



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1106832-9 B1

(22) Data do Depósito: 19/12/2011

(45) Data de Concessão: 03/07/2018



(54) Título: COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM EXTRATOS DE LILIUM MARTAGON E USOS DAS MESMAS

(51) Int.Cl.: A61K 8/97; A61Q 19/00

(30) Prioridade Unionista: 17/12/2010 US 12/971,368

(73) Titular(es): JOHNSON & JOHNSON CONSUMER COMPANIES, INC.

(72) Inventor(es): KHALID MAHMOOD

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM EXTRATOS DE *LILIUM MARTAGON* E USOS DAS MESMAS**".

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a composições que compreendem extratos de plantas para uso na pele. Mais especificamente, ela refere-se a composições que compreendem extratos de *Lilium martagon* para clareamento da pele.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

[002] Uma variedade de produtos para clareamento de pele é conhecida na técnica. Em particular, são conhecidos produtos para clarear a pele, reduzir a pigmentação não uniforme da pele e a aparência de manchas pigmentadas (por exemplo, sinais de idade, etc.) e/ou tratar de outro modo condições como hiperpigmentação, descoloração, melasma, amarelamento, e similares. Entretanto, muitos desses produtos são desvantajosos visto que eles tendem a ter uma baixa eficácia e/ou exibem uma toxicidade indesejável ou irritação em uso. Consequentemente, existe uma necessidade por novos materiais para clareamento da pele.

[003] A *Lilium martagon* é um membro da família *Liliaceae* e do gênero *Lilium*. O gênero *Lilium* contém cerca de 110 plantas espalhadas por todas as partes do mundo. *Lilium martagon* é uma dessas espécies que é extensivamente crescida no norte da Ásia e Europa. Tradicionalmente, os bulbos de *Lilium martagon* ou de outros lírios são usados como alimentos similares a batatas. Os bulbos também são descritos como expectorantes, diuréticos, e emolientes [Plantas para uma base de dados futura:www.pfaf.org].

[004] A presente invenção refere-se à descoberta inesperada de que os extratos de planta de *Lilium martagon* (lírio chapéu de Turco) são inesperadamente benéficos para inibição da síntese de melanina

em tecidos epidérmicos de pele e para clareamento da pele.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[005] Os requerentes descobriram inesperadamente que extratos de *Lilium martagon* podem ser usados em composições e métodos para clareamento da pele.

[006] Em particular, os requerentes testaram vários extratos de *Lilium martagon* e descobriram que esses extratos exibem propriedades significativas e inesperadas de clareamento da pele. Mais especificamente, conforme detalhado nos Exemplos da presente invenção, os requerentes mediram a atividade de inibição de melanogênese induzida por UVB com extratos de *Lilium martagon* e descobriram que esses extratos exibem uma atividade significativa de inibição de melanogênese induzida por UVB (conhecida na técnica como associada ao clareamento da pele). Além disso, os requerentes mediram as propriedades de clareamento (ΔL) dos extratos presentes em materiais de equivalente de pele e, conforme mostrado nos Exemplos, os extratos forneceram benefícios significativos no clareamento da pele.

[007] Consequentemente, em um aspecto, a presente invenção refere-se a composições que compreendem extratos de *Lilium martagon* e um veículo.

[008] Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método para clareamento da pele por administração tópica, à pele que necessita desse tratamento, de uma composição de quantidades efetivas de extratos de *Lilium martagon*.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[009] Conforme usado na presente invenção, o termo "clareamento da pele" refere-se em geral ao clareamento, iluminamento, branqueamento, e/ou equilíbrio do tom da pele, cor da pele, e/ou tonalidade da pele, e/ou para redução do amarelamento, e/ou para clareamento e/ou desaparecimento de marcas hiperpigmentadas e/ou lesões

incluindo, mas não se limitando a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, sinais da idade, manchas de sol, lentigo senil, sardas, lentigo simples, ceratose pigmentada solar, ceratose seborréica, melasma, marcas de acne, hiperpigmentação pós-inflamatória, lentigem, efélides, combinações de dois ou mais dos mesmos e similares. Em certas modalidades, "clareamento da pele" também refere-se ao aumento da radiância da pele, brilho, translucidez e/ou luminescência e/ou obtenção de uma aparência de tonalidade de pele mais radiante, brilhante, translúcida ou luminosa ou uma tonalidade da pele menos amarelada ou pálida. Em certas modalidades preferenciais, "clareamento da pele" refere-se ao clareamento e equilíbrio da tonalidade da pele, aumento da radiância da pele e/ou clareamento de sinais de idade.

[0010] Para uso na presente invenção, o termo "pele que necessita de tratamento de clareamento de pele" refere-se em geral a pele que exibe uma ou mais propriedades selecionadas a partir do grupo consistindo em: pele que tem um valor medido de Ângulo de Tipologia Individual (ITA) abaixo de 41, conforme determinado pela COLIPA GUIDELINE: GUIDELINE FOR THE COLORIMETRIC DETERMINATION OF SKIN COLOUR TYPING AND PREDICTION OF THE MINIMAL ERYTHEMAL DOSE (MED) WITHOUT UV EXPOSURE publicado em 2007, que é aqui incorporada, por referência, e descrita adicionalmente a seguir; pele escurecida e/ou amarelada, incluindo escurecida por UV, pele com tom de pele desigual, ou pele com uma ou mais marcas hiperpigmentadas e/ou lesões, incluindo, mas não se limitando a manchas pigmentadas, manchas de melanina, sinais de idade, manchas de sol, lentigo senil, sardas, lentigo simples, ceratose pigmentada solar, ceratose seborréica, melasma, marcas de acne, hiperpigmentação pós-inflamatória, lentigem, efélides, combinações de duas ou mais das mesmas e similares. Nas diretrizes da COLIPA, a cor da pele é definida com uma função do valor de ITA como pele Muito Clara >55;

pele Clara 41-55, Intermediária 28-41, e pele Castanho-amarelada <28. Em certas modalidades preferenciais, "pele que necessita de clareamento de pele" refere-se a indivíduos que têm um valor de ITA menor que 41, como cerca de 40 ou menor, cerca de 35 ou menor, cerca de 30 ou menor, ou com mais preferência cerca de 28 ou menor. Em certas outras modalidades preferenciais, a presente invenção é direcionada a composições e métodos para uso na pele com necessidade de tratamento de clareamento de pele selecionadas a partir de pele amarelada e/ou escurecida. Em certas outras modalidades, a presente invenção é direcionada a composições e métodos para uso na pele que necessita de tratamento de clareamento de pele selecionada a partir do grupo consistindo em sinais da idade, sardas, marcas de acne, e combinações de dois ou mais dos mesmos.

[0011] Para uso na presente invenção, a menos que seja especificado de outro modo, todas as porcentagens de ingredientes na composições são de porcentagem em peso de ingredientes ativos/sólidos com base no peso total da composição.

[0012] Para uso na presente invenção, uma composição que é "essencialmente isenta" de um ingrediente significa uma composição que tem cerca de 2% ou menos daquele ingrediente em peso com base no peso total da composição. De preferência, uma composição que é essencialmente isenta de um ingrediente tem cerca de 1% ou menos, com mais preferência cerca de 0,5% ou menos, com mais preferência cerca de 0,1% ou menos, com mais preferência cerca de 0,05 ou menos, com mais preferência cerca de 0,01% ou menos em peso com base no peso total da composição do ingrediente. Em certas modalidades mais preferenciais, uma composição que é essencialmente isenta de um ingrediente é isenta do ingrediente, isto é, não tem algum daquele ingrediente na composição.

[0013] Para uso na presente invenção, os termos "cosmeticamen-

te/ dermatologicamente aceitáveis" significa que os ingredientes que o termo descreve são adequados para uso em contato com tecidos (por exemplo, a pele ou o cabelo) sem toxicidade, incompatibilidade, instabilidade, irritação, resposta alérgica indevidas, e similares.

[0014] Para uso na presente invenção, o termo "quantidade segura e eficaz" significa uma quantidade do extrato ou da composição suficiente para induzir o efeito desejado, mas baixo o suficiente para evitar efeitos colaterais sérios. A quantidade segura e eficaz do composto, extrato, ou composição variará de acordo com, por exemplo, a idade, saúde e exposição ambiental do usuário final, a duração e natureza do tratamento, o extrato específico, ingrediente, ou composição empregados, o veículo farmacêuticamente aceitável utilizado, e fatores similares.

[0015] Quaisquer extratos adequados de planta inteira, flor, caule, folhas e/ou bulbo de *Lilium martagon* podem ser usados de acordo com a presente invenção. Os extratos adequados podem ser derivados de planta viva ou seca, pequenas mudas ou outras porções da mesma, e similares.

[0016] Os extratos adequados de planta inteira, flor, caule, folhas e/ou bulbo de *Lilium martagon* podem ser obtidos com o uso de métodos convencionais incluindo, mas não se limitando a, extração direta de material de biomassa por trituração, maceração, prensagem, espremedura, amassamento, centrifugação, e/ou processos como percolação a frio, agitação/destilação, extração auxiliada por micro-ondas, extração por gás comprimido CO₂ supercrítico/subcrítico, extração em gás comprimido com ou sem modificadores polares, extração em solvente pressurizado, extração em solvente acelerado, extração em óleo, extração em membrana, extração Soxhlet, a destilação/extração de outro e/ou processos apresentados, por exemplo, nas Patentes U.S. nºs 7442391, 7473435, e 7537791 concedidas a Integrated

Botanical Technologies, LLC, aqui incorporadas a título de referência, e similares, ou por outros métodos como extração em solvente, e similares. Qualquer um de uma variedade de solventes incluindo solventes polares, solventes não-polares ou combinações de dois ou mais dos mesmos pode ser usado nos métodos que compreendem extração em solvente. Os solventes polares adequados incluem solventes inorgânicos polares como água e similares, solventes orgânicos polares como álcoois e ácidos orgânicos correspondentes, por exemplo álcoois C₁-C₈ incluindo metanol, etanol, propanol, butanol, e similares e ácidos orgânicos, incluindo ácido acético, ácido fórmico, ácido propanóico, e similares, polióis e glicóis, incluindo polióis/glicóis C₁-C₈ e similares, e combinações de dois ou mais dos mesmos. Os solventes adequados não-polares incluem solventes orgânicos não-polares como alcanos, incluindo alcanos C₁-C₈, cicloalcanos, incluindo alcanos C₁-C₈ éteres de alquila, incluindo éteres de alquila C₁-C₈, éteres de petróleo, cetonas, incluindo cetonas C₁-C₈, cloreto de metileno, acetato de etila, xileno, tolueno, clorofórmio, óleo vegetal, óleo mineral e similares. Em outra modalidade a extração pode ser obtida em solventes não-polares descritos acima ou extração em fluido supercrítico com ou sem um modificador polar como álcoois C₁-C₈, água, polióis/glicóis C₁-C₈ ou ácidos orgânicos C₁-C₈.

