



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1012263-0 B1



(22) Data do Depósito: 17/08/2010

(45) Data de Concessão: 19/03/2019

(54) Título: COMPLEXO CLARIFICANTE DE PELE, USO DO REFERIDO COMPLEXO, COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O REFERIDO COMPLEXO E MÉTODO DE APLICAÇÃO DO MESMO

(51) Int.Cl.: A61K 8/34; A61K 8/36; A61K 8/92; A61Q 19/02.

(52) CPC: A61K 8/347; A61K 8/361; A61K 8/922; A61Q 19/02.

(30) Prioridade Unionista: 17/08/2009 FR 09 55693.

(73) Titular(es): NATURA COSMÉTICOS S.A..

(72) Inventor(es): PATRICIA DA LUZ MOREIRA; CINTIA ROSA FERRARI; ROSA MARIA TEIXEIRA TAGÉ BIAGGIO; ADRIANO TADEU SIQUEIRA JORGE; KELEN FABIOLA ARROTEIA.

(86) Pedido PCT: PCT BR2010000268 de 17/08/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/020167 de 24/02/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/12/2011

(57) Resumo: COMPLEXO CLARIFICANTE DE PELE, USO DO REFERIDO COMPLEXO, COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O REFERIDO COMPLEXO E MÉTODO DE APLICAÇÃO DO MESMO A presente invenção refere-se a um complexo clarificante de pele compreendendo ácido gálico e ácido linoleico. É também contanto que possa ser obtido de *Shinus sp* e o ácido linoleico possa ser obtido de óleo de flor da paixão. É também decrito o uso cosmético ou farmacêutico do complexo clarificante e uma composição cosmética e farmacêutica compreendendo de 0,25 a 10%, em peso, de referido complexo clarificante. O complexo clarificante apresenta efeito clarificante elevada sobre pele, mancha e sarda.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPLEXO CLARIFICANTE DE PELE, USO DO REFERIDO COMPLEXO, COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O REFERIDO COMPLEXO E MÉTODO DE APLICAÇÃO DO MESMO**".

5 A presente invenção refere-se a um complexo clarificante de pele preparado obtendo-se e combinando-se ácido gálico e ácido linoleico. A presente invenção também se refere a um uso cosmético ou farmacêutico do dito complexo para preparação de composições cosméticas e farmacêuticas, a composições cosméticas e farmacêuticas compreendendo o referido complexo e a um método de aplicação desta composição cosmética e farmacêutica contendo o referido complexo.

Estado da Técnica

15 A melanina é produzida por melanócitos que são células da camada basal da epiderme que estão em contato com ceratinócitos por meio de projeções citoplásticas. Estas extensões permitem que os pigmentos de melanina produzidos sejam depositados sobre os ceratinócitos.

20 A síntese de melanina é basicamente mediada pela presença de enzima - tirosinase - concentrada no aparato de Golgi de melanócitos. Este pigmento surge da polimerização de tirosina de aminoácido por meio da ação de tirosinase, que muda de um aminoácido incolor para um pigmento amarronado. A tirosina polimerizada é depositada sobre vesículas chamadas melanosomas, que se movem através das projeções citoplásticas de melanócito, e sofrem fagocitose por ceratinócitos, concentrando-se sobre a camada de queratina.

25 As várias camadas de ceratinócitos transportando a melanina fornecem os tecidos subjacentes uma defesa eficaz contra os efeitos nocivos de raios solares, especialmente raios ultravioletas.

30 A intervenção cosmética e farmacológica com esta cascata de produção de melanina é conhecida a partir do estado da técnica, com o objetivo de fornecer despigmentação local ou harmonizar a matiz da pele. Com relação a isto, há um grande interesse no uso de um ou mais componentes selecionados de compostos fenólicos de planta e moléculas de lipídeo para

tal objetivo, por exemplo, tanino e ácidos graxos.

U.S 2005/0163731 refere-se a uma composição tópica destinada a despigmentação da pele compreendendo, em um meio farmacologicamente aceitável, pelo menos um agente ativo de despigmentação em combinação com uma quantidade ativa de adapaleno agindo como um acelerador de despigmentação. Os agentes de despigmentação consistem em compostos fenólicos, extratos de planta e ácido linoleico.

KR20030007990 refere-se a uma composição cosmética contendo extrato de *Houttuynia cordata*, *Gossypium indicum*, *Alpinia speciosa*, *Schum* e *Morus alba*; que promovem efeitos de branqueamento e antienvhecimento sobre pele. Estes extratos de planta são estabilizados em um lipossoma de cristal líquido compreendendo, além de outros ingredientes, ceramida, lecitina hidrogenada, derivados de esfingolípido e ácido linoleico.

JP2005272471 descreve um conjugado de ácido gálico e éster de ácido linoleico tendo um branqueamento de pele - inibição de tirosinase – e efeito anti-inflamatório (inibição de COX-1 e COX-2).

U.S 2006/0198800 refere-se a uma composição cosmética compreendendo um agente antirrugas e complexo esfoliante natural, o agente antirruga consistindo em acetil-hexapeptídeo. Além disso, esse documento descreve o uso, na preparação das composições, de adjuvantes cosméticos, tais como, ativos clarificantes de pele, em que entre as escolhas de agentes clarificantes neste contexto podem ser encontrados ácido gálico, compostos fenólicos e diversos extratos de planta.

Finalmente, PI 9916440-0 refere-se a uma composição tópica compreendendo conjugados de ácido linoleico e/ou derivados dos mesmos, com 1% dos componentes totais sendo representados por componentes em suas formas 10-trans e 12-cis; além de um veículo dermatologicamente aceitável. Esse documento descreve um produto final destinado ao clareamento da pele humana.

Desse modo, a partir da descrição seguinte da presente invenção, pode ser concluído que não é conhecido no estado da técnica um complexo clarificante composto de ácido gálico preferivelmente obtido de extrato

de aroeira brasileira e ácido linoleico preferivelmente obtido de óleo de flor da paixão. Além disso, a composição cosmética e farmacêutica compreendendo o referido complexo, também um objeto desta invenção, apresenta eficácia realçada sobre a despigmentação da pele.

