



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

(11) PI 0414010-9 B1



(22) Data do Depósito: 12/08/2004

(45) Data de Concessão: 16/03/2021

(54) Título: USO COSMÉTICO DE BIOTINA EM CONJUNTO COM ASCORBIL FOSFATO DE SÓDIO OU UM HIDRATO DO MESMO PARA A PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA CLAREAR A PELE, PARA CORRIGIR IRREGULARIDADES NA COR DA PELE E/OU PARA TRATAR LENTIGINAS SENIS

(51) Int.Cl.: A61K 31/375; A61K 8/67; A61K 31/4188; A61Q 19/02; A61P 17/00.

(52) CPC: A61K 31/375; A61K 8/67; A61K 8/676; A61K 31/4188; A61Q 19/02.

(30) Prioridade Unionista: 26/08/2003 EP 03 018730.6.

(73) Titular(es): DSM IP ASSETS B.V..

(72) Inventor(es): ROLAND JERMANN; HELMUT LUTHER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2004009048 de 12/08/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/020877 de 10/03/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/02/2006

(57) Resumo: "USO DE BIOTINA OU DE UM DERIVADO DE BIOTINA COM A FINALIDADE DE CLAREAMENTO DA PELE E PARA O TRATAMENTO DE LENTIGINAS SENIS". A presente invenção refere-se ao uso de biotina isoladamente, preferencialmente, contudo, com vitamina C ou um derivado de vitamina C, para a preparação de uma composição cosmética ou de uma composição farmacêutica com a finalidade de clareamento da pele, para a eliminação de irregularidades na cor da pele e para o tratamento de lentiginas senis.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO COSMÉTICO DE BIOTINA EM CONJUNTO COM ASCORBIL FOSFATO DE SÓDIO OU UM HIDRATO DO MESMO PARA A PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA CLAREAR A PELE, PARA CORRIGIR IRREGULARIDADES NA COR DA PELE E/OU PARA TRATAR LENTIGINAS SENIS "**.

[0001] A presente invenção refere-se ao uso de biotina ou um derivado de biotina isoladamente, preferencialmente com vitamina C ou um derivado de vitamina C, para a preparação de uma composição farmacêutica ou uma composição cosmética para o tratamento de lentiginas senis, para corrigir irregularidades na cor da pele e/ou clarear a cor natural da pele.

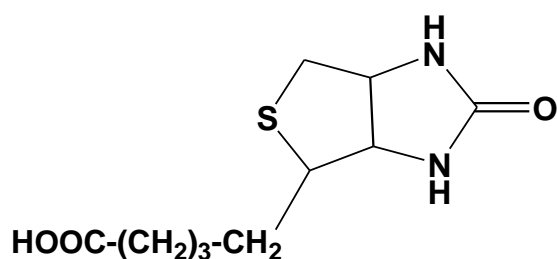
[0002] Lentiginas senis são manchas escuras na pele que se originam do envelhecimento da pele. Elas são uma consequência de vários processos de envelhecimento, que são acelerados por radiação luminosa incidente. A pele parece assim não-homogênea com relação à sua cor.

[0003] Bronzeamento é uma função protetora natural da pele com graus variáveis de distinção em diferentes grupos étnicos. Em muitos círculos culturais um tom claro de pele é considerado atraente de modo que surge uma necessidade de clarear a cor natural da pele.

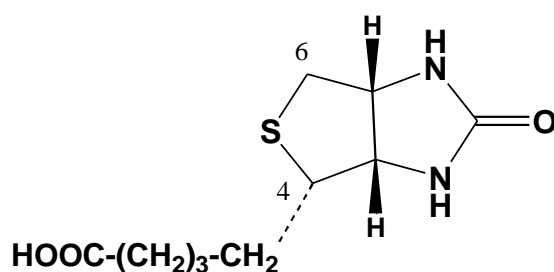
[0004] Composições com finalidade de clarear a pele são conhecidas, tais como, por exemplo, hidroquinona, ácido cójico, arbutina, vitamina C, bem como vários extratos de plantas. Um problema com muitas composições, entretanto, é que, à parte um clareamento da pele ou uma eliminação dos lentigos senis (manchas de origem hepática, lentiginas senis), também efeitos colaterais tais como, por exemplo, irritações da pele podem ocorrer. Extratos de plantas que conduzem a irritações menores da pele são geralmente, mas não suficientemente, eficazes.

[0005] Há uma necessidade de composições adicionais, particularmente composições cosméticas, que sejam bem toleradas pela pele e todavia sejam eficazes para clareamento da pele, para o tratamento de lentiginas senis e para correção de irregularidades na cor da pele. As composições deverão ser pelo menos tão eficazes, preferencialmente mais eficazes, quanto composições familiares de clareamento da pele.