[0017] Em certas modalidades preferenciais, o extrato compreende um extrato não-polar preparado pela extração de flores secadas por congelamento a fresco com o uso de solvente não-polar que compreende um ou mais alcanos C₁-C₈, cicloalcanos C₁-C₈, éteres de alquila C₁-C₈ e/ou clorofórmio, com mais preferência um ou mais alcanos C₁-C₈ e/ou clorofórmio. Em certas modalidades mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído da flor de *Lilium martagon* com o uso de hexanos, clorofórmio ou uma mistura dos mesmos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de flor de *Lilium*

martagon com o uso de hexanos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de flor de *Lilium martagon* com o uso de clorofórmio.

[0018] Em certas modalidades preferenciais, o extrato da invenção compreende um extrato polar preparado pela extração a partir de flores secadas por congelamento a fresco com o uso de um solvente polar que compreende água, álcoois C₁-C₈, polióis C₁-C₈, glicóis C₁-C₈, e combinações de dois ou mais dos mesmos. Em certas modalidades mais preferenciais, o extrato polar é um extrato aquoso extraído da flor de *Lilium martagon* com o uso de água.

[0019] Em certas outras modalidades preferenciais, o extrato da invenção compreende uma combinação de extratos polares e não-polares da flor de *Lilium martagon*.

[0020] Em certas modalidades preferenciais, o extrato compreende um extrato não-polar preparado pela extração do bulbo de *Lilium martagon* com o uso de um solvente não-polar que compreende um ou mais alcanos C₁-C₈, cicloalcanos C₁-C₈, ésteres de alquila C₁-C₈, e/ou clorofórmio, com mais preferência um ou mais alcanos C₁-C₈ e/ou clorofórmio. Em certas modalidades mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído do bulbo de *Lilium martagon* com o uso de hexanos, clorofórmio ou uma mistura dos mesmos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de bulbo de *Lilium martagon* com o uso de hexanos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de bulbo de *Lilium martagon* com o uso de clorofórmio.

[0021] Em certas modalidades preferenciais, o extrato da invenção compreende um extrato polar preparado por extração do bulbo de *Lilium martagon* com o uso de um solvente polar que compreende água, álcoois C₁-C₈, polióis C₁-C₈, glicóis C₁-C₈, e combinações de dois ou mais dos mesmos. Em certas modalidades mais preferenciais, o extra-

to polar é um extrato aquoso extraído do bulbo de *Lilium martagon* com o uso de água.

[0022] Em certas outras modalidades preferenciais, o extrato da invenção compreende uma combinação de extratos polares e não-polares do bulbo de *Lilium martagon*.

[0023] Em certas modalidades preferenciais, o extrato compreende um extrato não-polar preparado pela extração do caule de *Lilium martagon* com o uso de um solvente não-polar que compreende um ou mais alcanos C_1-C_8 , cicloalcanos C_1-C_8 , ésteres de alquila C_1-C_8 , e/ou clorofórmio, com mais preferência um ou mais alcanos C_1-C_8 e/ou clorofórmio. Em certas modalidades mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído do caule de *Lilium martagon* com o uso de hexanos, clorofórmio ou uma mistura dos mesmos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de caule de *Lilium martagon* com o uso de hexanos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de caule de *Lilium martagon* com o uso de clorofórmio.

[0024] Em certas modalidades preferenciais, o extrato da invenção compreende um extrato polar preparado por extração do caule de *Lilium martagon* com o uso de um solvente polar que compreende água, álcoois C_1-C_8 , polióis C_1-C_8 , glicóis C_1-C_8 , e combinações de dois ou mais dos mesmos. Em certas modalidades mais preferenciais, o extrato polar é um extrato aquoso extraído do caule de *Lilium martagon* com o uso de água.

[0025] Em certas outras modalidades preferenciais, o extrato da invenção compreende uma combinação de extratos polares e não-polares do caule de *Lilium martagon*.

[0026] Em certas modalidades preferenciais, o extrato compreende um extrato não-polar preparado pela extração de folhas de *Lilium martagon* com o uso de um solvente não-polar que compreende um ou

mais alcanos C_1-C_8 , cicloalcanos C_1-C_8 , ésteres de alquila C_1-C_8 , e/ou clorofórmio, com mais preferência um ou mais alcanos C_1-C_8 e/ou clorofórmio. Em certas modalidades mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de folhas de *Lilium martagon* com o uso de hexanos, clorofórmio ou uma mistura dos mesmos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de folhas de *Lilium martagon* com o uso de hexanos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de folhas de *Lilium martagon* com o uso de clorofórmio.

[0027] Em certas modalidades preferenciais, o extrato da invenção compreende um extrato polar preparado por extração de folhas de *Lilium martagon* com o uso de um solvente polar que compreende água, álcoois C_1-C_8 , polióis C_1-C_8 , glicóis C_1-C_8 , e combinações de dois ou mais dos mesmos. Em certas modalidades mais preferenciais, o extrato polar é um extrato aquoso extraído de folhas *Lilium martagon* com o uso de água.

[0028] Em certas outras modalidades preferenciais, o extrato da invenção compreende uma combinação de extratos polares e não-polares de folhas de *Lilium martagon*.

[0029] O requerentes perceberam que para certas modalidades os extratos preferenciais de *Lilium martagon* compreendem um ou mais ácidos graxos poliinsaturados tendo uma estrutura de Fórmula I:

[0030] $R-COOH$ (I)

[0031] em que R é $-(CH_2)_z - (CH=CH-CH_2)_n - (CH_2)_m - CH_3$, em que n é de 1 a 6, m é de zero a 6, e z é de 2 a 7. Em certas modalidades preferenciais, R é selecionado do grupo consistindo em: $-(CH_2)_7 - CH=CH-CH_2 - (CH_2)_6 - CH_3$, $-(CH_2)_7 - (CH=CH-CH_2)_2 - (CH_2)_3 - CH_3$, $-(CH_2)_7 - (CH=CH-CH_2)_3 - CH_3$, e combinações de dois ou mais dos mesmos. Em certas modalidades mais preferenciais, os ácidos graxos poliinsaturados são ácidos graxos ômega-3, ômega-6 ou ômega-9, ou

combinações de dois ou mais dos mesmos. Exemplos de ácidos graxos ômega-3 incluem, mas não se limitam a, ácido α -linolênico, ácido eicosapentaenóico, ácido docosahexaenóico, ácidos 6,9,12,15-octadecatetraenóico (*todos cis*), ácido Eicosatrienóico, ácido Eicosatetraenóico, ácido Clupanodônico, ácido Nisínico, e similares. Exemplos da ácidos graxos ômega-6 incluem, mas não se limitam a, ácido linoléico, ácido γ -linolênico, ácido diomo- γ -linolênico, ácido araquidônico, ácido Docosapentaenóico, ácido Eicosadienóico, ácido Docosadienóico, ácido Adrênico, ácido Calêndico, e similares. Exemplos de ácidos graxos ômega-9 incluem, mas não se limitam a, ácido oléico, ácido Erúcico, ácido Eicosenóico, ácido Eicosatrienóico, e similares.

[0032] De acordo com certas modalidades preferenciais, os extratos de planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium martagon* compreendem pelo menos cerca de 0,005 % em peso (porcentagem em peso) de um ou mais ácidos graxos poliinsaturados que têm uma estrutura de fórmula I acima. Em certas modalidades, os extratos compreendem de cerca de 0,0051 a cerca de 100 % em peso de ácidos graxos poliinsaturados tendo uma estrutura de Fórmula I, com mais preferência de cerca de 1 a cerca de 90 % em peso de ácidos graxos poliinsaturados tendo uma estrutura de Fórmula I, e com mais preferência ainda de cerca de 40 a cerca de 80 % em peso de ácidos graxos poliinsaturados tendo uma estrutura de Fórmula I. Conforme descrito na presente invenção e reivindicado, a porcentagem (%) em peso de ácidos graxos poliinsaturados em um extrato de *Lilium martagon* é calculada como o peso do teor de sólidos total de todos os ácidos graxos poliinsaturados de Fórmula I no extrato dividido pelo peso do teor de sólidos total do extrato vezes 100 para obter uma porcentagem.

[0033] De acordo com certas modalidades preferenciais, os extratos de planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium martagon*

compreendem um ou mais materiais hidrofílicos selecionados a partir do grupo consistindo em polissacarídeos, oligossacarídeos, dissacarídeos, e combinações de dois ou mais dos mesmos. Exemplos de polissacarídeos incluem, mas não se limitam a, Amilose, Amilopectina, Beta-glucanos, Glucanos, Xilanos, Arabinoxilanos, glicomananos, combinações de dois ou mais dos mesmos, e similares. Exemplos de oligossacarídeos incluem, mas não se limitam a, trissacarídeos como a rafinose, melezitose, maltotriose; tetrassacarídeos como acarbose, estaquiose; pentassacarídeos, combinações de dois ou mais dos mesmos, e similares. Exemplos de dissacarídeos incluem, mas não se limitam a, maltose, sacarose, lactose, trehalose, turanose, celobiose, combinações de dois ou mais dos mesmos, e similares.

[0034] De acordo com certas modalidades preferenciais, os extratos de planta inteira, flor, caule, folhas e/ou bulbo de *Lilium martagon* compreendem pelo menos cerca de 0,005 % em peso de um ou mais polissacarídeos, oligossacarídeos, dissacarídeos, e combinações de dois ou mais dos mesmos. Em certas modalidades, os extratos compreendem de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 80 % em peso de polissacarídeos, oligossacarídeos, dissacarídeos, e combinações de dois ou mais dos mesmos, com mais preferência de cerca de 1 a cerca de % em peso, e com mais preferência ainda de cerca de 10 a cerca de 20 % em peso de polissacarídeos, oligossacarídeos, dissacarídeos, e combinações de dois ou mais dos mesmos.