5 Objetivos da invenção

É um objetivo da presente invenção fornecer um complexo clarificante compreendendo ácido gálico e ácido linoleico.

É também um objetivo da presente invenção fornecer uma composição cosmética e farmacêutica tendo eficácia realçada sobre a despigmentação da pele, composto do complexo clarificante acima mencionado.

No entanto, é um outro objetivo da presente invenção fornecer o uso do complexo clarificante na fabricação de composições cosméticas ou farmacêuticas, além de um método de aplicação de referidas composições cosméticas e farmacêuticas à pele.

15 Breve descrição da invenção

É o objeto da invenção um complexo clarificante de pele compreendendo ácido gálico e ácido linoleico.

É também um objetivo da presente invenção:

- obter ácido gálico de aroeira brasileira
- obter ácido linoleico de óleo de flor da paixão
- um uso cosmético ou farmacêutico do complexo clarificante,
- um método de aplicação do complexo clarificante consistindo em: (i) selecionar uma área do corpo a ser despigmentada; e (ii) aplicar à referida área do corpo o complexo clarificante;
- uma composição cosmética e farmacêutica compreendendo:
 - (i) o dito complexo clarificante; e
 - (ii) um veículo fisiologicamente aceitável.
- método de aplicação de uma composição de despigmentação cosmética ou farmacêutica consistindo em: (i) selecionar uma área do corpo a ser despigmentada; e (ii) aplicar à referida área do corpo a composição de despigmentação cosmética ou farmacêutica compreendendo referido complexo clarificante.

Breve descrição das figuras

A presente invenção agora será descrita com maiores detalhes com base no exemplo mostrado nas figuras. As figuras ilustram:

5 figura 1 - é um fluxograma mostrando detalhes das etapas de uma rotina técnica preferida para obtenção de extrato de aroeira brasileira que é um objeto da presente invenção;

 figura 2 - é um fluxograma mostrando detalhes das etapas de uma rotina técnica preferida para obtenção do óleo de flor da paixão que é um objeto da presente invenção; e

10 figura 3 - é um gráfico ilustrando a análise de redução em síntese de melanina realizada pelo complexo clarificante que é um objeto da presente invenção.

 Figura 4 - é um gráfico ilustrando a análise de redução em síntese de melanina realizada pelo complexo clarificante em comparação com os
15 ativos farmacêuticos.

 Figuras 5 e 6 - são gráficos mostrando a análise de redução em concentrações de melanina realizadas pelo complexo clarificante em comparação com os componentes individuais e com ácido cójico.

Descrição detalhada da invenção

20 De acordo com uma modalidade preferida e como pode ser visto na figuras de 1 a 6, a presente invenção se refere a um complexo clarificante, o uso cosmético ou farmacêutico do complexo clarificante, uma composição cosmética e farmacêutica compreendendo certas concentrações deste complexo e, além disso, um método de aplicação deste complexo e composições cosméticas e farmacêuticas.
25

 Como definido aqui um complexo entende significar o mesmo contendo 2 ativos combinados que, embora já conhecidos como clarificadores de pele, porém uniram-se pela primeira vez com resultados realçados.

30 Tal combinação apresentou sinergismo alcançando um pó de clareamento muito elevado, otimizando o clareamento da pele, reduzindo as quantidades de ativos quando isolada. Tal complexo pode, desse modo, ser usado para clareamento da pele, branqueamento da pele, suavização de

mancha e sarda, sendo mais eficaz do que o uso destes extratos apenas.

Pode ser concluído que isto se relaciona a uma resposta mais simples do que aquelas conhecidas pela técnica anterior, havendo a necessidade de combinar não mais do que dois compostos clarificantes ou desenvolver um novo composto por meio de reações químicas.

Complexo clarificante

O complexo clarificante, objeto da presente invenção, compreende ácido gálico e ácido linoleico.

Em modalidades preferidas, o complexo clarificante compreende de 0,025 mg/ml a 5 mg/ml, mais preferivelmente de 0,025 mg/ml a 0,075 mg/ml, de ácido linoleico e de 0,025 mg/ml a 5 mg/ml de ácido gálico.

Preferivelmente, o ácido gálico é obtido de extrato de aroeira brasileira também conhecido como "aroeira" (*Schinus terebinthifolius*).

Preferivelmente, o ácido linoleico é obtido de óleo de flor da paixão (*Passiflora alata*).

Desse modo, uma modalidade preferida pode também ser um complexo clarificante compreendendo de 0,025 mg/ml a 5 mg/ml de ácido linoleico e de 0,025 mg/ml a 5 mg/ml de extrato de aroeira brasileira com base na massa total do complexo.

Ácido gálico

O ácido gálico é um composto químico já conhecido no estado da técnica como um clarificador de pele.

Preferivelmente, ele é obtido de aroeira brasileira ou "aroeira". Pode também ser obtido a partir de outras fontes.

Em uma modalidade preferida, o extrato de *Schinus terebinthifolius* é obtido por meio de uma rotina de extração aquosa, sob pressão de vapor.

Como pode ser visto no fluxograma mostrado na figura 1, as primeiras folhas frescas de aroeira brasileira ("aroeira") são selecionadas e moídas com água. Em seguida uma extração aquosa de 7 vezes (esta relação consiste em 1 parte de planta para 7 partes de solvente de extração (água) sob pressão de vapor a 85°C a 110°C e 1,60 – 2,4 Kgf/cm²) é realizada.

A solução de extração resultante é em seguida filtrada através de um filtro prensa usando um elemento de filtragem de lona crua, por exemplo, em uma temperatura entre 85°C e 95°C, desse modo, obtendo um filtrado e um sobrenadante.

5 O extrato aquoso é concentrado a vácuo para a quantidade de água ser reduzida em 3 volumes. Subsequente a esta etapa de concentração, a refinação/precipitação com álcool (etanol) ocorre em uma relação de 1:3, seguida por resfriamento para uma temperatura filtrada na faixa de 0°C a 10°C e evaporação de álcool (etanol).

10 Finalmente, o filtrado é secado em um secador de *spray*, por exemplo, resultando em um extrato refinado de folhas de *Schinus terebinthifolius*.

O extrato refinado é caracterizado em um ensaio de dosagem de ácido gálico quantitativa por HPLC e uma análise centesimal mostra a composição fornecida na tabela 1 abaixo, em comparação com o extrato cru.