[0006] Biotina é conhecida como um ingrediente ativo, que pode ser encontrado em numerosas formulações cosméticas e composições farmacêuticas. Biotina é um composto da seguinte fórmula:



que pode ocorrer em oito diferentes formas estereoisoméricas. Biotina é em particular D-(+)-biotina, isto é, o composto ácido (3aS, 4S, 6aR)-2-oxo-hexahidrotieno[3,4-d]-imidazol-4-valérico da seguinte fórmula:

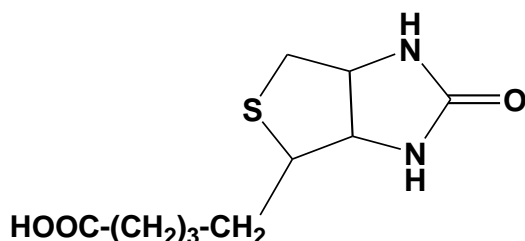


[0007] A eficácia do uso de biotina em aplicações de clareamento da pele não é conhecida até agora.

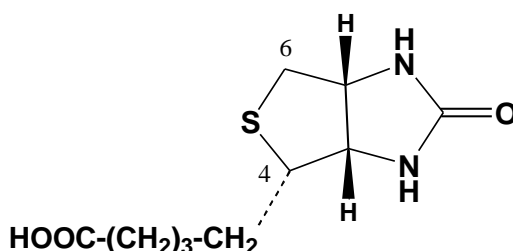
[0008] De acordo com a invenção verificou-se surpreendentemente que biotina exibe um efeito de clareamento da pele e, assim, pode ser usada para o tratamento de lentigos senis, para correção de irregularidades na cor da pele, bem como para clareamento do tom natural da pele.

[0009] A invenção, portanto, torna o uso de biotina disponível para a preparação de uma composição para clarear o tom natural da pele, para corrigir irregularidades na cor da pele e/ou tratar lentiginas senis.

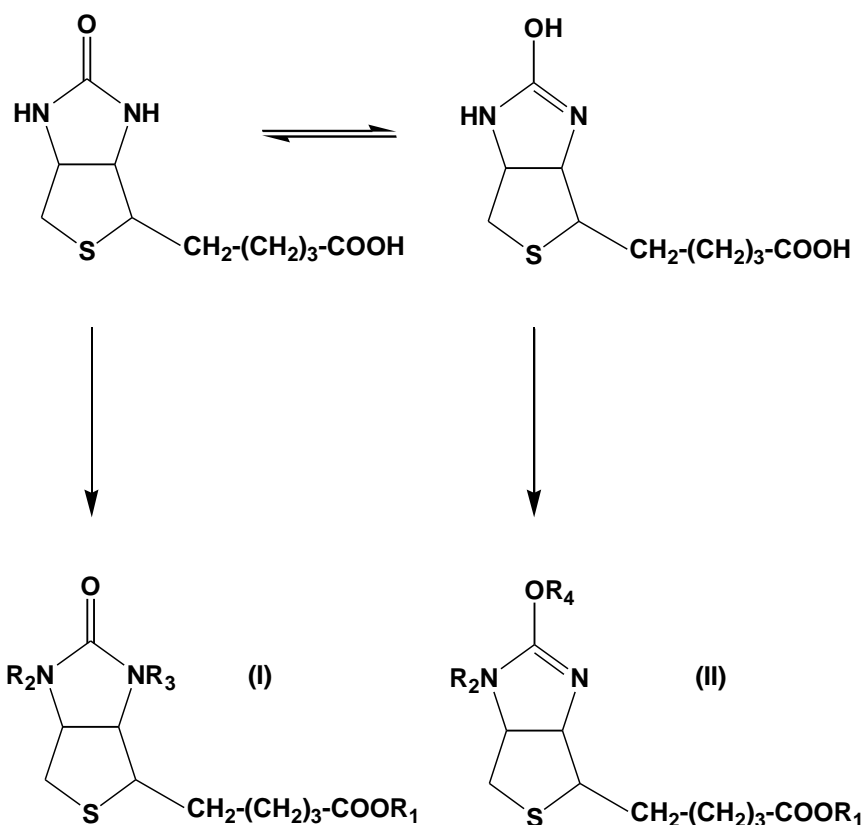
[00010] O termo "biotina" de acordo com a invenção refere-se aos oito estereoisômeros de fórmula:



ou em forma estereoquimicamente pura ou como qualquer mistura aleatória de dois ou mais estereoisômeros. Particularmente preferida, de acordo com a invenção, é a D-(+)-biotina de fórmula:



[00011] Derivados de biotina são conhecidos do especialista. Estes são compostos que são convertidos em biotina *in vitro*, particularmente, contudo, *in vivo*. Derivados lipofílicos de biotina, que geralmente penetram à pele melhor do que a própria biotina, todavia proporcionam efeitos equivalentes à biotina, são particularmente preferidos. À parte biotina, de acordo com a invenção também ésteres de biotina são particularmente preferidos, dos quais, após penetração através do extrato córneo, biotina é liberada novamente pelos próprios sistemas enzimáticos da pele. Particularmente preferidos, de acordo com a invenção, são ésteres de biotina de fórmulas I e II, que são deduzidas de biotina como segue:



onde

$R_1 = \text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -alquila, $\text{C}_5\text{-C}_7$ -cicloalquila, arila;

R_2 e $R_3 =$ independentemente um do outro, H , $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alcoxicarbonila; e

$R_4 = \text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -alquila, $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alcoxicarbonila.

