

89.076

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento tem por objetivo o processo para a preparação de composições farmacêuticas ou cosméticas destinadas a oporem-se ao envelhecimento da pele, contendo ademetionina ou um dos seus sais.

O processo consiste em se incluir nas referidas composições, a ademetionina ou um dos seus sais, numa percentagem de 0,001 a 5% em peso.

=====

SANOFI

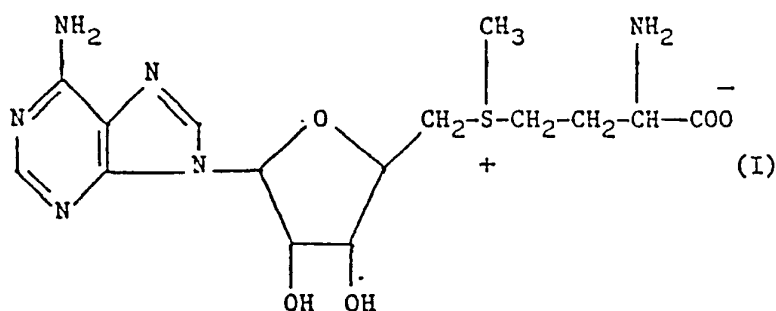
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES CONTRA O ENVELHECIMENTO DA PELE, CONTENDO ADEMETIONINA OU UM DOS SEUS SAIS"



É também referido o método para o tratamento da pele, de modo a evitar o seu envelhecimento que consiste em se utilizar a ademetionina ou um dos seus sais, em associação com um veículo cosméticamente ou farmacêuticamente aceitável.

O presente invento diz respeito à utilização da ademetionina e dos seus sais para a preparação de composições cosméticas e farmacêuticas que se opõem ao envelhecimento da pele e as composições cosméticas assim obtidas.

Ademetionina é a Denominação Comum Internacional do sal interno do hidróxido de (S)-5'-/(3-amino-3-carboxipropil)metilsulfônio/7-5'-desoxiadenosina de fórmula



igualmente chamado S-adenosil-L-metionina ou mais simplesmente SAM.

A ademetionina é uma molécula fisiológica de distribuição quase ubiquitária nos tecidos e nos líquidos do organismo onde ela intervém nos processos biológicos importantes como dador de grupos metilo em numerosas reacções de transmetilação e como precursor de compostos de enxofre fisiológicos tais como o glutatião, a cistina, a taurina, o CoA.

É sabido que as taxas de ademetio-

mina são elevadas na criança e adolescente enquanto elas diminuem no adulto e reduzem-se posteriormente na idade presenil e senil.

A ademetionina é o principio activo de medicamentos principalmente para o tratamento das osteoartropatias degenerativas onde ela desempenha um papel importante pela sua actividade antiflogistica e analgésica devido à sua intervenção no metabolismo do ácido araquidónico e das prostaglandinas sem interferir com a agregação plaquetária.

A ademetionina é igualmente indicada no tratamento dos sintomas depressivos.

Este principio activo não hem tóxico, nem mutagénico e os medicamentos que o contém não apresentam efeitos secundários perturbadores. Estes medicamentos são administrados por via intramuscular, intravenosa ou oral, assim como a possibilidade de os administrar como anti-inflamatórios tópicos nos liquidos e pomadas nos quais o principio activo está diluido nos solventes vulgares utilizados em farmacia foi prevista (US 4,057,686)

A ademetionina sob a forma de sal interno é instável e é de preferência utilizado, nas composições farmacêuticas, sob a forma de sal com ácidos inorgânicos e/ou orgânicos tal como os ácidos carboxilicos como o citrato, o tartarato, o malato ou o ascorbato (FR 2 275 220), os ácidos minerais fortes tendo um pH inferior a 2,5 (EP 73 376) e os ácidos sulfónicos orgânicos tendo um pK inferior a 2,5 (EP 72 980, BE 831,310), o sulfato p-toluenossulfonato ou o dissulfato di-p-toluenossulfonato sendo o sal preferido. Dos sais com polianiões foram igualmente propostos (EP 191 133). Para garantir a boa estabilidade das preparações à base de ademetionina, é contudo



preferível misturar o princípio activo com um estabilizante por exemplo, o manitol (EP 73 376) a lactose ou a maltose (EP 108 817).