Ensaio	Unidade	extrato cru (BA018)	extrato refinado (BA021)
teores de ácido gálico	%	13,24	16,16
glicerídeos totais	%	15,76	14,32
taninos totais	%	50,54	50,41
extrato etéreo	%	0,13	0,08
proteína crua	%	3,86	4,18
substância mineral	%		

Como pode ser visto na tabela 1 acima, o extrato refinado apresenta teores mais elevados (%) em taninos totais, o biomarcador para tal extrato sendo ácido gálico, o principal responsável pela atividade de despigmentação do extrato de aroeira brasileira quando comparado ao extrato cru. Portanto, o processo descrito na presente invenção fornece uma produção ideal referente à quantidade de ácido gálico presente na "aroeira", levando ao efeito clarificante descrito aqui abaixo.

Ácido linoleico

O ácido linoleico é também conhecido em clareamento de pele.

25 O ácido linoleico presente neste complexo clarificante pode ser

em sua forma livre ou conjugada, preferivelmente usado em sua forma livre.

Quanto ao ácido linoleico, este é obtido de óleos vegetais, preferivelmente de óleo de flor da paixão, mais preferivelmente por meio de uma rotina composta de hidrólise enzimática e destilação molecular como mostrado na figura 2.

Primeiro, o óleo vegetal (triglicerídeos e outros) sofre uma reação enzimática em uma temperatura de 50°C a 60°C para produzir ácidos graxos. Além disso, uma primeira etapa de destilação molecular ocorre em uma temperatura de cerca de 120°C sob um vácuo de 0,13 mBar. O resíduo e um primeiro destilado são separados. Este primeiro destilado sofre uma segunda etapa de destilação molecular em uma temperatura de cerca de 160°C e um vácuo de 0,002 mBar, desse modo obtendo um segundo resíduo e o destilado final em produção em volume de 61% e taxa de conversão de ácidos graxos livres de 100%.

As enzimas usadas neste processo são selecionadas:

- Lipozima TL 1001;
- CALB; e
- CALA.

As misturas de enzima úteis observam uma relação variando entre 1:1 e 9:1 de Lipozima TL 100L x CALB ou CALA.

A mistura com enzimas Lipozima TL 1001 : CALA (1 :1) mostrou os melhores resultados, com uma conversão de 95,9%, que pode ser explicada por uma especificidade de 1,3 para a enzima Lipozima TL 1001 juntamente com o melhor desempenho em hidrólise por enzima CALA, e a não especificidade da mesma (hidrólise na posição 2 da cadeia de triglicerídeo).

Desse modo, pode ser concluído que o objetivo da invenção é a combinação daqueles dois ativos inesperadamente potencializando o clareamento da pele e até agora desconhecidos.

Componente Opcional

Ainda, o presente complexo clarificante opcionalmente contém ácido ascórbico e/ou derivados dos mesmos, em uma relação de 0,025 mg/ml para 15 mg/ml para formulações concentradas de soro na forma de

gel. Esta modalidade pode apresentar também eficácia realçada.

Preferivelmente, o processo para estabilização de ácido ascórbico é usado nesta invenção, como descrito em PI 9704418-0 e PI 9704728-7 designados ao mesmo requerente da presente aplicação.

5 A ação da mistura de acordo com a presente invenção

O mecanismo de ação deste complexo clarificante é com base em dois princípios principais: 1) inibição de tirosinase e 2) degradação de tirosinase.

1) Inibição de tirosinase

10 Os taninos hidrolisáveis (ácido gálico) presentes em altas quantidades no extrato de *Schinus terenbinthifolius* apresentam a atividade de tirosinase através da propriedade quelante de cobre dos mesmos, um cofator essencial para esta atividade de enzima, desse modo prevenindo-os de agir sobre a melanina.

15 2) Degradação de tirosinase no meio

O ácido linoleico age sobre a tirosinase presente no meio, acelerando o processo de sua degradação. Desse modo, uma quantidade menor de enzima está disponível para a formação de melanina por melanócitos.

20 As figuras 3 e 4 ilustram os resultados de um teste para avaliar a atividade do complexo clarificante de ácido linoleico e extrato de *Schinus terenbinthifolius* de acordo com esta invenção.

A metodologia de ensaio para o teste durou cinco dias em que, inicialmente, os melanócitos linha B16 foram semeados em 12 recipientes bem condicionados, em uma taxa de 75.000 células/placa.

25 Nos três dias seguintes, 10 mg (11 µl para ácido linoleico) de componente em uma mistura foram diluídos em 100µl de DMSO (dimetilsulfóxido) e, em seguida, 9,9 ml de DMEM (meio de cultura) livre de soro foram adicionados para finalmente obter 1 mg/ml de solução de matéria prima.

30 Sequencialmente, estas soluções foram incubadas a 37°C para ajudar na solubilização das amostras. 10% de soro fetal bovino (BFS) foram adicionados à diluição final.

A tabela 2 abaixo mostra a informação sobre a composição das misturas usadas sob os testes objetos.

Tabela 2

Mistura	Ácido gálico	Ácido linoléico	Total de Ativo	Composição da mistura
1	0,05 mg/ml	0,05 mg/ml	0,1 mg/ml	200 μ L de solução de matéria prima de Ácido gálico + 200 μ L de solução de matéria prima de Ácido linoléico + 8 μ L de α -MSH a 500 μ M + 3.592 ml de meio de BFS a 10%
2	0,025 mg/ml	0,075 mg/ml	0,1 mg/ml	100 μ L de solução de matéria prima de Ácido gálico + 300 μ L de solução de matéria prima de Ácido linoléico + 8 μ L de α -MSH a 500 μ M + 3.592 ml de meio de BFS a 10%
3	0,075 mg/ml	0,025 mg/ml	0,1 mg/ml	300 μ L de solução de matéria prima de Ácido gálico + 100 μ L de solução de matéria prima de Ácido linoléico + 8 μ L de α -MSH a 500 μ M + 3.592 ml de meio de BFS a 10%

- Deve ser realçado que α -MSH consiste em hormônio de estimulação de melanócito agindo sobre a produção e a liberação de melanina.