[00012] Um radical $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -alquila é preferencialmente um radical $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquila, ainda mais preferencialmente um radical $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila tal como metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, terc-butila ou um grupo isobutila.

[00013] Um radical $\text{C}_5\text{-C}_7$ -cicloalquila é preferencialmente um grupo ciclohexila.

[00014] Um radical arila é preferencialmente um radical $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -arila, em particular um grupo fenila.

[00015] Um radical $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alcoxicarbonila é preferencialmente um radical $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alcoxicarbonila.

[00016] O radical R_1 é preferencialmente um átomo de hidrogênio ou um radical $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquila.

[00017] Pelo menos um dos radicais R_2 ou R_3 é preferencialmente um átomo de hidrogênio, ainda mais preferencialmente ambos os radicais R_2 e R_3 são átomos de hidrogênio. O radical R_4 é preferencialmente um átomo de hidrogênio ou um radical C_1 - C_6 -alquila, ainda mais preferencialmente um átomo de hidrogênio.

[00018] Os radicais R_2 , R_3 e R_4 são particularmente preferidos todos átomos de hidrogênio, e o radical R_1 é um radical C_1 - C_6 -alquila, conforme definido acima.

[00019] Entre os derivados de biotina, todas as formas estereoisoméricas e sais são incluídos de acordo com a invenção, seja isoladamente ou em misturas aleatórias.

[00020] De acordo com a invenção, biotina e derivados desta podem ser usados individualmente, no entanto é também possível empregar uma mistura de biotina e um ou mais de seus derivados, por exemplo biotina em uma mistura com um ou mais ésteres de biotina, conforme definido acima. Do mesmo modo, vários derivados de biotina podem ser empregados em misturas de uns com outros.

[00021] A preparação de derivados de biotina é conhecida do especialista, e nesse caso métodos padrões convencionais de química orgânica podem ser utilizados, por exemplo a esterificação de biotina com o álcool tal como desejado metanol ou etanol mediante remoção de água.

[00022] A biotina e os derivados de biotina podem igualmente ser usados na forma de sal. Sais de biotina adequados não são particularmente limitados, e, neste contexto, podem ser mencionados sais com álcalis, metais alcalino-terrosos e outros metais adequados, mas também com bases de amônio e bases orgânicas, especialmente sais de sódio, potássio, cálcio e magnésio. Devido aos átomos de nitrogênio, a biotina e especialmente também os derivados de biotina podem existir na forma de um sal de adição de ácido após reação com

um ácido adequado, tal como um ácido inorgânico ou orgânico, especialmente um ácido mineral, por exemplo com HCl. O sal de cloridrato é particularmente preferido. Preparação dos sais ocorre de modo familiar, por exemplo através de reação da biotina ou um derivado da mesma com a base correspondente (por exemplo, NaOH ou KOH) ou o ácido correspondente (por exemplo, HCl).

[00023] Na medida em que nesta descrição "uma composição" é mencionada sem especificação mais detalhada, ela deverá ser entendida tanto como uma composição cosmética quanto como uma composição farmacêutica. Para diferenciar entre composições cosméticas e composições farmacêuticas, referir-se por favor a, por exemplo, Römpp, Chemical Encyclopedia, 10ª Edição, e à literatura citada na obra. De acordo com a invenção, biotina é preferencialmente usada para a produção de uma composição cosmética em que a biotina é formulada juntamente com aditivos que são compatíveis com cosméticos. De acordo com a invenção, é, contudo, também possível usar biotina para a produção de uma composição farmacêutica onde a biotina é formulada com aditivos que são compatíveis com drogas. Na medida em que na estrutura deste pedido nenhuma explicação é fornecida, os aditivos que são mencionados são aditivos que são compatíveis com cosméticos, bem como aditivos que são compatíveis com drogas.

[00024] De acordo com a invenção, as composições em que biotina é formulada são preferencialmente composições tópicas, tais como, por exemplo, emulsões óleo-em-água líquidas ou sólidas, emulsões água-em-óleo, emulsões múltiplas, microemulsões, emulsões de PIT, emulsões de *Bickering*, hidrogéis, géis alcoólicos, lipogéis, soluções de uma só fase ou de fases múltiplas, espumas, pomadas, emplastos, suspensões, pós, cremes, purificadores, sabonetes e outras composições convencionais, que podem ser também ser aplicadas por

exemplo por meio de bastões, máscaras ou como *sprays*.