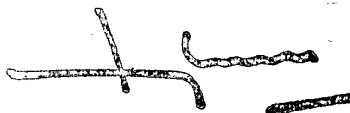
Descobriu-se agora que a ademetionina tem uma acção que se opõe ao envelhecimento da pele.

Mais particularmente, descobriu-se que ademetionina, dissolvida ou dispersa num veículo apropriado, retarda o envelhecimento da pele dando-lhe igualmente um aspecto e uma consistência agradáveis.

Deste modo, segundo um dos seus aspectos, o presente invento diz respeito à utilização da ademetionina e dos seus sais para a preparação de composições farmacêuticas ou cosméticas destinadas a oporem-se ao envelhecimento da pele.

A acção opondo-se ao envelhecimento é devido às propriedades bioquímicas de ademetionina. A trans-metilação verifica-se em moléculas biológicas, principalmente as proteínas da pele, os ácidos nucleicos e os fosfolípidos, que são biotransformados e entram nos ciclos anabólicos e catabólicos. Esta actividade ana-catabolizante ao nível das células epidérmicas favorece a sua regeneração assim como a acção nas metiltransferases, por aumento da metilação, dos fosfolípidos, torna mais fluidas as membranas celulares retardando assim o processo natural de envelhecimento da pele.

Esta acção fluidificante das membranas foi posta em evidência sobre células de epiderme humana. A microviscosidade da membrana das células epidérmicas humanas foi estudada segundo o método de Shnitzkim e col. (J. Biol. Chem. 1974, 249, 2652-2657) usando o dife-



nilhexatrieno como marcador fluorescente. A presença de ademetonina numa concentração molar de 10^{-6} a 10^{-4} diminua a viscosidade membranaria de 10 a 25%.

Segundo o presente invento, a ademetonina pode ser utilizada sob a forma de qualquer um dos sais indicados aqui em cima, de preferência o diclorohidrato, o dissulfato, o sal com 2,5 moléculas de ácido sulfúrico, o p-toluenossulfonato, o di-p-toluenosulfonato, o tri-p-toluenosulfonato, o dissulfato di-p-toluenosulfonato ou os sais com os polianíons. Entre estes últimos os sais com um sulfato de celulose tal como o 6-sulfato de celulose descrito em EP 116 251, com um sulfato de quitina tal como o 6-sulfato de quitina descrito em EP 116 251 ou com um sulfato de quitosano tal como o 6-sulfato de quitosano descrito em EP 148 057, são particularmente preferidos.

Os sais de ademetonina podem ser utilizados tal qual ou em presença de agentes estabilizantes, por exemplo o manitol, de lactose, de maltose e/ou de adjuvantes como um ácido gordo.

O manitol intervém geralmente na relação: ademetonina ou um dos seus sais/manitol de cerca 3/1.

A ademetonina e os seus sais são utilizados, para a preparação das composições farmacêuticas ou cosméticas segundo o invento, em quantidades suficientes para produzir o efeito terapêutico ou cosmético, principalmente numa concentração de 0,001 a 5% em peso, de modo desejável a uma concentração de 0,001 a 1% e de preferência de 0,05 a 0,2%.

O principio activo é misturado com excipientes farmacêuticos ou cosméticos para preparar unguentos, cremes, loções, emulsões ou soluções.

O principio activo pode igualmente ser condicionado por administração por via oral ou parenteral, segundo os processos conhecidos.

Para preparar as composições farmacêuticas de uso local, o principio activo é misturado aos excipientes geralmente empregues na tecnica farmaceutica para as composições de uso topico tal como, por exemplo as materias gordas de origem animal, os óleos vegetais, os ácidos gordos saturados ou insaturados, os alcoois, os glicois polialquilenicos, as ceras, a vaselina, os poliesteres que podem ser associados à água e a agentes gelificantes desde que sejam compatíveis. Nestas preparações, pode-se adicionar outros ingredientes compatíveis com a ademetionina e os seus sais como agentes antibacterianos ou perfumes.

A ademetionina, principalmente sob a forma de um dos seus sais, é de preferência utilizada para a preparação de composições cosméticas destinadas a oporem-se ao envelhecimento da pele, mais particularmente destinadas a:

- diminuir o envelhecimento mantendo uma fluidez óptima das membranas das células cutâneas, uma fluidez membranar elevada favorecendo as trocas intercelulares internas num metabolismo óptimo;
- melhorar o estado das peles envelhecidas prematuramente por acção de factores exógenos, segundo o processo aqui em cima.