[0035] Em certas modalidades, o extrato da planta inteira, flor, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium martagon* compreende um ou mais materiais hidrofílicos selecionados do grupo consistindo em aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodióicos e seus ésteres, e combinações de dois ou mais dos mesmos. Exemplos de aminoácidos incluem, mas não se limitam a, treonina, tirosina, cisteína, metionina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutâmico, glutamina, arginina, lisi-

na, histidina, serina, glicina, valina, leucina, fenilalanina, triptofano, prolina, hidróxi prolina, ácido γ -aminobutírico, lantionina, isoleucina, β -alanina, glicina, ornitina, hidróxi lisina, e combinações de dois ou mais dos mesmos. Em certas modalidades preferenciais, o extrato de flor de *Lilium martagon* compreende o aminoácido tirosina. Exemplos de ácidos butanodióicos e seus ésteres incluem, mas não se limitam a, ácido málico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido itacônico, ácidos hidróxi paracônico, seus ésteres de alquila, e combinações de dois ou mais dos mesmos. Exemplos de derivados de pirrolina incluem, mas não se limitam a, Etil jatropham, Jatropham e seus glicosídeos, Citraconimida, Pirrolin-2-ona e seus derivados incluindo glicosídeos, Lilalina, 3-metil-1-(2-oxopirrolidin--5-il)-2,5-dihidropirrol-2-ona e seus análogos.

[0036] De acordo com certas modalidades da presente invenção, os extratos de planta inteira, flor caule, folhas e/ou bulbo de *Lilium martagon* compreendem pelo menos cerca de 0,001 % em peso de um ou mais aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodióicos e seus ésteres, e combinações de dois ou mais dos mesmos. Em certas modalidades, os extratos compreendem de cerca de 0,0011 a cerca de 60 % em peso de aminoácidos, derivados de pirrolina, ácido butanodióico e seus ésteres, e combinações de dois ou mais dos mesmos, com mais preferência de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 40 % em peso, e com mais preferência ainda de cerca de 1 a cerca de 20 % em peso de aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodióicos e seus ésteres, e combinações de dois ou mais dos mesmos.

[0037] De acordo com certas modalidades da presente invenção, o extrato de *Lilium martagon* compreende, de preferência, uma razão em peso de sólidos de materiais lipofílicos para materiais hidrofílicos de cerca de 100:0 a cerca de 10:90. Para uso na presente invenção, um "material lipofílico" refere-se em geral a um material que tem uma constante dielétrica de cerca de 1 a cerca de 15, com preferência de

cerca de 2 a 15, a 22°C (os exemplos de materiais lipofílicos incluem, mas não se limitam a, álcoois/ácidos/ésteres graxos (poli)saturados e insaturados e similares) e um "material hidrofílico" refere-se em geral a um material que tem uma constante dielétrica maior que cerca de 15 a cerca de 90, de preferência maior que 15 a cerca de 80, e em certas modalidades mais preferenciais, de cerca de 35 a cerca de 80, a 22°C (os exemplos de materiais hidrofílicos incluem, mas não se limitam a, polissacarídeos, oligossacarídeos, dissacarídeos, aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodióicos e seus ésteres, e similares). Em certas modalidades mais preferenciais, o extrato da presente invenção compreende uma razão de peso de sólidos de materiais lipofílicos para materiais hidrofílicos de cerca de 90:10 a cerca de 20:80, com mais preferência de cerca de 80:20 a cerca de 40:60. Em certas modalidades particularmente preferenciais, o extrato compreende uma razão em peso de sólidos de materiais lipofílicos para materiais hidrofílicos de cerca de 80:20.

[0038] Em certas modalidades, o extrato de *Lilium martagon* e/ou a composição da presente invenção pode ser preparado para ter uma quantidade relativamente baixa de ácidos graxos saturados nisso. Em certas modalidades preferenciais, o extrato é essencialmente isento, com mais preferência isento, de um ou mais ácidos graxos saturados. Além disso, em certas modalidades preferenciais, a composição como um todo é essencialmente isenta, com mais preferência isenta, de um ou mais ácidos graxos saturados.

[0039] Em certas modalidades, o extrato tem uma razão entre o peso de ácidos graxos poliinsaturados totais de Fórmula I para ácidos graxos saturados totais (peso total de sólidos de ácidos graxos poliinsaturados para o peso total de sólidos de ácidos graxos saturados) de cerca de 3:1 ou maior. Com mais preferência, a razão entre o peso de ácidos graxos poliinsaturados totais de Fórmula I e o peso de ácidos

graxos saturados totais no extrato é de cerca de 4:1 a cerca de 9:1 ou maior. Em certas modalidades mais preferenciais, a razão entre o peso dos ácidos graxos poliinsaturados totais de Fórmula I e o peso dos ácidos graxos saturados totais é cerca de 99:1 ou maior.

[0040] Em certas modalidades, o extrato e/ou composições da presente invenção podem ser essencialmente isentos de certos outros materiais. Em uma modalidade, o extrato é essencialmente isento de um ou mais flavonóides, saponinas, e/ou glicosídeos de flavonóides ou saponinas. Em certas modalidades, o extrato e a composição resultante é essencialmente livre de flavonóides, saponinas e seus glicosídeos. Por exemplo, em certas modalidades da presente invenção, um extrato polar ou não-polar pode adicionalmente extraído com, por exemplo, metanol para remover essencialmente todos os flavonóides, saponinas, e/ou glicosídeos de flavonóides ou saponinas, e/ou pode estar sujeito a cromatografia ou outros métodos para remover esses materiais. Exemplos de flavonóides, saponinas, e/ou seus glicosídeos incluem, mas não se limitam a: Luteolina, Apigenina, Sapogenina, rutinosídeos, Tangeritina, Quercetina, Kaempferol, 8-(3-Metilsuccinil) kaempferol, Miricetina, Fisetina, Isorhamnetina, Paquipodol, Rhamnazina, Hesperetina, Naringenina, Eriodictiol, Etiolina, Homoeriodictiol, Taxifolina (ou Diidroquercetina), Diidrokaempferol, Genisteina, Daidzeina, Gliciteina, epicatequina, 2-feniletil palmitato, Lilalina, Proantocianidinas, 3,6'-diferuloilsucarose, Heloniosida A, Isorhamnetina-3-rutinosídeo, Kaempferol-3-O-[b-D-xilopiranosil-(1→2)-b-D-glucopiranosídeo], Kaempferol-3-O-[b-D-glucopiranosil-(1→2)-b-D-galactopiranosídeo], e similares.

[0041] Quaisquer quantidades adequadas de extrato de planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium martagon* podem ser usadas nas composições da presente invenção. De preferência, as composições compreendem uma quantidade segura e eficaz de extrato de

planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo *Lilium martagon*. Em certas modalidades preferenciais, as composições compreendem um número maior que zero a cerca de 20% de extrato de planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium martagon*. Em certas outras modalidades preferenciais, as composições compreendem de cerca de 0,0001 a cerca de 20%, de cerca de 0,001 a cerca de 10%, de cerca de 0,01 a cerca de 5%, de cerca de 0,1 a cerca de 5%, ou de cerca de 0,2 a cerca de 2% de extrato de planta inteira, flor, caule, folhas e/ou bulbo de *Lilium martagon*. Em certas outras modalidades preferenciais, as composições compreendem um número maior que zero a cerca de 1%, de cerca de 0,0001 a cerca de 1%, de cerca de 0,001 a cerca de 1%, ou de cerca de 0,01 a cerca de 1% de planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium martagon*. Em certas outras modalidades preferenciais, as composições compreendem de cerca de 1 a cerca de 5%, de preferência de 2 a cerca de 5% de extrato de planta inteira, flor, caule, folhas e/ou bulbo de *Lilium martagon*. Para uso na presente invenção, a menos que seja especificado de outro modo, todas as porcentagens de ingredientes na composições são de porcentagem em peso de ingredientes ativos/sólidos com base no peso total da composição.

[0042] Em certas modalidades preferenciais, as composições da presente invenção compreendem uma porcentagem total, em peso, de cerca de 0,001 a 20 % em peso (com base no peso total de ácidos graxos poliinsaturados no peso total da composição como um todo) de ácidos graxos poliinsaturados que têm uma estrutura de Fórmula I (acima). Os ácidos graxos poliinsaturados de Fórmula I podem ser introduzidos na composição como parte do extrato de *Lilium martagon* e/ou podem ser introduzidos à composição independentemente do extrato de *Lilium martagon*. Em modalidades preferenciais, o extrato de *Lilium martagon* na composição compreende pelo menos uma porção

de ácidos graxos poliinsaturados de Fórmula I na composição. Em modalidades mais preferenciais, as composições da presente invenção compreendem uma porcentagem em peso total de 0,01 a 10 % em peso, com mais preferência de 0,1 a 5 % em peso, e com mais preferência ainda de 0,1 a 3 % em peso ou 0,5 a 5 % em peso de ácidos graxos poliinsaturados de Fórmula I.