[00025] As composições tópicas preferencialmente contêm um ou mais aditivos, tais como, por exemplo, veículos e/ou agentes suplementares ou auxiliares que são compatíveis com composições cosméticas e/ou farmacêuticas, na medida em que elas são geralmente usadas em tais preparações. Aqui, por exemplo, gorduras, óleos, ceras, silicones, emulsificantes, álcoois, álcoois polihídricos, espessantes, substâncias umectantes e/ou que retêm umidade, tensoativos, agentes de amolecimento, agentes retardantes de espuma, polímeros aniônicos, catiônicos, não-iônicos ou anfotéricos, agentes de alcalização ou de acidificação, amolecedores de água (water softeners), adsorventes, agentes de filtração solar, eletrólitos, agentes seqüestrantes, água, solventes orgânicos, conservantes, bactericidas, antioxidantes, vitaminas, perfumes, aromas, agentes de edulcoração, colorantes e pigmentos podem ser mencionados.

[00026] As formulações tópicas de acordo com a invenção preferencialmente contêm uma ou mais substâncias graxas convencionais como aditivos, por exemplo óleos vegetais, óleos de parafina líquida, óleos de isoparafina, hidrocarbonetos sintéticos, ésteres di-n-alquílicos, ácidos graxos, álcoois graxos, óleos de ésteres, ésteres de ácidos hidroxicarboxílicos, ésteres de ácidos dicarboxílicos, ésteres de dióis, ésteres simétricos, não-simétricos ou cíclicos ou ésteres de ácidos carbônicos com álcoois graxos, ésteres de ácidos mono, di e trigraxos com glicerina, ceras e compostos de silício.

[00027] As substâncias graxas estão geralmente presentes na composição tópica em uma quantidade de 0,1 a 50% em peso, preferencialmente de 0,1 a 20% em peso, em particular de 0,1 a 15% em peso (em relação à composição inteira, respectivamente).

[00028] As composições tópicas podem conter outros aditivos, tais

como, por exemplo, uma ou mais substâncias tensoativas como agentes de emulsificação ou dispersão. Exemplos adequados de tais agentes de emulsificação ou dispersão são conhecidos.

[00029] Os agentes de emulsificação podem estar presentes nas composições tópicas por exemplo em partes de 0,1 a 25% em peso, preferencialmente de 0,5 a 15% em peso, em relação à composição inteira.

[00030] As composições tópicas podem também conter agentes de filtração solar convencionais como aditivos, por exemplo filtros convencionais de UV-A e/ou UV-B. Uma revisão geral de filtros convencionais de UV-A e UV-B, que podem também ser empregados nas composições de acordo com a invenção, pode ser encontrada por exemplo na EP-A 1.081.140. De acordo com a invenção, naturalmente também novos filtros de proteção solar que são apresentados neste documento pela primeira vez podem ser usados nas composições inventivas.

[00031] Filtros de proteção solar orgânicos, minerais ou minerais modificados adequados são também descritos no WO 01/64177, aos quais nos referimos aqui também.

[00032] Se desejado, as composições inventivas podem também conter hidrolisados de proteína ou derivados destes, bem como mono, oligo ou polissacarídeos adequados ou seus derivados, como aditivos, como será, por exemplo, revelado no WO 01/64177. Aditivos adicionais adequados e agentes auxiliares, tais como vitaminas, pró-vitaminas e precursores de vitaminas, alantoína, bisabolol, antioxidantes, ceramidas e pseudoceramidas, triterpenos, catequinas monoméricas, agentes espessantes, glicosídeos de origem vegetal, substâncias que proporcionam estrutura (agentes de estruturação), dimetilisossorbida, solventes, adjuvantes de intumescimento e penetração, óleos de perfume, pigmentos e colorantes para tingir a

composição, substâncias para ajuste do valor de pH, agentes de complexão, opacificadores, substâncias de lustro perolífero, agentes de expansão, agentes de formação de película, agentes de estabilização de emulsão, polímeros de espessamento ou adesivos, especialmente polímeros catiônicos, aniônicos, bem como não-iônicos, são também revelados no WO 01/64177, que é incorporado neste relatório descritivo como referência.

[00033] As composições são preferencialmente formuladas tal que sejam adequadas para aplicações tópicas. Aplicação tópica ocorre preferencialmente pelo menos uma vez ao dia, por exemplo duas ou três vezes ao dia. A duração do tratamento geralmente dura pelo menos dois dias até o efeito desejado ter sido atingido. A duração do tratamento pode também levar diversas semanas ou meses.

[00034] A quantidade de composição que deve ser aplicada depende da concentração do ingrediente ativo na composição, bem como da gravidade da doença que será tratada e/ou do sucesso cosmético desejado. No caso de uso farmacêutico, geralmente a quantidade de ingrediente ativo a ser usada por aplicação é maior do que no caso de um uso cosmético. Uma quantidade eficaz para a aplicação depende da condição da pele, da pessoa a ser tratada, bem como da gravidade e tipo da descoloração da pele a ser tratada e outros fatores, que são conhecidos do médico ou cosmetólogo assistente. Por exemplo, aplicação pode ocorrer tal que um creme seja aplicado à pele. Um creme é usualmente aplicado em uma quantidade adequada de 2 mg de creme/cm² de pele. A quantidade aplicada, entretanto, não é crítica, e se nenhum sucesso de tratamento é obtido com uma certa quantidade do ingrediente ativo aplicado, então a quantidade aplicada pode certamente ser aumentada, por exemplo usando formulações tópicas com maiores concentrações.