O sal de ademetionina é utilizado

tal e qual ou sob forma de complexo de encapsulação por exemplo do tipo liposomas, fitosomas, envolvido por uma película protectora ou complexação com um sistema proteínico, para preparar cosméticos apresentando-se sob a forma de emulsões, de geles aquosos ou anidros, de sistemas bifásicos de mistura extemporânea nos quais o sal de ademetonina está sob forma sólida, produtos de maquilhagem, loções à base de álcool ou não, eventualmente em presença de um estabilizante.

Segundo um outro dos seus aspectos, o presente invento diz respeito a composições cosméticas à base de ademetonina ou de um dos seus sais. Nestas composições, a ademetonina é de preferência utilizada sob a forma de sal, de preferência de um dos seus citados aqui em cima, e eventualmente, em mistura com um agente estabilizante tal como o manitol, a lactose, a maltose ou uma ciclodextrina, o agente estabilizante preferido é o manitol.

Logo que se utilize uma mistura sal de ademetonina /estabilizante, a mistura preferida é ademetonina dissulfato di-p-toluenosulfonato/manitol numa relação 2:1 a 4:1, de preferência 3:1.

As composições cosméticas do presente invento podem igualmente conter adjuvantes tais como ácidos gordos, saturados ou insaturados, não substituídos ou substituídos com um grupo hidroxilo, contendo de 1 a 18 átomos de carbono, ou um sal alcalino dos ditos ácidos gordos.

Nestas composições, a concentração pode ser de 0,001 a 5%; a concentração desejável é de 0,001 a 1%, de preferência de 0,05 a 0,2% em peso.

A forma das composições cosméticas



cosméticas segundo o invento pode ser um creme no qual a ademetionina, um dos seus sais ou uma mistura de um destes produtos com um estabilizante está associado aos excipientes vulgarmente utilizados na cosmetologia, e compatíveis com a ademetionina e os seus sais, tal como a lanolina.

As composições cosméticas do invento podem ser igualmente apresentadas sob a forma de gel nos excipientes apropriados tais como os ésteres de celulose, os ésteres de ácidos gordos, por exemplo o miristato de isopropilo ou outros agentes gelificantes.

As composições cosméticas segundo o invento podem também tomar a forma de loção ou solução na qual a ademetionina, o seu sal ou a mistura de um destes produtos com o estabilizante está dissolvido ou microdisperso numa microemulsão.

A forma das composições farmacêuticas ou cosméticas segundo o invento pode então ser uma microdispersão de ademetionina num líquido contendo água, assim como um ou vários agentes tensioactivos. Estas dispersões apresentam os caracteres de microemulsões e tem praticamente o aspecto de soluções verdadeiras. Elas são de preferência preparadas extemporaneamente.

Estas microemulsões possuem uma boa estabilidade e podem ser conservadas durante o tempo necessário para a utilização a temperaturas compreendidas entre 0 e 60°C sem que haja sedimentação dos constituintes ou separação de fases.

Os tensioactivos da composição são escolhidos entre os agentes de superfície utilizáveis em cosmetologia. Pode-se indicar a título de exemplos não limitativos: ésteres de sorbitol e seus derivados polioxi-

etilenados, os óleos de ricino (hidrogenados ou não) polioxietilenados, os copolímeros sequenciados óxido de etileno/óxido de propileno, os álcoois gordos polioxietilenados, o laurilsulfato de sódio, o dioctilsulfosuccinato de sódio, as lecitinas de ovo ou de soja.

Logo que a ademetionina é utilizada sob a forma de sal, se se desejar manter o pH vizinho da neutralidade, pode-se adicionar à composição um agente de neutralização. O agente neutralizante eventual pode ser constituído quer por uma mistura tampão por exemplo um tampão fosfato, quer simplesmente por uma amina biocompatível tal como a mono-, a di- ou a tri-etanolamina.

Segundo um modo de realização preferido, utilizando os agentes tensioactivos cujo Equilíbrio Hidrófilo Lipófilo (EHL) está compreendido entre 10 e 17 e de preferência entre 11 e 15, numa percentagem de 7 a 40%, obtém-se microemulsões diluíveis em água em todas as proporções e qualquer, que seja o grau hidrométrico da água utilizada.

Tais diluições ficam estáveis durante vários dias, o que é de suficiente interesse tendo em conta a sua utilização.