[0043] Qualquer veículo aceitável pode ser usado nas composições da presente invenção. De preferência, em uma composição para tratamento da pele, o veículo é um veículo cosmeticamente aceitável. Conforme será percebido pelos versados na técnica, os veículos cosmeticamente aceitáveis compreendem veículos que são adequados para uso em contato com o corpo, em particular a pele, para aplicações de clareamento da pele, sem toxicidade, incompatibilidade, instabilidade, irritação, resposta alérgica, e similares. Uma quantidade segura e eficaz do veículo é de cerca de 50% a cerca de 99,999%, de preferência cerca de 80% a cerca de 99,9%, com mais preferência de cerca de 99,9% a cerca de 95%, e com a máxima preferência de cerca de 99,8% a cerca de 98% da composição. O veículo pode estar em uma ampla variedade de formas. Por exemplo, veículos de emulsão, incluindo, mas não se limitando a, emulsões de óleo em água, água em óleo, água em óleo em água, e óleo em água em silicone, são úteis na presente invenção. Essas emulsões podem cobrir uma ampla gama de viscosidades, por exemplo, de cerca de 0,1 Pa.s (100 cps) a cerca de 200 Pa.s (200,000 cps). Exemplos de veículos cosmeticamente aceitáveis adequados incluem solventes cosmeticamente aceitáveis e materiais para soluções, suspensões, loções, cremes, séruns, essências, géis, loções tônicas, bastões, aspersões, pomadas, loções líquidas, sabonetes em barra, xampus, condicionadores de cabelos, pastas, espumas, musses, talcos, cremes de barbear, lenço, emplastros, faixas, emplastros enriquecidos, emplastros de microagulhas,

bandagens, hidrogéis, produtos formadores de filme, máscaras faciais e corporais, maquiagem, gotas líquidas, e similares. Esses tipos de produtos podem conter vários tipos de veículos cosmeticamente aceitáveis incluindo, mas não se limitando a, soluções, suspensões, emulsões como microemulsões e nanoemulsões, géis, sólidos, lipossomas, outras tecnologias de encapsulação, e similares. A seguir estão exemplos não limitantes de tais veículos. Outros veículos podem ser formulados por aqueles versados na técnica.

[0044] Em uma modalidade, o veículo contém água. Em uma modalidade adicional, o veículo pode, também, conter um ou mais solventes aquosos ou orgânicos. Exemplos de solventes orgânicos incluem, mas não se limitam a: dimetil isosorbide; isopropilmiristato; tensoativos de natureza catiônica, aniônica e não-iniônica; óleos vegetais; óleos minerais; ceras; gomas; agentes gelificantes sintéticos e naturais; alcanóis; glicóis; e polióis. Exemplos de glicóis incluem, mas não se limitam a, glicerina, propilenoglicol, butilenoglicol, pentalenoglicol, hexilenoglicol, polietilenoglicol, polipropilenoglicol, dietilenoglicol, trietilenoglicol, capril glicol, glicerol, butanediol e hexanetriol, e copolímeros ou misturas dos mesmos. Exemplos de alcanóis incluem, mas não se limitam a, aqueles que têm de cerca de 2 átomos de carbono a cerca de 12 átomos de carbono (por exemplo, de cerca de 2 átomos de carbono a cerca de 4 átomos de carbono), como isopropanol e etanol. Exemplos de polióis incluem, mas não se limitam a, aqueles que têm cerca de 2 átomos de carbono a cerca de 15 átomos de carbono (por exemplo, de cerca de 2 átomos de carbono a cerca de 10 átomos de carbono) como propilenoglicol. Os solventes orgânicos podem estar presentes no veículo em uma quantidade, com base no peso total do veículo, de cerca de 1 por cento a cerca de 99,99 por cento (por exemplo, de cerca de 20 por cento a cerca de 50 por cento). Água pode estar presente no veículo (antes do uso) em uma quantidade de, com base no

peso total do veículo, cerca de 5 por cento a cerca de 95 por cento (por exemplo, cerca de 50 por cento a cerca de 90 por cento). As soluções podem conter quaisquer quantidades adequadas de solvente, incluindo de cerca de 40 a cerca de 99,99%. Certas soluções preferenciais contêm de cerca de 50 a cerca de 99,9%, de cerca 60 a cerca de 99%, de cerca de 70 a cerca de 99%, de cerca de 80 a cerca de 99%, ou de cerca de 90 a 99%.

[0045] Uma loção pode ser produzida a partir de uma solução. As loções contêm tipicamente pelo menos um emoliente em adição a um solvente. As loções podem compreender de cerca de 1% a cerca de 20% (por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 10%) de um emoliente(s) e de cerca de 50% a cerca de 90% (por exemplo, de cerca de 60% a cerca de 80%) de água.

[0046] Um outro tipo de produto que pode ser formulado a partir de uma solução é um creme. Um creme contém tipicamente de cerca de 5% a cerca de 50% (por exemplo, de cerca de 10% a cerca de 20%) de um emoliente(s) e de cerca de 45% a cerca de 85% (por exemplo, de cerca de 50% a cerca de 75%) de água.

[0047] Um outro tipo de produto que pode ser formulado a partir de uma solução é uma pomada. Uma pomada pode conter uma base simples de óleos de animais, vegetais, ou sintéticos ou hidrocarbonetos semi-sólidos. Uma pomada pode conter de cerca de 2% a cerca de 10% de um emoliente mais cerca de 0,1% a cerca de 2% de agente(s) espessante(s).

[0048] As composições úteis na presente invenção podem, também, ser formuladas como emulsões. Se o veículo é uma emulsão, de cerca de 1% a cerca de 10% (por exemplo, de cerca de 2% a cerca de 5%) do veículo contém emulsificante(s). Os emulsificantes podem ser não iônicos, aniônicos, ou catiônicos.

[0049] Loções e cremes podem ser formulados como emulsões.

As loções contêm tipicamente de 0,5% a cerca de 5% de emulsificante(s), enquanto os cremes contêm tipicamente de cerca de 1% a cerca de 20% (por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 10%) de um emoliente(s); de cerca de 20% a cerca de 80% (por exemplo, de cerca de 30% a cerca de 70%) de água; e de cerca de 1% a cerca de 10% (por exemplo, de cerca de 2% a cerca de 5%) de emulsificante(s).

[0050] As preparações para tratamento da pele em emulsão simples, como loções e cremes, do tipo óleo em água e do tipo água em óleo são bem conhecidas na técnica e são úteis na presente invenção. As composições de emulsão multifase, como do tipo água em óleo em água ou do tipo óleo em água em óleo, são também úteis na presente invenção. Em geral, tais emulsões simples ou multifase contêm água, emolientes, e emulsificantes como ingredientes essenciais.

[0051] As composições desta invenção podem também ser formuladas como um gel (por exemplo, um gel aquoso, álcool gel, álcool água, ou óleo gel com o uso de agente(s) gelificante(s) adequado(s)). Os agentes gelificantes adequados para géis aquosos e/ou alcoólicos incluem, mas não se limitam a, gomas naturais, polímeros e copolímeros de ácido acrílico e acrilato, e derivados de celulose (por exemplo, hidróxi metil celulose e hidróxi propil celulose). Os agentes gelificantes adequados para óleos (como óleo mineral) incluem, mas não se limitam a, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado e copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Esses agentes gelificantes contêm tipicamente entre cerca de 0,1% e 5%, em peso, desses agentes gelificantes.

[0052] As composições da presente invenção podem também ser formuladas em uma formulação sólida (por exemplo, um bastão à base de cera, uma composição de sabonete em barra, talco, ou lenço). A composição da presente invenção pode também ser combinada com um substrato sólido, semi-sólido, ou dissolúvel (por exemplo (por

exemplo, um lenço, máscara, bloco, luva, ou faixa).

[0053] As composições da presente invenção podem compreender adicionalmente qualquer de uma variedade de agentes adicionais ativos cosmeticamente. Exemplos de agentes ativos adicionais adequados incluem: agentes de clareamento da pele, agentes de escurecimento, agentes anti-acne, agentes de controle de brilho, agentes microbicidas como antileveduras, antifúngicos, e antibacterianos, agente anti-inflamatórios, agentes antiparasitas, analgésicos externos, filtros solares, fotoprotetores, antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes/tensoativos, cremes hidratantes, nutrientes, vitaminas, intensificadores de energia, agentes antiperspirantes, adstringentes, desodorantes, removedores de pelos, agentes estimuladores de crescimento de cabelos ou pelos, agentes de retardo de crescimento de pelos, agentes firmadores, aceleradores de hidratação, aceleradores de eficácia, agentes anticalosidades, agentes para condicionamento da pele, agentes anticelulite, fluoretos, agentes de branqueamento de dentes, agentes antiplaca, agentes de dissolução de placas, agentes de controle de odor como mascaramento de odor ou agentes modificadores de pH, e similares. Exemplos de vários agentes ativos adicionais adequados e aceitáveis cosmeticamente incluem hidróxi-ácidos, peróxido de benzoíla, D-pantenol, filtros UV como por exemplo, mas não se limitando a, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizole dissódico (Neo Helio-pan AP), dietil amino hidróxi benzoil hexil benzoato (Uvinul A Plus), ecamsule (Mexoryl SX), antranilato de metila, ácido 4-amino benzóico (PABA), cinoxato, etilhexil triazona (Uvinul T 150), homosalato, cânfora 4-metil benzilideno (Parsol 5000), octil metoxicinamato (Octinoxato), octil salicilato (Octisalato), padimato O (Escalol 507), fenil benzimidazol ácido sulfônico (Ensulizole), polissilicone-15 (Parsol SLX), salicilato de trolamina, Bemotrizinol (Tinosorb S), benzofenonas 1-12, dioxibenzona, drometrizol trisiloxano (Mexoryl XL), iscotrizinol (Uvasorb

HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoc-trizol (Tinosorb M), dióxido de titânio, óxido de zinco, carotenóides, removedores de radicais livres, armadilhas químicas, retinóides e pre-cursoros retinóides como o retinol, ácido retinóico e palmitato de retinil, ceramidas, ácidos graxos poliinsaturados, ácidos graxos essenciais, enzimas, inibidores enzimáticos, minerais, hormônios como estróge-nos, esteroidais como hidrocortisona, 2-dimetil amino etanol, sais de cobre como cloreto de cobre, peptídeos contendo cobre como Cu:Gly-His-Lys, coenzima Q10, aminoácidos como prolina, vitaminas, ácido lactobiônico, acetil-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribose, transportadores de elétrons como NADH e FADH₂, e outros extratos botânicos como aveia, aloe vera, matricária, soja, extratos de cogume-lo Shiitake, e derivados e misturas dos mesmos.

[0054] Em certas modalidades preferenciais, as composições da presente invenção são composições para tratamento da pele que compreendem um extrato de planta inteira, flor e/ou bulbo de *Lilium martagon* e pelo menos uma agente ativo de clareamento de pele adi-cional. Exemplos de agentes ativos de clareamento da pele adicionais adequados incluem, mas não se limitam a, inibidores de tirosinase, agentes inibidores de melanina, agentes inibidores de transferência de melanosoma incluindo antagonistas de PAR-2, esfoliantes, protetores solares, retinóides, antioxidantes, ácido Tranexâmico, agentes de alve-jamento de pele, alantoína, opacificantes, talcos e sílicas, sais de zin-co, e similares, e outros agentes conforme descrito em Solano *et al.* Pigment Cell Res. volume 19, páginas 550 a 571.