[00035] De acordo com a invenção, o ingrediente ativo pode ser formulado como tal ou também em forma encapsulada, por exemplo sob forma lipossômica. Lipossomos são benéficamente formados com lecitinas sem ou com a adição de esteróis ou fitosteróis. A encapsulação do ingrediente ativo pode ocorrer isolada ou juntamente com outros ingredientes ativos.

[00036] A composição inventiva contém uma quantidade adequada de 0,0001% em peso a aproximadamente 50% em peso de biotina em relação ao peso total de composição. É mais preferido se biotina está presente em uma quantidade adequada de 0,01% em peso a cerca de 20% em peso, ainda mais preferido em uma quantidade adequada de cerca de 0,01% em peso a cerca de 1% em peso, em particular em uma quantidade adequada de cerca de 0,1% em peso em relação ao peso total da composição.

[00037] Com respeito ao tipo e preparação das composições tópicas, bem como à descrição de aditivos exemplares, faz-se referência à literatura correspondente, por exemplo a NOWAK G.A., *Cosmetic Preparations* (Preparações Cosméticas) – Volume 2, *Cosmetic Preparations – Recipes, Starting Substances, Scientific Basis* (Preparações Cosméticas) (*Verlag für chem. Industrie H. Ziolkowsky KG, Augsburg, Alemanha*).

[00038] É também possível formular biotina como composição oral, por exemplo em forma de pílulas, comprimidos, cápsulas, que, por exemplo, contenham grânulos ou pélete, como formulações orais líquidas ou como aditivo para alimentos, o que é em princípio conhecido do especialista. Métodos e aditivos adequados, com que as composições oralmente administradas podem ser produzidas de acordo com a invenção, são apresentados por exemplo na obra padrão "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*", Lippincott, Williams e Wilking (Editor) 2000, que é incorporada aqui

como referência.

[00039] Excipientes tradicionais tais como celulose microcristalina, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato de dissódio ou de dipotássio, fosfato de sódio ou de potássio, glicina, agentes para promover decomposição tais como amido ou ácido algínico, agentes de ligação tais como polivinilpirrolidona, sacarose, gelatina ou goma acácia, aditivos de deslizamento tais como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio ou talco podem ser usados na produção de comprimidos como aditivos convencionais para composições orais, especialmente para comprimidos. Se a composição é enchida em cápsulas de gel, agentes auxiliares convencionais para a produção de grânulos são lactose ou açúcar de leite, bem como polietileno glicóis com um alto peso molecular. Aditivos adicionais para outras formulações orais, e em particular para a formulação como aditivos para produtos alimentícios, são conhecidos do especialista, e nos referimos à literatura correspondente, por exemplo "*Principles of Food Engineering*", Horst-Dieter Tschuschner (editor), 2ª, Edition Hamburg: Behr's 1996, recentemente revisada.

[00040] No caso de uma composição oral, o teor do ingrediente ativo (isto é, a biotina e/ou derivado de biotina) na composição é geralmente de 1% a 90%, preferencialmente de 10% a 80%, por exemplo 50% ou mais. Administração ocorre tal que o efeito desejado seja atingido e depende da condição do paciente, do tipo e gravidade da descoloração da pele a ser tratada, etc. e pode facilmente ser determinada pelo especialista. Uma dosagem comum diária do ingrediente ativo situa-se na faixa de 0,1 µg/dia a 50 mg/dia, por exemplo 20 µg/dia a 2 mg/dia.

[00041] De acordo com a invenção, foi ademais surpreendentemente verificado que, à parte sua própria eficácia para fins de clareamento da pele, biotina exibe um efeito de clareamento da

pele surpreendentemente alto quando administrada juntamente com vitamina C ou um derivado de vitamina C.

[00042] Derivados de vitamina C são conhecidos, e de acordo com a invenção eles são interpretados como todos os compostos que liberam vitamina C *in vivo* ou *in vitro*, bem como solvatos, hidratos e sais dos mesmos. Como exemplos de derivados de vitamina C, por exemplo glicosídeos de ácido ascórbico e fosfatos de ácido ascórbico, e, em particular, ascorbil fosfato de magnésio, ascorbil fosfato de sódio, ascorbil fosfato de cálcio, ascorbil fosfato de potássio, e sais mistos, tais como, por exemplo, ascorbil fosfato de sódio e magnésio ou ascorbil fosfato de sódio e cálcio, podem ser mencionados. Especialmente, os fosfatos freqüentemente existem como hidratos, onde a forma dihidrato é a mais comum. Biotina é particularmente preferida de acordo com a invenção juntamente com ascorbil fosfato de sódio, e mais preferida na forma de dihidrato, como disponível, por exemplo, a partir de *Roche Vitamins AG* sob o nome de produto STAY-C 50.