A tabela 3 abaixo mostra a concentração e composição das soluções contendo os ativos apenas. Os ativos são: ácido gálico e ácido linoleico.

Tabela 3

Concentração	Composição
<u>0,075 mg/ml</u>	<u>300 μl de solução de matéria prima + 8 μl de α-MSH a 500 μM + 3.692 ml de meio de BFS a 10%</u>
<u>0,05 mg/ml</u>	<u>200 μl de solução de matéria prima + 8 μl de α-MSH a 500 μM + 3.792 ml de meio de BFS a 10%</u>
<u>0,025 mg/ml</u>	<u>100 μl de solução de matéria prima + 8 μl de α-MSH a 500 μM + 3.892 ml de meio de BFS a 10%</u>

No dia cinco do teste as células foram divididas em duas etapas de caracterização:

- A avaliação de melanina em que as células foram primeiro "lavadas" com PBS e em seguida a camada celular foi dissolvida em 500 µl de NaOH a 3N e a suspensão homogenizada por pipetagem. Duas porções de 200 µl de suspensão foram semeadas para leitura óptica a 400 nm.

A tabela 4 mostra os resultados de medição da quantidade de melanina detectada após o tratamento das células com soluções tanto de ácido linoleico quanto de ácido gálico apenas e a tabela 5 mostra os resultados de medição da quantidade de melanina detectada após o tratamento das células com as misturas 1, 2 e 3 apresentadas na tabela 2 acima.

Tabela 4

Tratamento	Ácido linoleico		Aroeira brasileira	
	% de controle	Desvio padrão	% de controle	Desvio padrão
DMSO de controle	100,0%	2,8%	100,0%	2,8%
0,025 mg/ml	91,9%	0,9%	92,5%	2,2%
0,05 mg/ml	84,1%	2,7%	89,2%	1,5%
0,075 mg/ml	81,0%	2,1%	83,4%	2,2%

Tabela 5

	% de controle	Desvio padrão
Mistura 1	70,1%	4,0%
Mistura 2	61,8%	1,2%
Mistura 3	73,9%	2,7%

- Como ilustrado no gráfico na figura 3, as três misturas (1, 2 e 3) apresentaram capacidade de redução realçada de síntese de melanina em comparação com os resultados obtidos com o tratamento com soluções de cada ativo sozinho.

Desse modo, conclui-se que a avaliação do efeito branqueador por síntese de melanina mostrou um resultado muito interessante para a mistura 2 como identificado na tabela 2, especialmente fornecendo um resultado de 38,2% de redução na quantidade de melanina em comparação com o ensaio de controle.

A mistura 2 contém 0,025 mg/ml de ácido gálico e 0,075 mg/ml de ácido linoleico.

O efeito sinérgico das misturas 1, 2 e 3 é evidenciado a partir da tabela 8 abaixo. As três misturas resultam em uma inibição adicional quando o efeito obtido é comprado com o efeito esperado.

Tabela 6

	Ácido linoleico sozinho	Ácido gálico sozinho	Efeito esperado a efeito ativo	Efeito sinérgico obtido	Inibição adicional
Mistura 1	15,9%	10,8%	26,7%	29,9%	3,2%
Mistura 2	19%	7,5%	26,5%	38,2%	11,7%
Mistura 3	8,1%	16,6%	24,7%	26,1%	1,4%

Os testes acima claramente mostram o efeito sinérgico inesperado obtido com a combinação entre ácido gálico e ácido linoleico, que apresenta excelente resultado em clareamento de pele.

A mistura 2 tendo 0,025 mg/ml de ácido gálico e 0,075 mg/ml de ácido linoleico, equivalendo a 0,01 mg/ml de ativos, apresentou melhor eficácia do que Arbutin (um composto na indústria farmacêutica para o princípio de clareamento), quando testada na mesma concentração. Este resultado é mostrado na figura 4. Além disso, a mistura 2 apresentou melhor eficácia do que os ativos disponíveis no comércio usados a 0,01 mg/ml. É importante realçar que a hidroquinona na mesma concentração causou significativa morte celular, mostrando que a mistura 2 é menos citotóxica do que o ativo farmacêutico usado mais comum para efeito clarificante.

Tabela 7

	% de controle	Desvio padrão
Controle sem MSH	46,5	4
Controle	100	4
Mistura 2	59,1	1,7
Arbutin	82,5	1,8
Achromaxyl (ISP)	108,2	0,6
Actiwhite (Cognis)	129,6	2,4
Whitonil (Silab)	112,1	3,2

Em outras amostras de exemplo contendo um extrato de aroeira

brasileira (A), ácido linoleico (B) e uma mistura dos ingredientes ativos ácido linoleico e ácido gálico (A +B), respectivamente, foram comparados com um controle e com ácido cójico até a redução da quantidade de melanina ser relacionada. Cada amostra foi aplicada a um meio de cultura corresponden-

5 do à epiderme e as concentrações de melanina foram medidas após 6 dias de tratamento. Os resultados são mostrados nas figuras 5 e 6 e Tabela 8.

Tabela 8 – Porcentagem de redução de melanina extraída da epiderme após um tratamento de 6 dias

	Média (µg/mL)	Média (%)	Redução (%)
Controle	26,52564103	100	0
Ácido cójico 250 µM	20,94871795	78,97535041	21,02464959
A – 25 µg/ml	22,29487179	84,05026583	15,94973417
B – 75 µg/ml	21,3974359	80,66698888	19,33301112
A+B, 25 + 75 µg/ml	20,37179487	76,80038666	23,19961334

As reduções em melanina foram comparáveis ao controle (250

10 µM de ácido cójico), a mistura A+B mostrando redução maior do que o referido controle. Como mostrado na tabela 8, a redução obtida com ácido cójico foi de cerca de 21,02%, a redução para a amostra A foi de 15,9%, para a amostra B foi de 19,3% ao mesmo tempo em que a mistura complexa A+B obteve uma redução de 23,19%.