[0055] Exemplos de inibidores da tirosinase adequados incluem, mas não se limitam a vitamina C e seus derivados, vitamina E e seus derivados, ácido cójico, arbutina, resorcinóis, hidroquinona, flavonas como por exemplo, flavonóides de alcaçuz, extrato de raiz de alcaçuz, extrato de raiz de amora, extrato de raiz de Dioscorea composita, ex-

trato de Saxifraga e similares, ácido elágico, salicilatos e derivados, glicosamina e derivados, fulereno, hinokitiol, ácido dióico, acetil glicosamina, Magnolignane, combinações de dois ou mais dos mesmos, e similares. Exemplos de derivados de vitamina C incluem, mas não se limitam a, ácido ascórbico e sais, ácido ascórbico 2 glicosídeo, ascorbil fosfato de sódio, ascorbil fosfato de magnésio, e extrato natural enriquecido em vitamina C. Exemplos de derivados de vitamina E incluem, mas não se limitam a, alfa-tocoferol, beta tocoferol, gama tocoferol, delta tocoferol, alfa tocotrienol, beta tocotrienol, gama tocotrienol, delta tocotrienol e misturas dos mesmos, acetato de tocoferol, fosfato de tocoferol e extratos naturais enriquecidos com derivados de vitamina E. Exemplos de derivados de resorcinol incluem, mas não se limitam a, resorcinol, resorcinóis 4-substituídos como 4-alkil resorcinóis como 4-butil resorcinol (rucinol), 4-hexil resorcinol, fenil etil resorcinol, 1-(2,4-dihidróxi fenil)-3-(2,4-dimetóxi-3-metilfenil)-Propano e similares e extratos naturais enriquecidos em resorcinóis. Exemplos de salicilatos incluem, mas não se limitam a, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido 4-metóxi salicílico e seus sais. Em certas modalidades preferenciais, os inibidores da tirosinase incluem um resorcinol 4-substituído, um derivado de vitamina C, ou um derivado de vitamina E. Em modalidades mais preferenciais, o inibidor de tirosinase compreende fenil etila resorcinol, 4-hexil resorcinol, ou ascorbil-2-glicosídeo.

[0056] Exemplos de agentes de degradação de melanina adequados incluem, mas não se limitam a, peróxidos e enzimas como peroxidases e ligninases. Em certas modalidades preferenciais, os agentes inibidores de melanina incluem um peróxido ou uma ligninase.

[0057] Exemplos de agentes inibidores de transferência de melanossoma adequados incluindo os antagonistas de PAR-2 como o inibidor de tripsina de soja ou inibidor de Bowman-Birk, vitamin B3 e derivados como a niacinamida, soja essencial, soja integral, extrato de so-

ja. Em certas modalidades preferenciais, os agentes inibidores de transferência de melanossoma incluem um extrato de soja ou niacina-mida.

[0058] Exemplos de esfoliantes incluem, mas não se limitam a, alfa-hidróxi ácidos, como ácido láctico, ácido glicólico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ou qualquer combinação de qualquer um dos anteriormente mencionados, beta-hidróxi ácidos como ácido lactobiónico e ácido glucônico, e esfoliação mecânica como microdermoabrasão. Em certas modalidades preferenciais, o esfoliante inclui ácido glicólico ou ácido salicílico.

[0059] Exemplos de protetores solares incluem, mas não se limitam a, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizol dissódico (Neo Heliopan AP), dietilamino hidróxi benzoil hexil benzoato (Uvinul A Plus), ecamsule (Mexoryl SX), antranilato de metila, ácido 4-aminobenzóico (PABA), cinoxato, etilhexil triazona (Uvinul T 150), homosalato, 4-metilbenzilideno cânfora (Parsol 5000), octil metóxi cinamato (Octinoxato), octil salicilato (Octisalate), padimato O (Escalol 507), ácido sulfônico fenilbenzimidazol (Ensulizole), polisilicone-15 (Parsol SLX), trolamina salicilato, Bemotrizinol (Tinosorb S), benzofenonas 1-12, dioxibenzona, drometrizol trisiloxano (Mexoryl XL), iscotrizinol (Uvasorb HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoctrizole (Tinosorb M), dióxido de titânio, óxido de zinco, e similares.

[0060] Exemplos de retinóides incluem, mas não se limitam a, retinol, retinaldeído, ácido retinóico, retinil palmitato, isotretinoína, tazarotene, bexarotene e Adapalene. Em certas modalidades preferenciais, o retinóide é o retinol.

[0061] Exemplos de antioxidantes incluem, mas não se limitam a, antioxidantes solúveis em água como compostos sulfidril e seus derivados (por exemplo, metabisulfito sódico e N-acetil-cisteína, glutatona), ácido lipóico e ácido dihidrolipóico, estilbenóides como resveratrol

e derivados, lactoferrina, e ácido ascórbico e derivados de ácido ascórbico (por exemplo, ascobil-2-glicosídeo, ascorbil palmitato e ascorbil polipeptídeo). Os antioxidantes solúveis em óleo adequados para uso nas composições desta invenção incluem, porém sem caráter limitativo, hidroxitolueno butilado, retinóides (por exemplo, retinol e palmitato de retinila), tocoferóis (por exemplo, acetato de tocoferol), tocotrienóis e ubiquinona. Extratos naturais contendo antioxidantes adequados para uso nas composições desta invenção incluem, porém sem caráter limitativo, extratos contendo flavonóides e isoflavonóides e seus derivados (por exemplo, genisteína e diadzeína), extratos contendo resveratrol e similares. Exemplos desses extratos naturais incluem semente de uva, chá verde, pinho cortiça, matricária, matricária livre de partenolida, extratos de aveia, extrato de pomelo, extrato de germe de trigo, hisperedina, extrato de uva, extrato de Portulaca, Licoalcona, calcona, 2,2'-dihidróxi calcona, extrato de Prímula, própolis, e similares.

[0062] O agente ativo cosmeticamente aceitável original pode estar presente em uma composição em qualquer quantidade adequada, por exemplo, em uma quantidade de cerca de 0,0001% a cerca de 20% em peso da composição, por exemplo, cerca de 0,001% a cerca de 10% como cerca de 0,01% a cerca de 5%. Em certas modalidades preferenciais, em uma quantidade de 0,1% a 5% e em outra modalidade preferencial de 1% a 2%.

[0063] Uma variedade de outros materiais podem também estar presentes nas composições da presente invenção. Estes incluem, por exemplo, agentes quelantes, umectantes, opacificantes, condicionadores, conservantes, fragrâncias e similares. As composições podem incluir tensoativos, por exemplo, aqueles selecionados a partir do grupo consistindo em tensoativos aniônicos, não-aniônicos, anfotéricos, catiônicos, ou uma combinação de dois ou mais dos mesmos.

[0064] Em certas modalidades preferenciais, a presente invenção está na forma de um substrato que compreende uma composição da presente invenção. Qualquer substrato adequado pode ser usado na presente invenção. Exemplos de substratos adequados e materiais de substrato são apresentados, por exemplo, nos Pedidos Publicados U.S. nºs 2005/0226834 e 2009/0241242, os quais estão aqui incorporados a título de referência em sua totalidade.

[0065] Em certas modalidades preferenciais, o substrato é um lenço ou uma máscara facial. De preferência, essas modalidades compreendem um substrato insolúvel em água, como é definido nas referências citadas acima. Para certas modalidades, o substrato insolúvel em água pode ter um tamanho e formato de modo que cubra a face de um usuário humano para facilitar a aplicação substrato insolúvel em água sobre a face do usuário, como por exemplo, um substrato de máscara. Por exemplo, o substrato de máscara insolúvel em água pode ter aberturas para uma boca, nariz, e/ou olhos do usuário. Alternativamente, o substrato insolúvel em água pode não ter essa abertura. Essa configuração sem aberturas pode ser útil para modalidades da invenção em que o substrato insolúvel em água tem por objetivo cobrir uma extensão não-facial de pele ou se o substrato insolúvel em água tem por objetivo ser usado como um lenço. O substrato insolúvel em água pode ter vários formatos, como um formato angular (por exemplo, retangular) ou formato arqueado como, por exemplo, circular ou oval.

[0066] Em uma modalidade da invenção, o produto inclui uma pluralidade de substratos insolúveis em água de diferentes formatos. Em uma modalidade da invenção, o produto inclui um primeiro substrato insolúvel em água e um segundo substrato insolúvel em água. O primeiro substrato insolúvel em água é formado para aplicação na testa e o segundo substrato insolúvel em água é formado para aplicação ad-

jacente à boca, como áreas acima e/ou abaixo dos lábios, do queixo, e/ou bochechas. Em uma modalidade da invenção, o primeiro substrato insolúvel em água é aplicado à região do nariz. O primeiro substrato insolúvel em água tem uma área de superfície de cerca de 100 cm² a cerca de 200 cm², como de cerca de 120 cm² a cerca de 160 cm² e o segundo substrato insolúvel em água tem uma área de superfície de cerca de 100 cm² a cerca de 300 cm², como de cerca de 150 cm² a cerca de 250 cm². Em uma modalidade da invenção, o substrato insolúvel em água tem uma baixa dureza de modo que pode, por exemplo, cobrir prontamente ou conformar-se à face ou outras partes do corpo do usuário.

[0067] A presente invenção compreende adicionalmente métodos de clareamento da pele pela aplicação, à pele que necessita de tratamento de clareamento, de um extrato de planta inteira, flor, caule, folhas e/ou bulbo de *Lilium martagon* conforme os extratos e modalidades são descritos acima. Em certas modalidades, o método compreende a aplicação de uma composição da presente invenção que compreende um extrato de planta inteira, flor, caule, folhas e/ou bulbo de *Lilium martagon* conforme as composições são descritas acima em várias modalidades, à pele que necessita de clareamento de pele.