[00043] Sabe-se que vitamina C exibe um efeito de clareamento da pele, contudo não se sabia que uma combinação de biotina e vitamina C e/ou um derivado de vitamina C tem um efeito de clareamento da pele que é consideravelmente mais distinto do que o efeito de clareamento da pele de vitamina C isoladamente.

[00044] De acordo com a invenção, a vitamina C e/ou os derivados desta podem ser incorporados na mesma formulação em que também a biotina está presente. Vitamina C e/ou o derivado desta em uma composição tópica é preferencialmente usada em uma quantidade de 0,001% em peso a cerca de 50% em peso em relação ao peso total da composição. É mais preferido se vitamina C e/ou seu derivado é usada em uma composição tópica em uma quantidade de 0,01% em peso a cerca de 20% em peso, ainda mais preferido em uma quantidade de

cerca de 0,1% em peso a cerca de 15% em peso, por exemplo de 1 a cerca de 5% em peso, tais como, por exemplo, 3% em peso, em relação ao peso total da composição. Com relação à quantidade de vitamina C e/ou seu derivado em uma composição oral, faz-se referência às explicações de biotina acima mencionadas que também se aplicam à quantidade e dosagem de vitamina C e/ou seus derivados.

[00045] De acordo com a invenção, o termo "composição" também inclui uma modalidade em que a composição está presente em duas partes separadas, onde uma parte contém o ingrediente ativo biotina e a outra parte, o ingrediente ativo vitamina C ou um derivado desta. As duas partes da composição separadas podem cada uma ser topicamente aplicadas ou oralmente ingeridas, todavia é também possível que uma parte separada da composição seja aplicada topicamente e a outra parte da composição seja administrada oralmente de modo que na composição inventiva, por exemplo, uma parte separada contenha o ingrediente ativo biotina e seja aplicada topicamente, enquanto a outra parte separada contém o ingrediente ativo vitamina C ou um derivado da mesma e é administrada oralmente, ou onde a parte separada da composição que contém o ingrediente ativo biotina é administrada oralmente e a parte separada da composição que contém o ingrediente ativo vitamina C e/ou um derivado desta é aplicada topicamente.

[00046] Para a preparação das partes separadas da composição, os aditivos, ingredientes ativos e as quantidades dos respectivos aditivos e ingredientes ativos contidos nas partes separadas, pode-se fazer referência aos exemplos acima mencionados de formulações tópicas e orais com biotina, que também se aplicam à modalidade inventiva em que a composição existe em duas partes separadas,

cada uma contendo uma substância ativa. Para a quantidade de vitamina C e/ou do derivado desta em uma das partes separadas, pode-se fazer referência às modalidades acima mencionadas onde a composição não está presente na forma de duas partes separadas, mas onde ambos os ingredientes ativos estão presente em uma única composição.

[00047] Na medida em que a composição contém tanto biotina e vitamina C e/ou um derivado da mesma, a razão em peso de vitamina C e/ou do derivado da mesma para biotina é preferencialmente de 500:1 a 1:500, mais preferencialmente de 100:1 a 1:100, e em particular de 30:1 a 1:30. É adicionalmente preferido que a quantidade de vitamina C e/ou do derivado desta seja maior na composição do que a quantidade de biotina. A informação acima se aplica tanto a modalidades em que biotina e vitamina C e/ou um derivado desta estão presentes juntamente na mistura quanto a modalidades em que a composição consiste em duas partes separadas, onde uma parte contém o ingrediente ativo biotina e a outra parte, ingrediente ativo vitamina C e/ou um derivado desta.

[00048] Na medida em que os ingredientes ativos mencionados aqui podem estar presentes como hidratos ou solvatos, os hidratos e solvatos são também incluídos na presente invenção.

[00049] De acordo com a invenção, uma composição que contém ambos os ingredientes ativos juntamente em uma mistura é preferida; particularmente preferida é uma composição que é administrada topicamente.

[00050] Os exemplos seguintes são fornecidos para ilustrar adicionalmente o processo da presente invenção.