15 Teste de Segurança *in vitro*:

O ensaio de citotoxicidade permite determinar a concentração citotóxica de um ativo, quando as células 3T3 são incubadas com estes durante 24 horas. A toxicidade é determinada como uma função de viabilidade celular, monitorada por incubação de células 3T3 com Neutral Red, e tintura

20 essencial incorporada por células vivas 24 horas após o contato com o ativo. Tal avaliação usa metodologias estabelecidas pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH), Estados Unidos da América, reconhecido internacionalmente (Guia NIH, 2001). O teste de fototoxicidade é baseado em uma comparação da toxicidade de um ativo na presença e ausência de uma dose não citotóxi-

25 ca de radiação UVA. A fototoxicidade é medida por captura de vermelho neutro por aquelas células sobreviventes à incubação com o ativo, de acordo com um protocolo já estabelecido e padronizado por COLIPA e OECD (ZE-

BET/ECVAM/COLIPA, 1998; OECD, 2004). A fototoxicidade/fotoirritação é definida como a resposta tóxica causada após uma primeira exposição da pele a certos produtos/ativos e a exposição subsequente à luz solar ou induzida por uma irritação da pele após administração sistêmica de um ativo/produto.

A tabela 9 seguinte mostra os resultados de testes de citotoxicidade e fototoxicidade realizados com extrato de *Schinus terenbinthifolius* e ácido linoleico.

Tabela 9

	Citotoxicidade	Fototoxicidade
Ácido gálico de extrato de <i>Schinus terenbinthifolius</i>	Não citotóxico	Não fototóxico
Ácido linoleico de óleo de flor da paixão	Não citotóxico	Não fototóxico

10 Uso cosmético ou farmacêutico do complexo clarificante

O uso cosmético ou farmacêutico do complexo clarificante já detalhado acima é destinado à fabricação de composições cosméticas e farmacêuticas que são indicadas para branquear ou harmonizar o tom de material queratínico tal como, por exemplo, a pele.

15 Composição cosmética ou farmacêutica

A composição cosmética ou farmacêutica da presente invenção compreende:

(i) de 0,25% a 10%, em peso, do complexo clarificante da presente invenção; e

20 (ii) um veículo fisiologicamente aceitável;

Todas as quantidades baseiam-se na massa total da composição.

Preferivelmente, tal composição compreende de 0,25 % a 10% de um complexo clarificante composto de ácido gálico e ácido linoleico. Mais preferivelmente é 1 parte de ácido gálico a 2 partes de ácido linoleico em um veículo fisiologicamente aceitável.

Opcionalmente o complexo clarificante contido nesta composição pode compreender de 0,025 a 15 mg/ml de ácido ascórbico e/ou deriva-

dos dos mesmos.

Os principais exemplos de formas galênicas de produtos que podem ser preparados do complexo clarificante aqui ou de composições cosméticas e farmacêuticas compreendendo referido complexo clarificante

5 são:

a) Emulsão de fluido ou semissólido, tais como, por exemplo;

- ❖ Leite de hidratação corporal;
- ❖ Leite de hidratação facial;
- ❖ Loção de hidratação corporal;
- 10 ❖ Loção de hidratação facial;
- ❖ Protetores ou bloqueadores solares para adulto e uso pediátrico, destinado ao uso concomitante com esportes ou não;
- ❖ Produtos hidratantes corporais ou faciais;
- ❖ Produtos anti-idade corporais ou faciais;
- 15 ❖ Produtos adstringentes corporais ou faciais;
- ❖ Produtos de clarificantes, uniformizantes e de bronzeamento faciais ou corporais;
- ❖ Repelentes e inseto;
- ❖ Produtos hidratantes clarificantes da pele corporais e fa-
- 20 ciais;
- ❖ Produtos anticelulite;
- ❖ Produtos para pele sensível;
- ❖ Desodorantes para antiperspirantes (tendo uma ação clarificante ou uniformizante sobre a tonalidade da pele)

25 b) Géis, tais como, por exemplo:

- ❖ Preparações farmacêuticas para aplicação tópica;
- ❖ Preparações cosméticas corporais ou faciais para o uso pediátrico;
- ❖ Produtos antiacne;
- 30 ❖ Produtos anti-idade;
- ❖ Produtos anticelulite;
- ❖ Produtos para pele sensível;

- ❖ Produtos esfoliantes;
- ❖ Produtos clarificantes e/ou uniformizantes da pele facial ou corporal;
- c) Produtos de limpeza corporal, tais como, por exemplo:
 - ❖ Limpadores de sabão líquidos ou em barra;
 - ❖ Produtos esfoliantes;
- d) Suspensões, tais como, por exemplo:
 - ❖ Unguentos;
 - ❖ Preparações cosméticas para uso local, específicas para a região periocular, contorno do lábio, lábios, antimanchas, círculos antiescuro, e similares;
 - ❖ Linimentos;
- e) Pós, tais como, por exemplo:
 - ❖ Pós faciais;
 - ❖ Pós corporais;
 - ❖ Maquiagens;
- f) Outros exemplos:
 - ❖ *Toners*.

No que diz respeito ao veículo fisiologicamente aceitável, isto consiste em uma base cosmética ou farmacêutica usual de acordo com o uso destinado da composição a ser preparada. Tal veículo é composto de compostos e adjuvantes fisiologicamente inertes usuais.

O seguinte é uma ilustração, mas não lista limitada de alguns exemplos de adjuvantes e constituintes inertes compatíveis com as propriedades de composição descritas aqui e que podem ser adicionalmente empregadas na composição cosmética e/ou farmacêutica presente destinada à despigmentação de material queratínico:

- Água: A água é a base para várias modalidades preferidas da composição cosmética da presente invenção, servindo como um veículo para o resto dos componentes. As composições da presente invenção compreendem água preferivelmente desmineralizada ou destilada em uma porcentagem adequada (q.s.p.) a 100% de fórmula com base no peso total da pre-

sente composição. Obviamente, outros veículos cosmeticamente aceitáveis podem ser usados na presente invenção.

5 - Agentes antioxidantes: BHT, BHA, tocoferol e/ou derivados dos mesmos, catequinas, taninos e/ou derivados dos mesmos, compostos fenólicos, e similares;

 - Agentes conservantes: parabenos de metila, parabenos de propila, derivados de isotiazolinona, fenoxietanol;

 - Agentes formadores de película: goma ágar, goma de carragena, alginatos, goma arábica, gelatina;

10 - Agentes quelantes: EDTA, ácido cítrico, ácido etidrônico.