As composições farmacêuticas ou cosméticas do presente invento são bem toleradas, elas não apresentam nenhuma fototoxicidade e a sua aplicação na pele por períodos de tempo prolongados não implica nenhum efeito sistémico. Em geral, após trinta dias de aplicação, nota-se um melhoramento do aspecto da pele e uma diminuição na formação das rugas.

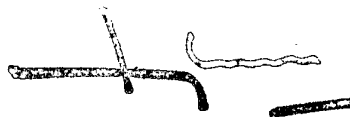
Os exemplos seguintes ilustram o

invento sem contudo o limitar. Nestes exemplos, utilizar-se-ão as seguintes abreviações:

SAM = ademetonina,
SAM-2s,2t = ademetonina dissulfato, di-p-toluenosulfato,
SAM-2s = ademetonina dissulfato.

Num cuidado de simplificação, certos constituintes das composições foram designados pela sua denominação comercial cujos significados eis aqui:

Aerosil 200	: aerosol de silica, comercializado por DEGUSSA
Solutol HS 15	: 12-hidroxiestearato de polietilenoglicol 600, comercializado por BASF
Labrafil 1944 CS	: triglicéridos de ácidos gordos insaturados polioxietilenados, comercializado por GATTEFOSSE
Acrysol	: copolímeros acilatos/metacrilatos, comercializado por SEPPIC
Finsolv TN	: benzoatos de alcoois contendo 12-15 átomos de carbono, comercializado por WITCO
Cetiol HE	: polietilenoglicol-7 gliceril coato, comercializado por HENKEL
Labrafac hidrofílo	: triglicéridos contendo 7-8 átomos de carbono polioxietilenados comercializados por GATTEFOSSE



Abil 8551 B : dimeticona copoliol, comercializado
por GOLDSCHMIDT

Carbopol 940 : carboxipolimetileno, comercializa-
do por GOLDSCHMIDT

EDTA : ácido etilenodiaminatetracético

Filtro UVA-UVB : 4-metoxycinamato de etilo-2 hexi-
lo (marca PARFOL MCX).

EXEMPLO 1

Gele à base de uma mistura de dissulfato SAM, ditosilato/
/manitol 3/1, à 1% de base SAM

SAM-2s,2t	2,88 g
Aerosil 200	7,00 g
Miristato de isopropilo a 100, 00 g	

EXEMPLO 2

Microemulsão para preparação extemporânea

SAM-2s,2t	0,1 %
Soluto1 HS 15	2,0 %
Labrafil 1944 CS	1,0 %
Água q.b.p.	100,0 %

A microemulsão é preparada misturando o conjunto dos excipientes e agitando até à obtenção de uma solução limpida.

O composto SAM-2s,2t é adicionado no momento da utilização e a microemulsão assim obtida permanece estável vários dias.

EXEMPLO 3

Microemulsão para a preparação extemporânea obtida como descrita no Exemplo 2

Sam-2s,2t	0,1 %
Solutol HS 15	4,0 %
Labrafil 1944 CS	2,0 %
Água q.b.p.	100,0 %

EXEMPLO 4

Microemulsão para preparação extemporânea obtida como descrita no Exemplo 2

Sam-2s,2t	0,1 %
Finsolv TN	5,5 %
Solutol HS 15	8,0 %
Água q.b.p.	100,0 %



EXEMPLO 5

Microemulsão para preparação extemporânea obtida como descrita no exemplo 2

SAM-2s,2t	0,1 %
Solutol HS 15	4,0 %
Labrafil 1944 CS	2,0 %
Hidroxietil celulose	0,5%
Água q.b.p.	100,0 %

EXEMPLO 6

Microemulsão para preparação extemporânea obtida como descrita no exemplo 2

SAM-2s,2t	0,1 %
Solutol HS 15	4,0 %
Labrafil 1944 CS	2,0 %
Hidroxietil celulose	1,0 %
Água q.b.p.	100,0 %

EXEMPLO 7

Microemulsão para a preparação extemporânea obtida como descrita no Exemplo 2

SAM-2s,2t	0,1 %
Solutol HS 15	4,0 %
Labrafil 1944 CS	2,0 %
Acrisol	1,0 %
Água q.b.p.	100,0 %



EXEMPLO 8

Microemulsão para preparação extemporânea obtida como descrita no exemplo 2

SAM-2s,2t	0,1 %
Solutol HS 15	4,0 %
Labrafil 1944 CS	2,0 %
Acrisol	2,0 %
Água q.b.p.	100,0 %

EXEMPLO 9

Microemulsão para preparação extemporânea obtida como descrita no exemplo 2.