[0068] A presente invenção pode compreender a aplicação a qualquer pele do corpo que necessite da tratamento. Por exemplo, a aplicação pode ser feita a qualquer uma ou mais da pele da face, pescoço, peito, costas, braços, axila, mãos e/ou pernas.

[0069] De preferência, os métodos da presente invenção compreendem a aplicação, de uma quantidade segura e eficaz de extrato de planta inteira, flor, caule, folhas e/ou bulbo de *Lilium martagon* à pele para clareamento da mesma. Em certas modalidades preferenciais, os métodos compreendem a aplicação de um número maior que zero a cerca de 20% de extrato de *Lilium martagon* à pele que necessita de

clareamento. Em certas outras modalidades, os métodos compreendem a aplicação de cerca de 0,0001 a cerca de 20%, de cerca de 0,001 a cerca de 10%, de cerca de 0,01 a cerca de 5%, de cerca de 0,1 a cerca de 5%, ou de cerca de 0,2 a cerca de 2% de extrato de *Lilium martagon* à pele que necessita de clareamento. Em certas outras modalidades preferenciais, os métodos compreendem um número maior que zero a cerca de 1%, de cerca de 0,0001 a cerca de 1%, de cerca de 0,001 a cerca de 1%, ou de cerca de 0,01 a cerca de 1% de extrato de *Lilium martagon* à pele. Em certas outras modalidades preferenciais, os métodos compreendem a aplicação de cerca de 1 a cerca de 5%, de preferência cerca de 2 a cerca de 5% de extrato de *Lilium martagon* à pele.

[0070] Qualquer método adequado de aplicação do extrato à pele que necessita de tratamento pode ser usado de acordo com a presente invenção. Por exemplo, o extrato pode ser aplicado diretamente a partir de uma embalagem à pele que necessita de tratamento, pelas mãos à pele que necessita de tratamento, ou pode ser transferido de um substrato como um lenço ou máscara, ou uma combinação de dois ou mais dos mesmos. Em outras modalidades, o extrato pode ser aplicado através de um conta-gotas, tubo, aplicador de esfera, emplastro ou adicionado ao banho ou de outro modo ser aplicado à pele, e similares.

[0071] Em certas modalidades, os métodos da presente invenção compreendem adicionalmente a etapa de deixar o extrato de planta inteira, flor e/ou bulbo *Lilium martagon* em contato com a pele durante um período de tempo. Por exemplo, em certas modalidades, após a aplicação, o extrato é deixado em contato com a pele por um período de cerca de 15 minutos ou maior. Em certas modalidades preferenciais, o extrato é deixado em contato com a pele por um período de cerca de 20 minutos ou maior, de preferência cerca de 1 hora ou maior.

[0072] Em certas modalidades, o método da presente invenção compreende um regime que compreende a aplicação do extrato de planta inteira, flor e/ou bulbo de *Lilium martagon* à pele múltiplas vezes durante um período selecionado de tempo. Por exemplo, em certas modalidades, a presente invenção apresenta um método de clareamento da pele que compreende a aplicação, à pele que necessita de clareamento, de uma composição que compreende um extrato de planta inteira, flor e/ou bulbo de *Lilium martagon* uma ou duas vezes diariamente durante pelo menos 12 semanas.

[0073] Em certas modalidades preferenciais, os métodos da presente invenção compreendem a aplicação de pelo menos duas composições ou produtos diferentes que compreendem o extrato de planta inteira, flor e/ou bulbo de *Lilium martagon* à pele. Por exemplo, os métodos podem compreender a aplicação, de uma primeira composição que compreende o extrato de planta inteira, flor e/ou bulbo de *Lilium martagon*, à pele que necessita de tratamento de clareamento, seguida da aplicação de uma segunda composição que compreende o extrato de planta inteira, flor e/ou bulbo de *Lilium martagon*, mas que é de outro modo diferente da primeira composição, à pele que necessita de clareamento da pele. Em certas modalidades preferenciais, a primeira e a segunda composição podem ser selecionadas independentemente a partir do grupo que consiste em loções, cremes de limpeza, máscaras, lenços, cremes, séruns, géis, e similares. Em certas modalidades preferenciais, pelo menos uma da primeira e da segunda composições é um creme de limpeza, loção, creme, essência, ou sérum, e a outra é uma máscara facial ou lenço. Em certas outras modalidades preferenciais, pelo menos uma da primeira e da segunda composições é um creme de limpeza e a outra é uma loção ou creme.

[0074] Em certas outras modalidades preferenciais, o método compreende a aplicação de pelo menos três produtos que compreen-

dem o extrato de de planta inteira, flor e/ou bulbo de *Lilium martagon* à pele que necessita de clareamento da pele. De preferência, esses três produtos são selecionados a partir do grupo consistindo em cremes de limpeza, loções, cremes, essências, e máscaras faciais.

Exemplos

[0075] Os seguintes métodos de teste foram usados nos Exemplos:

Teste de Inibição da Síntese de Melanina

[0076] Amostras de controle de células de melanoma de roedor B16(F10) foram preparadas e cultivadas conforme indicado abaixo, mas sem adição de qualquer amostra de teste e sem exposição a UVB (controle não-tratado). Outras amostras de controle foram preparadas e cultivadas conforme indicado abaixo sem adição da amostra de teste e exposição a UVB conforme descrito abaixo (controle tratado). Uma ou mais amostras de células B16(F10) foram preparadas e cada uma foi pré-tratada com uma amostra de teste (por exemplo E1) seguida de exposição a UVB conforme descrito abaixo. Durante o tratamento, a melanogênese estimulada por UVB nas células e compostos de teste foram avaliadas com base na sua capacidade para inibir ou desacelerar a taxa de melanogênese. As células foram lisadas para medição de proteína a 595 nm e do conteúdo de melanina a 470 nm. A potência dos compostos de teste foi determinada pela comparação da porcentagem de inibição alcançada pelos composto de teste contra o controle tratado.

Procedimento de Teste:

[0077] No primeiro dia, células de melanoma de roedores B16(F10) foram semeadas em placas de 60 mm com uma densidade de aproximadamente 1 de células por placa e incubadas durante 48 horas a 37°C, com 5% de CO₂. No segundo dia, as células com uma taxa de confluência de 90 a 100% foram tratadas com o composto de

teste a uma concentração predeterminada (por exemplo 25 µg/mL) durante duas horas (apenas para as amostras do composto de teste) seguido pela exposição a 20 mJ/cm² de UVB (para as amostras de teste e controle tratado). As células foram cultivadas no terceiro dia (24 horas após a irradiação por UVB para as amostras de teste e controle tratado) e lisadas em tampão de lise de proteína (50 mM Tris, pH 8, 2 mM de EDTA, 150 mM de NaCl, e 1 % Triton X 100 - um tensoativo não-iônico adquirido junto a BioRad Cat.#: 161-0407), e centrifugadas. O sobrenadante resultante foi misturado apropriadamente com um ensaio de corante para proteína (reagente de ensaio de proteína Bio-rad) e um espectrofotômetro (Molecular Devices VERSAmax) foi usado para determinar a densidade óptica (DO de ensaio de proteína) da amostra a 595 nm. O pélete celular remanescente após a remoção do sobrenadante foi dissolvido em tampão DMSO alcalino, e a solução resultante usada para um ensaio de absorbância de melanina a 470 nm para determinar a DO do ensaio de melanina.

[0078] Três amostras de cada um do controle não-tratado, controle tratado, e cada amostra de teste foram feitas e a DO de Melanina e Proteína medida para cada uma. A melanina normalizada para cada controle não-tratado (3 amostras), controle tratado (3 amostras) e amostra de teste (3 amostras para cada composto de teste) foi calculada através da seguinte equação:

$$\text{Melanina Normalizada} = \frac{\text{DO de ensaio de melanina}}{\text{DO do ensaio de proteína}}$$

[0079] A melanina média normalizada dos controles não tratados foi calculada (soma dos três valores calculados dividido por 3), e a melanina média normalizada dos controles tratados calculada de modo similar.

[0080] O Valor de Indução do Controle foi calculado através da equação:

$$\text{Valor de Indução de Controle} = \text{Melanina média normalizada do controle tratado} - \text{Melanina média normalizada do controle não - tratado}$$

[0081] O valor de indução com cada amostra de teste é então calculado através da equação:

$$\text{Valor de Indução com Amostra de Teste} = \text{Melanina normalizada da amostra de teste} - \text{melanina média normalizada de controle não - tratado}$$

[0082] A % de inibição para cada amostra de teste é então calculada através da equação:

$$100 \times \left[\frac{(\text{Valor de Indução do Controle} - \text{Valor de Indução com Amostra de Teste})}{\text{Valor de Indução do Controle}} \right]$$

[0083] A % de inibição média é calculada como a soma dos três valores de % de inibição resultantes para cada amostra de teste dividido por três.

[0084] A sequência de cálculo para % de inibição é explicada por um exemplo teórico; consulte a tabela seguinte.

Média normalizada de melanina Controle Não-tratado	0,98
Melanina média normalizada Controle tratado com UVB	2,56
Valor de indução do controle	2,56 - 0,98 = 1,58
Melanina média normalizada Amostra de teste	1,04
Valor de Indução para a Amostra de Teste	1,04 - 0,98 = 0,06
% de Inibição para a Amostra de Teste	$\left[\frac{(1,58 - 0,06)}{1,58} \right] \times 100 = 96,20\%$

Modelo de Equivalentes Epidérmicos de Pele como um Teste de Clareamento de pele (ΔL)

[0085] Os tecidos de equivalente epidérmico de pele estão disponíveis comercialmente junto ao SistemaMatTek's MelanoDerm™ e foram usados para os seguintes testes. O SistemaMatTek's MelanoDerm™ consiste em queranócitos (NHEK) e melanócitos epidérmicos (NHM) derivados de seres humanos que foram cultivados para formar um modelo de múltiplas camadas altamente diferenciado da epiderme humana. Especificamente, os tecidos MEL-300-B, cada um com 9 mm

de diâmetro foram usados nos seguintes testes.

[0086] Os materiais de teste preparados em um veículo apropriado e as concentrações testadas foram aplicados topicamente ao modelo de pele diariamente e o experimento durou 8 dias. A medição foi tomada no dia 9.