 - Agentes de formação de rede microcristalinos de suporte: dextranas, metil-acrilatos, PHB, PHA;

15 - Agentes poliméricos e/ou agentes copoliméricos: copolímeros de silicone, siloxano e/ou polímeros de silicone modificados, copolímeros de acrilato;

 - Agentes de desnaturação: benzoato de denatônio;

 - Agentes de volume: ceras vegetais, hidrocarbonetos minerais, parafina, cera de abelha, parafina branco, espermacete, manteiga de cacau, manteiga de shea, cera de cana de açúcar;

20 - Emolientes: parafina líquida, óleo de palma, manteiga de Theobroma grandiflorum, lecitina, aminoácidos de leite, proteína de trigo, proteínas vegetais, óleos vegetais, fosfolipídeos, ceramidas, ceramida de flor da paixão, esfingolipídeos, lanolina, óleo de amêndoa, carbonato de dicaprila, elastômeros de silicone, ciclometicona;

25 - Agentes umectantes e/ou agentes hidratantes: glicerina, propileno glicol, ácido hialurônico, ureia, PCA;

 - Agentes condicionadores: sais de amônio quaternário, siloxanos, siloxanos;

30 - Outros ativos cosméticos, tais como, por exemplo, extratos vegetais, polissacarídeos, servindo para o propósito de tratamento de envelhecimento da pele; e

 - Agentes de proteção contra glicerina de radiação UV (filtros so-

lares): metoxicinamato de octila, benzofenonas, etc.

O complexo clarificante da presente invenção, incorporado em composições cosméticas e farmacêuticas bem como referida composição mostra uma ampla faixa de vantagens e características que são desejadas em um produto de pele cosmético ou farmacêutico desejado, algumas das quais são descritas aqui abaixo:

1. É estável durante um em pelo menos dois períodos do ano;
2. Mostra textura adequada durante a aplicação, é não pegajoso e não oleoso;
3. Espalha facilmente;
4. Não faz a pele ficar oleosa após ele ser aplicado;
5. Não mostra comedogenicidade;
6. Não mostra fototoxicidade e citotoxicidade;
7. Não mostra alergenicidade;
8. Não causa reações ou danos adversas cutâneas ou oculares de qualquer espécie de, sob condições regulares de uso ou sob sudorese forçada;
9. Tem excelente homogeneidade e estabilidade;
10. Visto que não causa irritação à pele, é mais confortável e seu uso é permitido em uma base diária ou até mais do que uma vez por dia;
11. É adequadamente quimicamente estável;
12. O complexo clarificante não é desagradavelmente colorido ou perfumado para não mudar as características organolépticas da presente composição;
13. O complexo clarificante apresenta um efeito clarificante elevado, sendo eficaz ao clareamento da pele, branqueamento da pele, suavização de mancha e sarda e até eliminação de manchas e manchas e sardas.

Exemplo de uma composição cosmética e farmacêutica compreendendo o presente complexo clarificante

Exemplo 1 - Emulsão

Componente, % de aplicação

ÁGUA DESMINERALIZADA 96,4480

	BHT 0,5000
	EDTA DE DISSÓDIO 0,1000
	BENZOATO DE SÓDIO 0,1000
	EXTRATO DE AROEIRA BRASILEIRA 0,2500
5	EXTRATO DE CACAU SECO 0,00 0
	EXTRATO DE CHÁ VERDE REFINADO SECADO 0,0010
	HOMOPOLÍMERO DE ÁCIDO ACRÍLICO DE SÓDIO 0,1500
	GOMA XANTAN C1911 B 1,5000
	ÁCIDO LINOLEICO DE ÓLEO DE FLOR DA PAIXÃO 0,7500
10	ACETATO DE TOCOFERILA (VITAMINA)

Exemplo 2 - Emulsão

	Componente, % de aplicação
	ÁGUA DESMINERALIZADA q.s. 100
	ÁCIDO LINOLEICO DE ÓLEO DE FLOR DA PAIXÃO 0,2 – 3,0%
15	PROPILENO GLICOL 10,0 – 30,0%
	GOMA XANTAN C1911 B 0,3 – 3,5%
	HIDRÓXIDO DE SÓDIO 0,01 – 0,3%
	BENZOATO DE SÓDIO 0,1 – 0,5%
	EXTRATO DE AROEIRA BRASILEIRA 0,05 – 0,6
20	HOMOPOLÍMERO DE ÁCIDO ACRÍLICO DE SÓDIO – 0,02 –
	0,4
	GLUTATIONA 0,03 – 0,35%
	ÁCIDO ETIDRÔNICO 0,02 – 0,42%

Exemplo 3 - desodorante

25	Componente, % de aplicação
	ÁGUA DESMINERALIZADA 54,17
	EDTA DE DISSÓDIO 0,1000
	PPG- 5 ÉTER ESTEARÍLICO 1,0000
	CICLOMETICONA D5/D6 VS7158 2,5000
30	SESQUICLOROIDRATO DE ALUMÍNIO 40,0000
	BUTILCARBAMATO DE IODOPROPINILA 0,1800
	HIDANTOÍNA DE DMDM - IPBC 0,05

ÁCIDO LINOLEICO DE ÓLEO DE FLOR DA PAIXÃO 0,7500

EXTRATO DE AROEIRA BRASILEIRA 0,2500

Método de aplicação do complexo clarificante ou composição cosmética e farmacêutica compreendendo um complexo clarificante

5 O método de aplicação do complexo clarificante consiste essencialmente em selecionar uma área do corpo a ser despigmentada e aplicar o complexo clarificante compreendendo ácido gálico e ácido linoleico à referida área do corpo.

10 A mistura aplicada como tal ou como uma composição pode também compreender de 0,05 a 15 mg/ml de ácido ascórbico ou derivados do mesmo.

15 Tendo-se descrito um exemplo de uma modalidade preferida, deve ser entendido que o escopo da presente invenção abrange possíveis variações, apenas limitadas pelas reivindicações anexadas abaixo, possíveis equivalentes incluídos neste.