SAM-2s,2t	0,10 %
Solutol HS 15	1,00 %
Labrafac Hidrófilo	0,25 %
Cetiol HE	0,20 %
Abil 8551 B	0,05 %
Propilenoglicol	12,50 %
Etanol	12,50 %
Carbopol 934	0,40 %
Trietanolamina q.b.p.	pH 6
Perfume q.b.	
Corante q.b.	
Água q.b.p.	100,0 %



EXEMPLO 10

Preparação extemporânea

A/Solvente:

Carboximetilcelulose	0,30 g
Conservantes em propileno glicol:	5,00 g
Fenoxietanol	0,5 g
4-hidroxibenzoato de metilo	0,1 g
4-hidroxibenzoato de etilo	0,1 g
4-hidroxibenzoato de propilo	0,1 g
4-hidroxibenzoato de butilo	0,1 g
Propileno glicol	4,1 g
Óleo de ricino hidrogenado etoxilado	1,00 g
Perfume	0,20 g
Água desmineralizada q.b.p.	100,00 g

B/ Pó

SAM-2s	0,01 g
Lactose q.b.p.	100,00 g

EXEMPLO 11

Creme de noite

Álcool cetílico		2,00 g
Estearina		2,50 g
Monoestearato de glicerol		5,00 g
Palmitato de isopropilo		5,00 g
Óleo vegetal		3,00 g
Óleo mineral		2,00 g
Perhidroesqualeno		2,00 g
Óleo de silicone		1,00 g
Manteiga de Karite		2,00 g
Palmitato de etilo-2 hexilo		5,00 g
Trietanolamina		5,50 g
Conservantes em butileno glicol:		5,00 g
Fenoxietanol	0,5 g	
4-hidroxibenzoato de metilo	0,1 g	
4-hidroxibenzoato de etilo	0,1 g	
4-hidroxibenzoato de propilo	0,1 g	
4-hidroxibenzoato de butilo	0,1 g	
Butileno glicol	4,1 g	
EDTA tetrasódico		0,10 g
Perfume		0,30 g
SAM-2s		0,01 g
Água q.b.p.		100,00 g

EXEMPLO 12

Creme de dia protector

Monoestearato de sorbitan etoxilado	2,60 g
Óleo de silicone	1,00 g
Álcool cetílico	2,00 g
Óleo mineral	3,00 g
Álcool de lanolina	1,00 g
Perhidroesqualeno	1,00 g
Monoestearato de sorbitan	2,40 g
Palmitato de cetilo	3,00 g
Palmitato de isopropilo	4,00 g
Filtro UVA-UVB	2,00 g
EDTA tetrasódico	0,10 g
Carbopol	0,30 g
Trietanolamina	0,30 g
Alfa-tocoferol	0,01 g
Conservantes em butileno glicol:	5,00 g
Fenoxietanol	0,5 g
4-hidroxibenzoato de metilo	0,1 g
4-hidroxibenzoato de etilo	0,1 g
4-hidroxibenzoato de propilo	0,1 g
4-hidroxibenzoato de butilo	0,1 g
Butileno glicol	4,1 g
Perfume	0,30 g
SAM-2s	0,01 g
Água desmineralizada	
q.b.p.	100,00 g

EXEMPLO 13

		Gel
Carbopol		0,20 g
Polietileno glicol		3,00 g
Alfa-tocoferol		0,01 g
Conservantes em butileno glicol:		5,00 g
Fenoxietanol	0,5 g	
4-hidroxibenzoato de metilo	0,1 g	
4-hidroxibenzoato de etilo	0,1 g	
4-hidroxibenzoato de propilo	0,1 g	
4-hidroxibenzoato de butilo	0,1 g	
Butileno glicol	4,1 g	
Perfume		0,30 g
Trietanolamina		0,25 g
SAM-2s		0,01 g
Água desmineralizada q.b.p.		100,00