[0087] Os pontos finais de escurecimento de tecido macroscópicos e microscópicos foram medidos por fotografias com uma câmera digital. O Grau de Luminosidade da cada tecido (Valor L) foi medido com o uso de um espectrofotômetro (Konica Minolta CM-2600d). O ΔL (grau de luminosidade quando comparado ao controle) para cada amostra de teste é calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$\Delta L = \text{valor L de amostra tratada} - \text{valor L de amostra de controle.}$$

[0088] De acordo com certas modalidades preferenciais, as composições da presente invenção são eficazes para alcançar um ΔL de acordo com este teste de valor maior que zero. Com mais preferência, as composições da presente invenção são efetivas em alcançar um ΔL de cerca de 0,15 ou maior, com mais preferência de cerca de 0,5 ou maior, com mais preferência de cerca de 1 ou maior, com mais preferência de cerca de 1,5 ou maior, e com mais preferência ainda de cerca de 2 ou maior.

Teste de Viabilidade Celular

[0089] A viabilidade celular do tecido durante o experimento foi avaliada com o uso do ensaio MTT descrito da seguinte forma. O Ensaio de Viabilidade de Tecido MTT é um sistema de ensaio colorimétrico que mede a redução de umbrometo de metiltiazolildifeniltetrazólio (MTT) amarelo em um produto púrpura insolúvel pelas mitocôndrias de células viáveis.

[0090] Os tecidos epidérmicos da pele usados anteriormente para determinar o grau de luminosidade para cada material de teste e de tecidos não-tratados foram usados para determinar a porcentagem de

células viáveis restantes ao final do experimento. Os tecidos epidérmicos de pele após a determinação de grau de luminosidade foram incubados com reagente MTT durante 3 horas. Após a incubação um tampão de extração é adicionado para lisar as células e deixado para agir de um dia para o outro. As amostras foram lidas com o uso de um leitor de placa em um comprimento de onda de 570 nm e comparadas contra o controle não-tratado e expressas em % de Viabilidade Celular como de controle. Uma redução maior $\geq$ ou igual a 30% da viabilidade celular a partir do controle considera como uma indicação significativa de toxicidade celular causada pelos materiais de teste. A quantidade de cor púrpura produzida é diretamente proporcional ao número de células viáveis.

Exemplo 1: Preparação de extrato de flor de *Lilium* (E1 - E4):

[0091] Os extratos foram preparados da seguinte forma: pó seco de flores de *Lilium martagon* obtidas junto à Prisna, foi suspenso com solvente (conforme mostrado na Tabela 10) em uma razão aproximada de 1:10 (matéria-prima/solvente). A suspensão foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. O sobrenadante foi então removido por filtração. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida em um evaporador a 30-40°C.

Tabela-1: extratos de E1-E4 obtidos de pó seco de flor de *Lilium martagon*.

Extrato de Flor	Solvente
E1	hexano
E2	Água
E3	metanol
E4	Clorofórmio

[0092] A análise por HPLC de E1 e E4 revelou que eles são compostos tipicamente por lipídeos (pelo menos 50% ou mais), especificamente ácidos graxos ômega insaturados e seus ésteres. Vários áci-

dos graxos ômega e ácidos graxos saturados foram identificados a partir de E1 & E4, por exemplo, ácido Linoléico, ácidos Linolênicos, triglicerídeos, e ácido palmítico. Os extratos E2 e E3 são compostos principalmente de componentes polares com pouca ou nenhuma retenção na coluna C18 e também não mostraram quaisquer lipídeos.

Exemplo 2: extratos de bulbo de *Lilium martagon* (E5 - E8):

[0093] Os extratos E5-E7 foram preparados da seguinte forma: pó seco de bulbos de *Lilium martagon* obtidos junto à Prisma, foi suspenso com solvente (conforme mostrado na Tabela 2) em uma razão aproximada de 1:10 (matéria-prima/solvente). A suspensão foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. O sobrenadante foi removido por filtração. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida em um evaporador a 30-40°C. E8 era um extrato não-polar obtido diretamente junto à Prisma, Holanda.

Tabela-2: Extratos E5-E7 obtidos a partir de pó seco de bulbo de *Lilium martagon*.

Extrato de Bulbo	Solvente	Rendimento (%)
E5	hexano	0,57
E6	Água	28,2
E7	metanol	12,9

[0094] A análise por HPLC de E5 revelou que o extrato era composto principalmente de lipídeos (pelo menos 50% ou mais), especificamente ácidos graxos ômega insaturados e seus ésteres. O extrato E8 tem quantidades significativas de componentes polares e lipídeos em uma razão aproximada de 1:3-1:4, respectivamente. Os componentes polares presentes em E8 mostram alguma retenção em C18 e o perfil de lipídeos é diferente de E5. Vários ácidos graxos ômega e ácidos graxos saturados foram identificados a partir de E5 & E8, por exemplo, ácido Linoléico, ácidos Linolênicos, triglicerídeos, e ácido palmítico. Os extratos E6 e E7 são compostos principalmente de com-

ponentes com nenhum ou muito poucos lipídeos.

Exemplo 3: Preparação de extrato de folha de *Lilium martagon* (E9 - E12):

[0095] Os extratos foram preparados da seguinte forma: pó seco de folhas de *Lilium martagon* obtidas junto à Prisma, foi suspenso com solvente (conforme mencionado na Tabela 3) em uma razão aproximada de 1:10 (matéria-prima/solvente). A suspensão foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. O sobrenadante foi então removido por filtração. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida em um evaporador a 30-40°C.

Tabela-3: Extratos E9-E12 obtidos de pó seco de folhas de *Lilium martagon*.

Extrato de Flor	Solvente
E9	hexano
E10	Água
E11	metanol
E12	Clorofórmio

Exemplo 4: Preparação de extratos de sêrum de planta, bulbo, flor, ou folha de *L. martagon*:

[0096] Em outro exemplo os extrato de sêrum de planta são preparados a partir de suco celular de planta inteira, bulbo inteiro, flor inteira ou misturas de dois ou mais dos mesmos. O método detalhado de extração é publicado na literatura de patentes U.S. 7442391 B2. Este método fornece uma oportunidade exclusiva de maximizar a inibição da melanogênese pela concentração seletiva dos bioativos desejados em um extrato.

Exemplo 4: Determinação de Atividade de Inibição de Síntese de Melanina:

[0097] Os extratos E1-E12 foram testados em células B16 para verificar a inibição da síntese de melanina induzida por UVB de acordo

com o Teste de Inibição da Síntese de Melanina. Os dados de bioatividade resultantes como valores IC50 para os extratos E1-E12 são mencionados na Tabela-4.

Tabela-4: Dados de Inibição da Síntese de Melanina Induzida por UVB

Extrato	Parte de <i>L. martagon</i> usada	Inibição da Síntese de Melanina por UVB, IC50 (µg/mL)
E1	Flor	80
E2	Flor	400
E3	Flor	400
E4	Flor	40
E5	Bulbo	80
E6	Bulbo	700
E7	Bulbo	>500
E8	Bulbo	8
E9	Folha	>100
E10	Folha	>500
E11	Folha	>500
E12	Folha	>100

[0098] Os extratos E1-E12 também foram testados para verificar a inibição da enzima tirosinase de cogumelo até 0,1% e não encontrou atividade significativa para qualquer extrato. Nenhum dos extratos de flor, bulbo, ou folha de *Lilium martagon* é um inibidor da tirosinase.

Exemplo 5: Determinação da Atividade de Inibição da Síntese de Melanina em Modelo de Equivalente Epidérmico de Pele:

[0099] O extrato E8 foi testado para verificar sua eficácia de clareamento de pele em um Modelo Epidérmico de Pele 3D (três dimensões) para a inibição da síntese de melanina, de acordo com o Modelo Epidérmico de Pele, como um Teste de Clareamento de pele. Os resultados de teste confirmaram a eficácia de clareamento de E8 e este pode ser usado em cosméticos como agente de clareamento da pele.

Os dados de tecidos de Equivalente Epidérmico de Pele 3D são registrados na Tabela 5.

Tabela 5: Grau de luminosidade como uma medida da inibição da síntese de melanina em Modelo de Equivalente Epidérmico de Pele com dose tópica de extrato de bulbo E8 de *Lilium martagon*.

Extra-to	Parte de Planta usada	Usada (%)	Grau de Luminosidade (valor Δ L)	Desvio Padrão
E8	bulbo	1	0,53	0,39
		2	1,8	0,17
		5	4,1	0,52

Exemplo 6 - Preparação da Composição

[00100] Uma fórmula de produto típica em creme com ativos de clareamento de pele de *Lilium martagon* é produzida com o uso de ingredientes na Tabela 6 da seguinte forma.

Tabela 6

Item n°	Ingrediente/Função	Nome Comercial/INCI	% em peso
1	Água purificada	Água	Equilíbrio
2	EDTA BD	EDTA dissódico	0,10
3	Emulsificantes	Pemulen TR-1, Brij72, Brij 721, Lanette 22, Amphisol K, Simul-gel EG	4,90
4	Espessantes	Carbopol Ultrez 20, goma Xantana 180	0,20
5	Umectantes	Butilenoglicol, Glicerina	9,00
6	Agente de Condicionamento de Pele	Prodew 300, Cetiol SB-45, Edenor ST 1 MY, Miglyol 812 N, Finsolve TN, DC 200 0,05 Pa.s (50 cps), Fluido DC 345, DC 1403, SP-500	15,75

Item n°	Ingrediente/Função	Nome Comercial/INCI	% em peso
7	Digluconato de Clorexidina 20%	Digluconato de Clorexidina	0,25
8	Extrato de Lírio Chapéu de Turco	Extrato de flor de <i>Lilium marta-gon</i>	1,00
9	conservantes	Metil Parabeno, Etil parabeno, Propil Parabeno	0,60
10	Base Neutralizante	Hidróxido de sódio	Conforme necessário
11	Hydrolite-5	Pentilenoglicol	1,00

[00101] Os ingredientes são misturados conforme os procedimentos padrão. Um breve procedimento geral é descrito aqui para orientação.