REIVINDICAÇÕES

1. Complexo clarificante de pele, caracterizado pelo fato de compreender:

5 (i) ácido gálico presente em uma concentração variando de 0,025 mg/ml a 5 mg/ml; e

(ii) ácido linoleico presente em uma concentração variando de 0,025mg/ml a 0,075 mg/ml.

2. Complexo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ácido gálico é obtido de extrato de *Schinus*
10 *terenbinthifolius*.

3. Complexo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que ele compreende de 0,025 mg/ml a 5 mg/ml extrato de *Schinus terenbinthifolius*.

4. Complexo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2
15 ou 3, caracterizado pelo fato de que o extrato de *Schinus terenbinthifolius* pode ser obtido por um processo compreendendo as etapas de:

(i) seleção das folhas de aroeira secas "aroeira";

(ii) moagem das folhas com água;

(iii) promoção da extração aquosa sob pressão de vapor;

20 (iv) filtração da mistura de iii) obtendo um filtrado e sobrenadante;

(v) concentração do filtrado de iv);

(vi) promoção do refinamento com álcool;

(vii) resfriamento do produto de vi);

25 (viii) Evaporação do álcool;

(ix) Secagem.

5. Complexo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o ácido linoleico é obtido de óleo de flor da paixão.

30 6. Complexo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o ácido linoleico é obtido pelo processo compreendendo as etapas de:

(i) fornecimento do óleo de flor da paixão;
(ii) submissão do óleo de flor da paixão a uma reação enzimática em uma temperatura de 50°C a 60°C;

(iii) submissão do produto obtido em (ii) a uma primeira
5 destilação molecular em uma temperatura de 120°C a vácuo de 0,13 mBar;

(iv) submissão do destilado obtido em (iii) a uma segunda destilação molecular em uma temperatura de 160°C a vácuo de 0,002 mBar para obter um destilado final contendo ácido linoleico.

7. Complexo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
10 a 6, caracterizado pelo fato de que ele compreende de 0,05 mg/ml a 15 mg/ml de ácido ascórbico e/ou derivados do mesmo.

8. Composição cosmética ou farmacêutica caracterizada pelo fato de que ela compreende um complexo clarificante como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e um veículo fisiologicamente
15 aceitável.

9. Uso cosmético ou farmacêutico do complexo clarificante como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que ele é destinado à fabricação de composições cosméticas e farmacêuticas para o tratamento de clareamento de pele, branqueamento de
20 pele, suavização e eliminação de mancha e sarda.

10. Método cosmético não terapêutico de aplicação de um complexo clarificante como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que ele consiste em:

(i) selecionar uma área do corpo a ser despigmentada; e
25 (ii) aplicar o referido complexo clarificante à área do corpo.

