.

16. Processo de tratamento cosmético da pele para prevenir ou reduzir o excesso adiposo e a celulite, caracterizada por consistir numa administração por via tópica sobre a zona da pele que necessita tal tratamento, ou por via oral de xantoxilina.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16 caracterizado por a forma tópica ser escolhida entre um gel, um spray, um creme, um gel creme, uma pomada, um leite, ou uma loção.

18. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por a forma oral ser escolhida entre os comprimidos, as cápsulas e os pós para suspensões bebíveis.

Lisboa, 22 de Setembro de 2010.

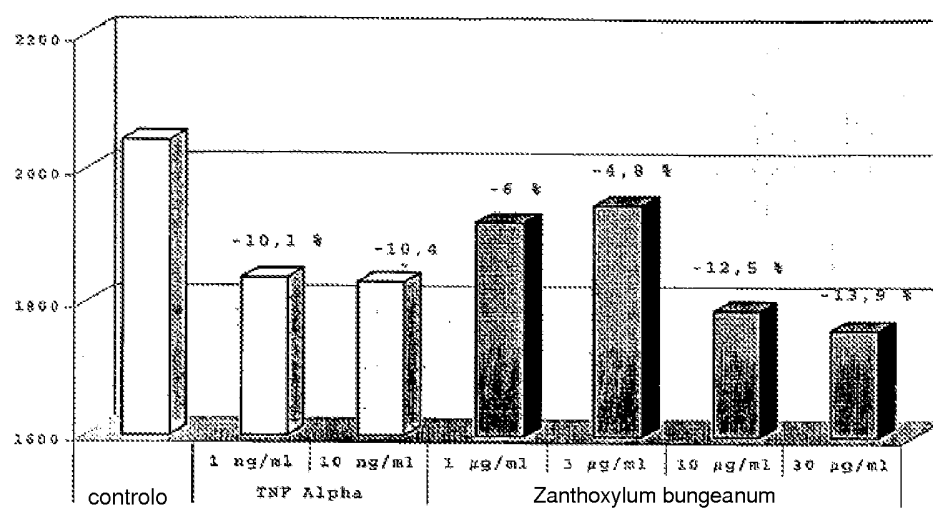


Fig. 1

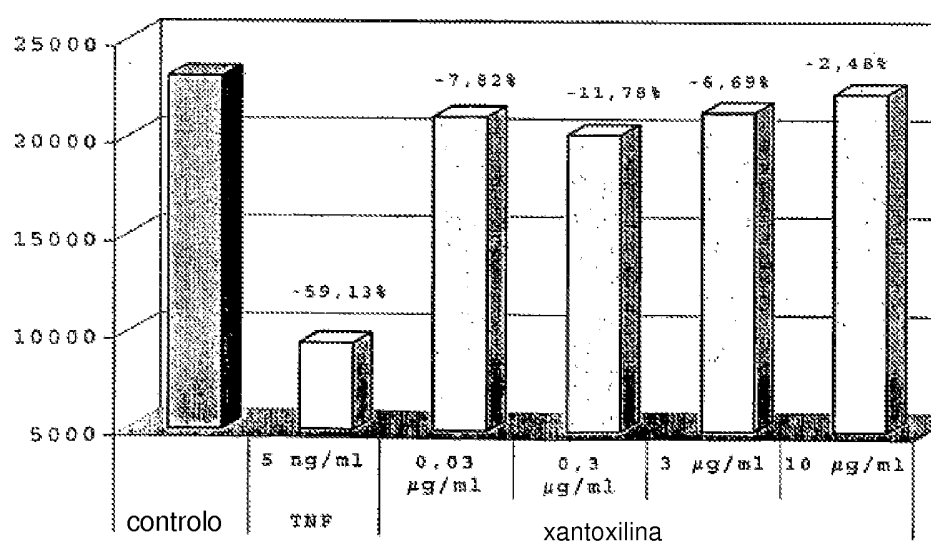


Fig. 2

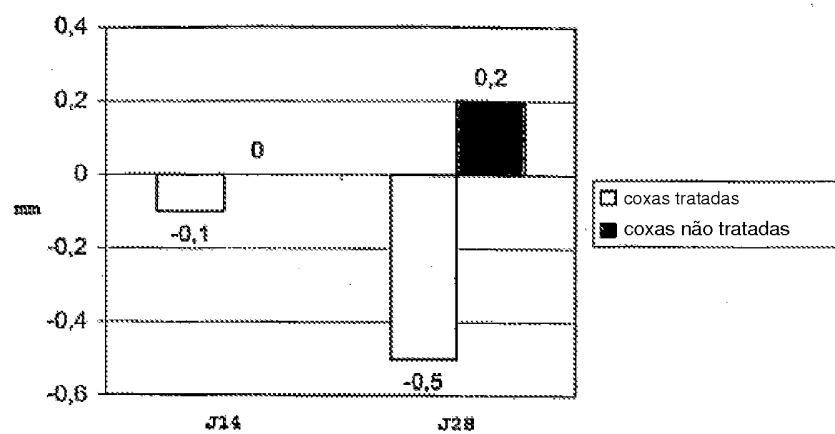


Fig.3



Fig. 4

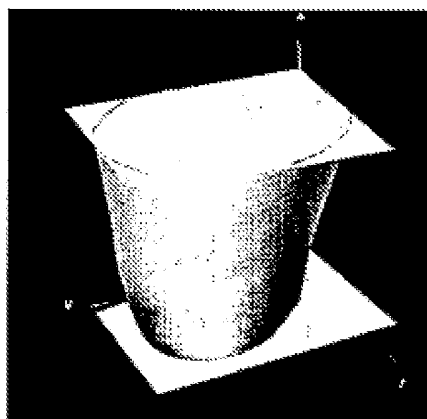


Fig. 5

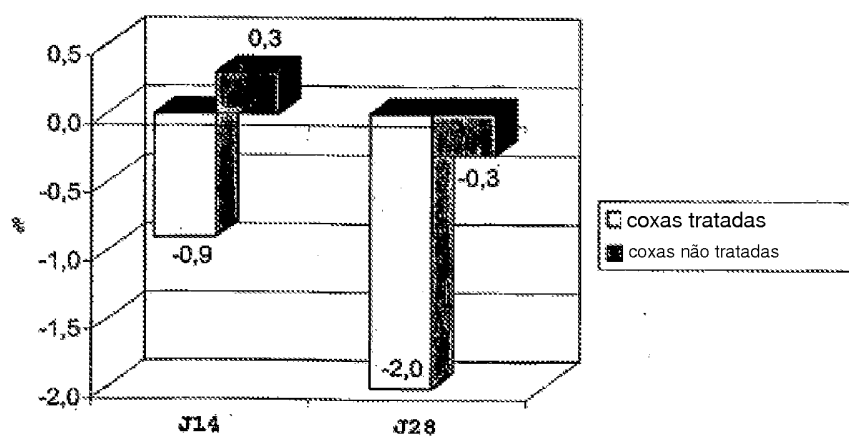


Fig. 6