[00102] Pré-mistura A: Dissolver o extrato de flor de *Lilium marta-gon* em butilenoglicol e água

[00103] Pré-mistura B: Misturar Glicerina e Xantana 180 até uma mistura uniforme ser alcançada

[00104] Pré-mistura C: Dispersar SP 500 em Butilenoglicol

Fase aquosa:

- Adicionar água em um vaso, iniciar a agitação, adicionar EDTA BD e misturar até obter uniformidade
- Espalhar em Pemulen TR-1 e Carbopol Ultrez 20 e misturar até obter uma mistura translúcida
- Adicionar Prodew 300, Butilenoglicol, e a Pré-mistura Xantural B até obter uniformidade
- Iniciar o aquecimento a 80-83°C
- A 70-75°C, adicionar metil parabeno e misturar até obter uniformidade
- A 80°C, adicionar hidróxido de sódio para neutralizar a fase aquosa,

manter a temperatura até o faseamento

Fase oleosa:

[00105] Misturar Miglyol 815, Finsolve TN, Lanette 22, Edenor ST1 MY, Brij 721, Cetiol SB45, Etil parabeno, Propil parabeno, e aqueça até 80°C, verificar se um material fundido é alcançado antes da mistura durante 20 minutos. A 80°C, adicionar Amphisol K e misturar até ser dispersado de maneira uniforme. Manter a temperatura a 80-83°C até o faseamento.

Faseamento:

- Adicionar a fase oleosa à fase aquosa sob homogeneização
- Adicionar Simulgel EG e misturar até obter uniformidade. Não prosseguir até o efeito de espessamento ser observado.
- Iniciar o resfriamento a 60-65°C
- A 60-65°C, adicionar lentamente a pré-mistura A.
- A 55-60°C, adicionar DC 200 50 cst, DC 345 e DC 14 03 e misturar até obter uniformidade
- A 45°C, adicionar pré-mistura C
- Abaixo de 35°C, adicionar Hydrolite 5, digluconato de Clorohexidina, e misturar até obter uniformidade e homogenizar o lote durante 5 minutos.

Exemplo 7 - Preparação da Composição

[00106] Outra composição de acordo com a invenção foi preparada com o uso de ingredientes mostrados a seguir na Tabela 7.

Tabela 7

Número Serial	nome INCI	Nome comercial	Porcentagem
1	Água	Água purificada	Equilíbrio
2	Goma xantana	Keltrol CG	0,16
3	Edetato Dissódico	VERSENE NA	0,15
4	Petrolato Branco	Perfecta	5

Número Serial	nome INCI	Nome comercial	Porcentagem
5	Triglicerídeo de Cadeia Média	Labrafac CC	0,75
6	Glicerina	glicerol	5,50
7	Óleo de Semente de Ricinus communis	Óleo de Rícino	1,8
8	Álcool cetílico, NF	Lanette 16	2,2
9	Cera Emulsificante, NF	PolaWax, NF	1,5
10	Manteiga de Cacau	Manteiga de Cacau, NF	2
11	Estearato de Glicerila SE	Estearato de Glicerila SE	3,00
12	Estearato de Glicerila/Estearato PEG 100	Lexemul 561	5,00
13	Diazolidinil Uréia	Germall II	0,25
14	Extrato de <i>Lilium martagon</i> (5% ativo)	-	5,00
15	Butilcarbonato de Iodopropinila	Glycacil L	0,1

[00107] A composição acima foi preparada da seguinte forma:

Fase aquosa

[00108] Etapa 1. Carregar Água Purificada dentro do recipiente principal a uma temperatura de 20 a 40°C.

[00109] Etapa 2. Adicionar a Goma Xantana NF ao recipiente principal. * Observar: Se a Goma Xantana estiver granulosa use tela de malha 30.

[00110] Etapa 3. Enxaguar a parede do recipiente principal com Água Purificada para remover a Goma Xantana das paredes.

[00111] Etapa 4. Misturar o lote durante 15 a 25 minutos. Verificar a hidratação da goma e prosseguir se for aceitável

[00112] Etapa 5. Continuar a mistura e adicionar glicerina USP Especial e Edetato Dissódico USP

[00113] Etapa 6. Iniciar o aquecimento do lote a 65°C (63- 67°C) e continuar a misturar.

Fase de óleo

[00114] Etapa 1. Em um recipiente limpo adequado adicionar os seguintes produtos químicos nesta ordem:

[00115] Triglicerídeos de Cadeia Média, Óleo de Rícino, Manteiga de Cacau, e Petrolato Pré-fundido USP

[00116] Etapa 2. Ajustar a temperatura da fase oleosa para 65°C (63- 67°C) e iniciar a mistura em velocidade média.

[00117] Etapa 3. Enquanto aquecer o lote a 65°C, adicionar os seguintes produtos químicos nesta ordem, permitindo a cada um dissolver antes de adicionar o próximo: Estearato de Glicerila SE, Álcool Cetílico, Cera Emulsificante, e Estearado de Glicerila.

[00118] Etapa 4. Quando a temperatura alcançar 65°C (63- 67°C) misturar durante 15 a 25 minutos

Faseamento

[00119] Etapa 1. Quando ambas as fases estiverem homogêneas e a uma temperatura de 63 a 67°C, transferir a fase oleosa à fase aquosa durante a mistura da fase aquosa em velocidade média.

[00120] Etapa 2. Quando a transferência estiver completa, enxaguar o tanque de fase oleosa com Água Purificada. Aquecer as enxagaduras a 63-67°C e adicioná-las ao recipiente principal.

[00121] Etapa. Misturar o lote durante 10 a 20 minutos.

[00122] Etapa 4. Ligar o resfriamento e resfriar o lote a 40°C (38- 42°C).

[00123] Etapa 5. Quando a temperatura estiver a 48-50 ° aumentar

a velocidade para média-alta.

[00124] Etapa 6. Adicionar o extrato de *Lilium martagon* (5% ativo)

[00125] Etapa 7. Quando a temperatura estiver a 44°C ou mais baixa adicionar a Pré-mistura Diazolidinil Uréia.

[00126] Etapa 8. Adicionar carbamato de iodo propil butila.

[00127] Etapa 9. Misturar o lote durante 5 a 10 minutos.

[00128] Etapa 10. Se necessário, adicionar ao lote quantidade suficiente de Água Purificada.

[00129] Etapa 11. Continuar misturando e iniciar o resfriamento do lote a 32- 34°C.

[00130] Etapa 12. Quando o lote alcançar 33°C (32- 34°C) desligar a mistura e interromper o resfriamento.

Pré-mistura Diazolidinil Uréia (Germall II)

[00131] Etapa 1. Em um tanque de pré-mistura de ácido inoxidável adicionar Água Purificada.

[00132] Etapa 2. Iniciar misturando a água e adicionar Diazolidinil Uréia.

[00133] Etapa 3. Misturar durante 10 a 20 minutos adicionais para dissolver completamente.

[00134] Etapa 4. Reter a pré-mistura para adição ao lote.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um extrato selecionado do grupo consistindo em extratos de planta inteira de *Lilium martagon*, extratos de flor de *Lilium martagon*, extratos de caule de *Lilium martagon*, extratos de bulbo de *Lilium martagon*, extratos de folhas de *Lilium martagon* e combinações de dois ou mais dos mesmos, um veículo, e um material selecionado do grupo consistindo em tensoativos, agentes quelantes, emolientes, umectantes, condicionadores, conservantes, opacificantes, fragrâncias, e combinações de dois ou mais dos mesmos.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito extrato é um extrato não-polar.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o dito extrato não-polar foi extraído com o uso de dois ou mais solventes selecionados do grupo consistindo em alcanos C₁-C₈ e clorofórmio.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o dito extrato compreende um extrato não-polar de bulbo de *Lilium martagon*.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o dito extrato compreende um extrato não-polar de flor de *Lilium martagon*.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito extrato compreende um extrato polar.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o dito extrato polar foi extraído com o uso de um ou mais solventes que compreendem água, etanol, metanol, ou combinações dos mesmos.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 6,

caracterizada pelo fato de que o dito extrato compreende um extrato polar de bulbo de *Lilium martagon*.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o dito extrato compreende um extrato polar de flor *Lilium martagon*.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende um número maior que zero a 20% de extrato de *Lilium martagon*.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende de 0,01 a 5% do extrato de *Lilium martagon*.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dita composição está na forma de uma solução, suspensão, loção, creme, sérum, gel, bastão, aspersão, pomada, loção líquida, sabonete em barra, xampu, condicionador de cabelos, pasta, espuma, talco, musse, creme de barbear, hidrogel, ou produto formador de filme.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende adicionalmente um agente ativo de clareamento da pele adicional.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o dito agente de clareamento da pele adicional é selecionado do grupo consistindo em fenil etila resorcinol, 4-hexil resorcinol, α -arbutina, ácido cójico, Nivitol, ascorbila-2-glicosídeo, extrato de soja, niacinamida, e combinações de dois ou mais dos mesmos.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o veículo compreende uma emulsão.

16. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um extrato selecionado do grupo consistindo em extratos

de flor de *Lilium martagon*, extratos de bulbo de *Lilium martagon*, e combinações de dois ou mais dos mesmos, e um agente ativo de clareamento da pele adicional.

17. Composição, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que o dito agente de clareamento da pele adicional é selecionado do grupo consistindo em fenil etila resorcinol, 4-hexil resorcinol, α -arbutina, ácido cójico, Nivitol, ascorbila-2-glicosídeo, extrato de soja, niacinamida e combinações de dois ou mais dos mesmos.

18. Composição, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o dito extrato compreende um extrato não-polar.

19. Composição, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende de 0,001 a 5% do extrato de madeira de *Paulownia tomentosa*.

20. Composição, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente pelo menos um material selecionado do grupo consistindo em tensoativos, agentes quelantes, umectantes, condicionadores, conservantes, opacificantes, fragrâncias, e combinações de dois ou mais dos mesmos.

21. Máscara facial, caracterizada pelo fato de que compreende um substrato de máscara e uma composição conforme definida na reivindicação 1.

22. Máscara facial, caracterizada pelo fato de que compreende um substrato de máscara e uma composição conforme definida na reivindicação 16.

23. Máscara facial, caracterizada pelo fato de que compreende um substrato de máscara e uma composição conforme definida na reivindicação 20.