1. Exemplo de Formulação

[00051] Foi produzido um creme de maneira familiar a partir dos seguintes componentes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Descrição INCI</u>	<u>% p/p</u>
A) <i>Brij 721</i>	<i>Steareth 21</i>	4,00
<i>Brij 72</i>	<i>Steareth 2</i>	2,00
<i>Lanette O</i> Álcool Cetearílico	2,00	
Miristato de Glicerila	Miristato de Glicerila	3,00
Ácido Oléico	Ácido Oléico	6,00
<i>Tegosoft M</i>	Miristato de Isopropila	3,00
<i>Estol 1517</i> Palmitato de Isopropila		3,00
<i>Transcutol CG</i>	Etoxidiglicol	5,00
<i>Phenonip</i> Fenoxietanol & Metilparabeno & Etilparabeno & Propilparabeno & Butilparabeno		0,80
<i>Dow Corning 200, 350 cs</i>	Dimeticona	0,50
BHT Hidroxitolueno Butilado	0,05	
B) Água Desionizada	Água	Até
100		
Propileno Glicol	Propileno Glicol	5,00
Edeta BD EDTA Dissódico	0,10	
<i>Keltrol T</i> Goma Xantana	0,20	
<i>Carbopol ETD 2001</i>	Carbômero	0,30
C) TEA 99%	Trietanolamina	qs pH 7
Biotina Biotina	0,10	
Água Desionizada	Água	10,00
D) Água Desionizada	Água	6,00
STAY-C 50	Ascorbil Fosfato de Sódio	3,00

[00052] As partes A) e B) foram aquecidas separadamente uma da outra até 75°C, respectivamente, enquanto sob agitação. Logo que as partes A) e B) se tornaram homogêneas, a parte B) foi adicionada à parte A) enquanto sob agitação. A mistura foi homogeneizada a 11.000 RPM por 30 segundos. A parte C) foi preaquecida até 65°C e

adicionada à mistura homogeneizada de A) e B). A mistura de A), B) e C) foi resfriada até 40°C e a parte D) foi adicionada. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente (25°C) enquanto sob agitação.

[00053] O creme resultante tinha um valor de pH de 7,0 e uma viscosidade (Brookfield RVT, 25°C, Spindle 5, 10 RPM) de aproximadamente 20,000 cP.

[00054] À parte um creme de acordo com a invenção, foi produzido um placebo de forma correspondente, em que nem ascorbil fosfato de sódio nem biotina estavam presentes, bem como um creme com 0,1% de biotina exclusivamente e um creme com 3% de ascorbil fosfato de sódio exclusivamente.

2. Exemplo de Teste

[00055] 39 indivíduos do sexo feminino foram divididos em três grupos de 13 pessoas cada um. Os indivíduos aplicaram duas vezes ao dia por três meses uma formulação de teste na metade esquerda de seus rostos e uma segunda formulação de teste na metade direita de seus rostos, bem como nas costas de suas mãos esquerda e direita. As formulações de teste foram codificadas e correspondidas com uma formulação de placebo e uma formulação com a substância de teste desejada. Os três grupos testaram desse modo os cremes produzidos acima com 3% de ascorbil fosfato de sódio (STAY-C 50), 0,1% de biotina e com uma mistura de 3% de ascorbil fosfato de sódio e 0,1% de biotina.

[00056] Um cromômetro CR 300 foi utilizado para medir o clareamento das lentiginas senis. Os valores que foram obtidos foram proporcionados como valores ITA°. ITA° descreve o grau de pigmentação da pele e/ou das lentiginas senis. Os valores refletidos abaixo correspondem às diferenças em valores ITA° em relação à referência antes do início do estudo. Quanto maior o valor, maior o clareamento da pele. Os valores ITA° foram determinados após 29, 57

e 85 dias, isto é, após aproximadamente um mês, após cerca de dois meses e após cerca de três meses. Os resultados são mostrados na tabela seguinte.

Composição	ITA°			Valores de p ITA°		
	Dia 29	Dia 57	Dia 85	Dia 29	Dia 57	Dia 85
Placebo	1,53	7,67	9,29	0,381	0,953	0,857
3% de NAP	4,46	7,53	8,80			
Placebo	2,75	5,93	8,07	0,156	0,480	0,217
0,1% de Biotina	5,57	7,55	11,16			
Placebo	3,32	6,89	9,70	0,055	0,006	0,045
3% de NAP + 0,1% de Biotina	7,16	11,65	13,42			

[00057] O estudo foi conduzido durante os meses de inverno, e durante esse tempo a pele clareia naturalmente. Isso explica porque também as formulações de placebo conduzem a um ligeiro clareamento da pele. O efeito de clareamento da pele para as formulações de placebo, entretanto, é apenas pequeno.

[00058] Surpreendentemente, biotina apresentou um efeito de clareamento da pele já a uma concentração de 0,1%, o qual é maior após um e três meses e quase tão alto quanto aquele da vitamina C da composição de clareamento da pele conhecida após dois meses. O efeito de clareamento da pele muito alto de uma mistura de 3% de ascorbil fosfato de sódio e 0,1% de biotina foi particularmente surpreendente.

[00059] Os resultados do estudo são mostrados nas figuras 1 a 3.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso cosmético de biotina em conjunto com ascorbil fosfato de sódio ou um hidrato do mesmo, em particular o di-hidrato do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a produção de uma composição tópica para clarear a pele, para corrigir irregularidades na cor da pele e/ou para tratar lentiginas senis.