EXEMPLO 14

Base fluida de maquilhagem

Esteróis de soja etoxilados	4,00 g
Esteróis de soja	0,50 g
Monoestearato de glicerol	1,00 g
Óleo vegetal	1,50 g
Palmitato de etilo-2 hexilo	4,00 g
Álcool cetílico	0,50 g
Triglicéridos cápricos/caprilicos	1,50 g
Óleo de silicone	1,00 g
Óleo mineral	1,80 g
Álcool de lanolina	0,20 g
Dipelargonato de propileno glicol	3,00 g
Lecitina	1,00 g
Conservantes em butileno glicol:	5,00 g
Fenoxietanolamina	0,5 g
4-hidroxibenzoato	
de metilo	0,1 g
4-hidroxibenzoato	
de etilo	0,1 g
4-hidroxibenzoato	
de propilo	0,1 g
4-hidroxibenzoato de	
butilo	0,1 g
Butileno glicol	4,1 g
Carbopol	0,20 g
Trietanolamina	0,20 g
EDTA tetrasódico	0,10 g
Alfa-tocoferol	0,01 g
Perfume	0,30 g
SAM-2s	0,01 g
Água desmineralizada q.b.p.	100,00 g



REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de composições farmacêuticas ou cosméticas destinadas a oporem-se ao envelhecimento da pele, caracterizado por se incluir, nas referidas composições, ademetionina ou um dos seus sais.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o sal de ademetionina ser o dissulfato-di-p-toluenossulfonato ou o dissulfato.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o sal de ademetionina ser um sal com um polianião.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o polianião ser um sulfato de celulose, um sulfato de quitina ou o quitosano-6-sulfato.

5ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por a ademetionina ou o seu sal ser misturado com um agente estabilizante tal como o manitol, a lactose ou a maltose.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por a relação ademetionina ou sal de ademetionina/manitol ser cerca de 3/1.

7ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 caracterizado por se efetuar a preparação extemporânea de composições farmacêuticas



ou cosméticas destinadas a oporem-se ao envelhecimento da pele, sob a forma de microemulsões.

8ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado por se efectuar a preparação de composições contendo de 0,001 a 5% em peso, geralmente de 0,001 a 1% em peso e de preferência de 0,05 a 0,2% em peso de ademetionina ou de um dos seus sais.

9ª. - Processo para a preparação de uma composição cosmética caracterizada por se incluir, na referida composição, ademetionina ou um dos seus sais.

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por se preparar uma composição cosmética que compreende, além disso, um agente estabilizador.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por se preparar uma composição cosmética que compreende uma mistura dissulfato-di-p-toluenossulfonato de ademetionina/manitol numa relação de cerca de 3/1.

12ª. - Processo de acordo com uma das reivindicações 9 ou 10, caracterizado por se preparar uma composição cosmética que compreende dissulfato de ademetionina.

13ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12, caracterizado por se preparar uma composição cosmética que contem ademetionina ou seu sal numa concentração de 0,001 a 5% em peso num excipiente cosmético.

14ª. - Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por se preparar uma composição cosmética que contem ademetionina ou seu sal numa concentração de 0,001 a 1% em peso, de preferência 0,05 a 0,2% em peso.

15ª. - Método de tratamento da pele, para se opor ao seu envelhecimento, caracterizado por se utilizar ademetionina ou de um dos seus sais em associação com um veículo cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitável.

16ª. - Método de tratamento da pele de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por se utilizar o dissulfato-di-p-toluenossulfonato de ademetionina ou o dissulfato de ademetionina.

17ª. - Método de tratamento da pele de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por se utilizar o sal de ademetionina com um polianião.

18ª. - Método de tratamento da pele de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por o referido polianião ser escolhido de entre um sulfato de celulose, um sulfato de quitina ou o quitosano-6-sulfato.

19ª. - Método de tratamento da pele de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 18, caracterizado por a ademetionina ou o seu sal ser misturado com um agente estabilizante tal como o manitol, a lactose ou a maltose.

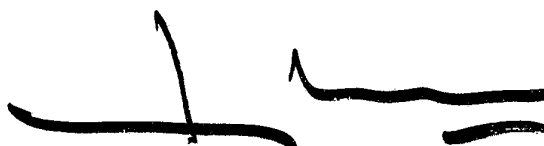
20ª. - Método de tratamento da pele de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por a relação ademetionina ou sal de ademetionina/manitol ser cerca

de 3/1.

21ª. - Método de tratamento da pele de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 20, caracterizado por se utilizar ademetionina ou um dos seus sais, em microemulsões, para preparar extemporaneamente.

22ª. - Método de tratamento da pele de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por se utilizar ademetionina ou um seu sal, numa concentração de 0,001 a 5% em peso, geralmente de 0,001 a 1% em peso e de preferência de 0,05 a 0,2% em peso.

Lisboa, 24 de Novembro de 1988



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