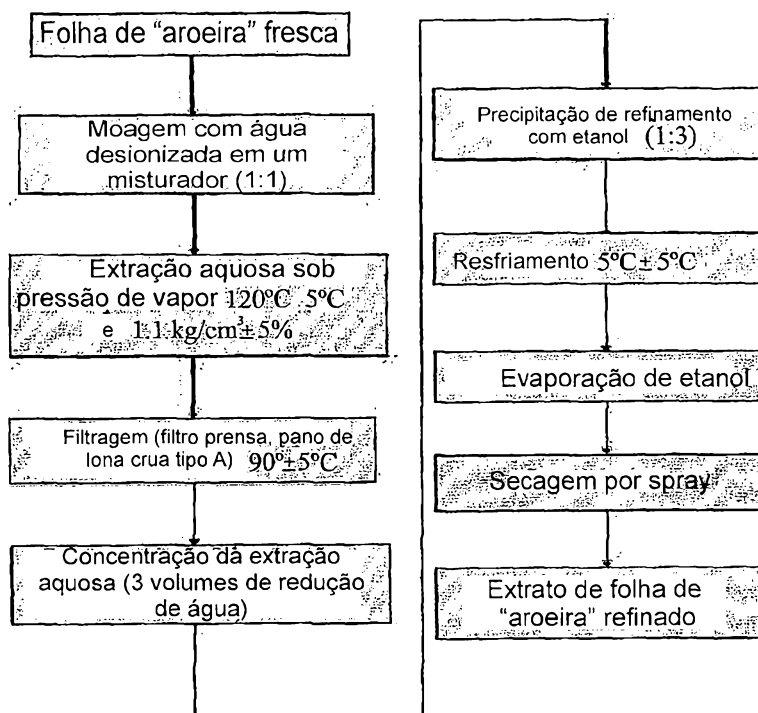


FIG. 1

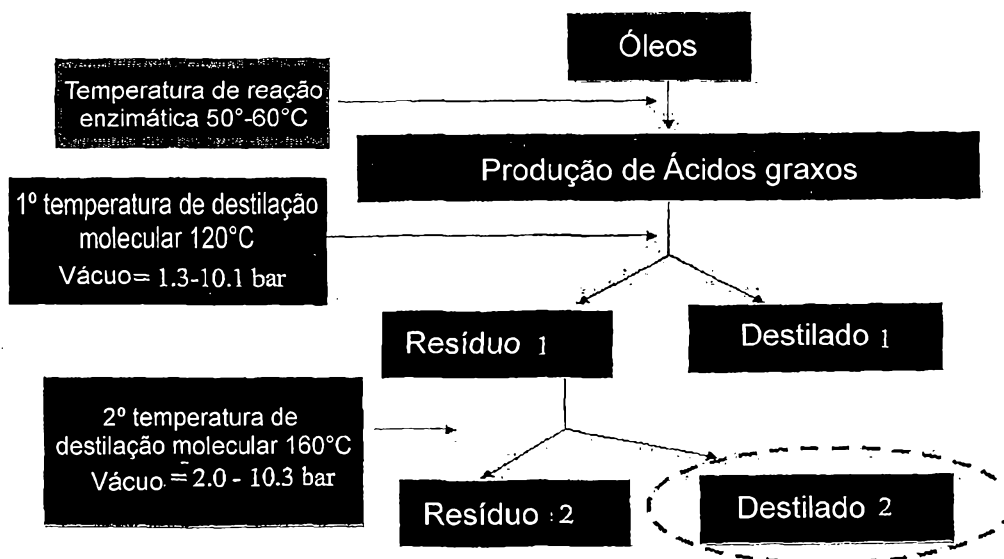


FIG. 2

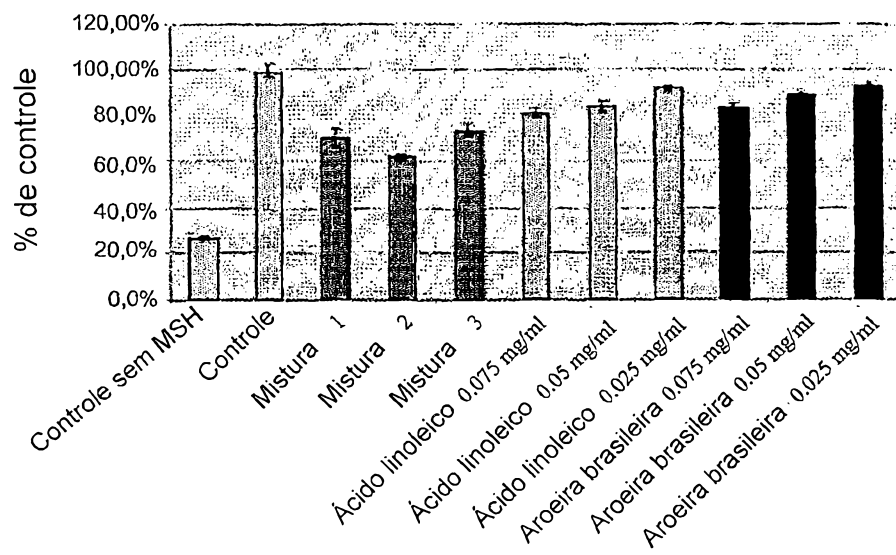


FIG. 3

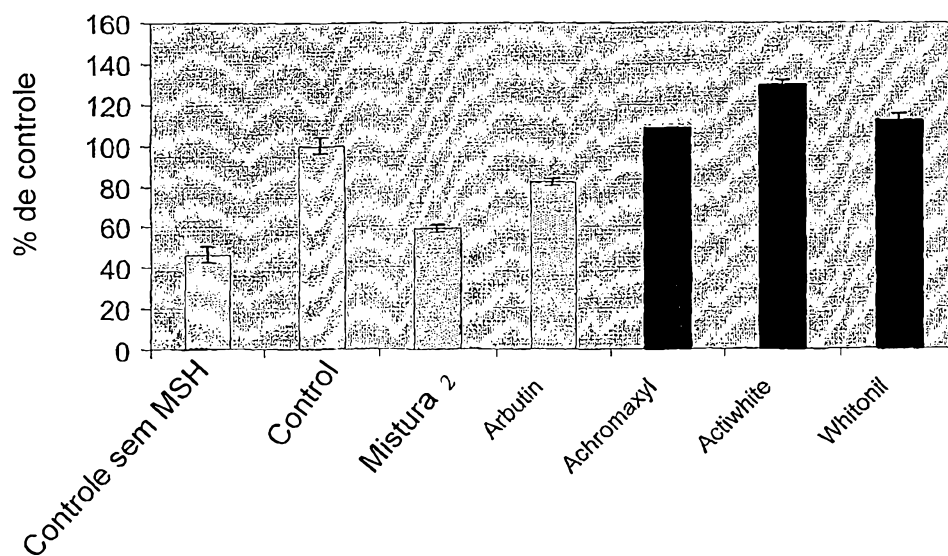


FIG. 4

Teor de melanina 6 dias após aplicação (Método solúvel)

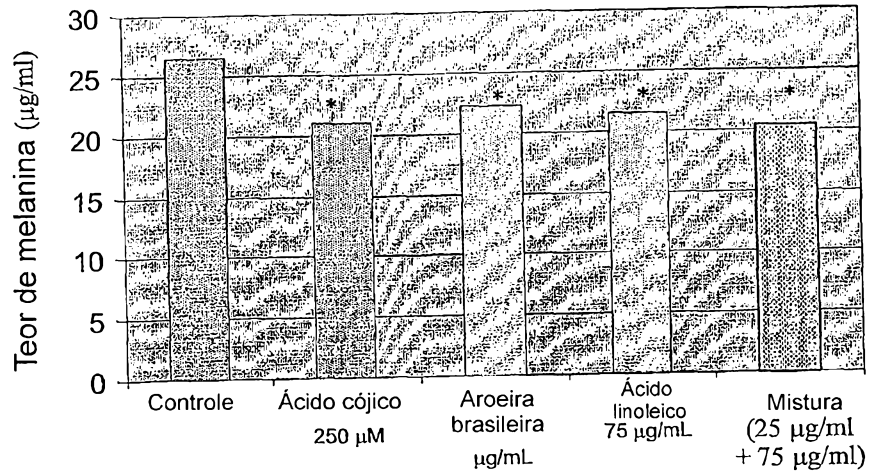


FIG. 5

Redução de teor de melanina (%) 6 dias após a aplicação (Método solúvel)

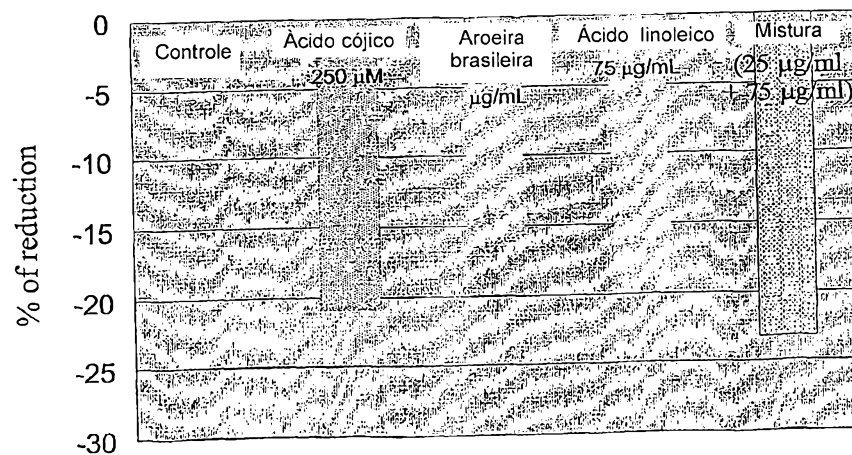


FIG. 6