2. Uso cosmético de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a biotina está presente em uma concentração de 0,001 a 50% em peso, em relação ao peso da composição.

3. Uso cosmético de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a biotina está presente em uma concentração de 0,01 a 1% em peso, em relação ao peso da composição.

4. Uso cosmético de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o ascorbil fosfato de sódio ou hidrato do mesmo está presente em uma concentração de 0,001 a 50% em peso, em relação ao peso da composição.

5. Uso cosmético de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o ascorbil fosfato de sódio ou hidrato do mesmo está presente em uma concentração de 0,1 a 15% em peso, em relação ao peso da composição.

6. Uso cosmético de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 5, caracterizado pelo fato de que a razão em peso do ascorbil fosfato de sódio ou hidrato do mesmo para a biotina é de 500:1 a 1:500.

7. Uso cosmético de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a razão em peso do ascorbil fosfato de sódio ou hidrato do mesmo para a biotina é de 30:1 a 1:30.

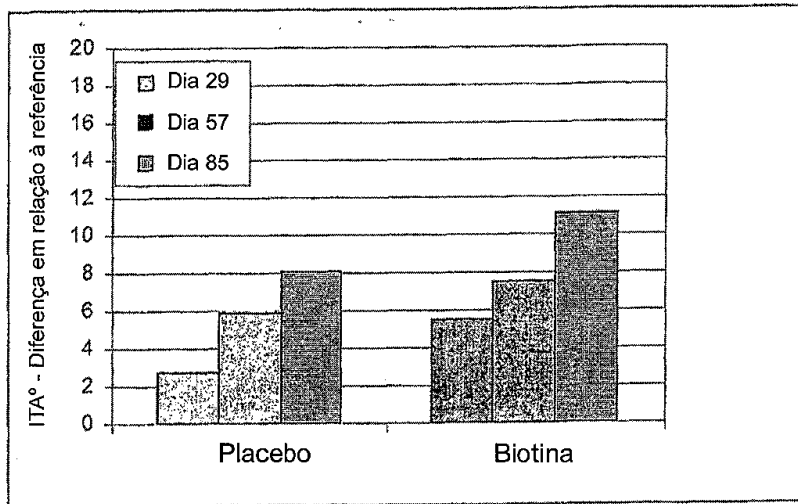


FIG 1

P10414010

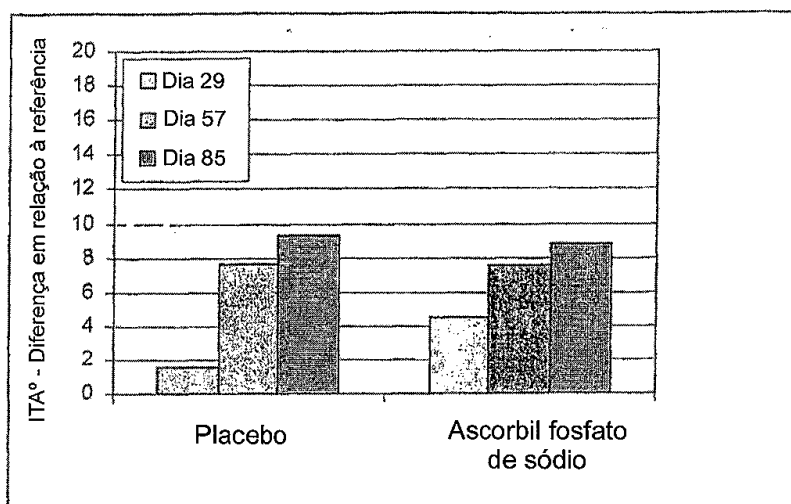


FIG 2

P10414010

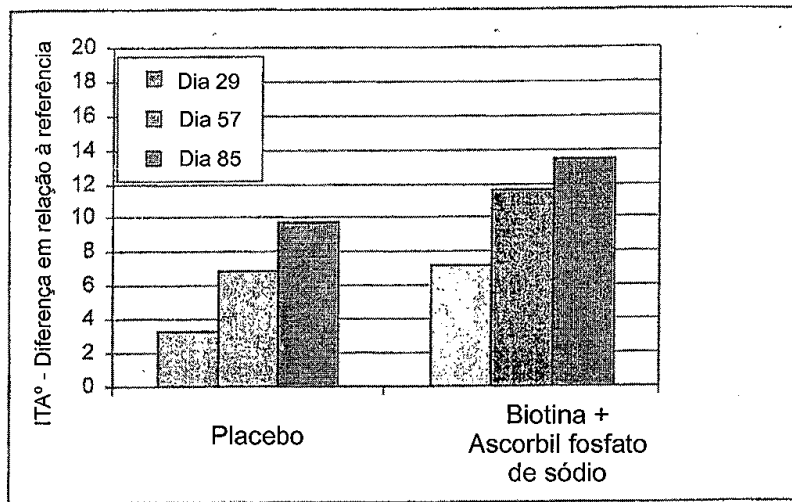


FIG 3