

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES
(PCT)

(19) Organização Mundial da
Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional



(43) Data de Publicação Internacional
22 de Junho de 2017 (22.06.2017) WIPO | PCT

(10) Número de Publicação Internacional
WO 2017/100873 A1

(51) Classificação Internacional de Patentes :

A61K 8/365 (2006.01) A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/362 (2006.01) A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/368 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)

(21) Número do Pedido Internacional :

PCT/BR2015/050256

(22) Data do Depósito Internacional :

15 de Dezembro de 2015 (15.12.2015)

(25) Língua de Depósito Internacional :

Português

(26) Língua de Publicação :

Português

(71) Requerente : **UNDERSKIN FARMACÊUTICA LTDA** [BR/BR]; Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08, Galpão A, Chácara Assay, 13174-550 Hortolândia - SP (BR).

(72) Inventores : **CHAVES, Fernanda Gobbo**; Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08, Chácara Assay, 13186-901 Hortolândia - SP (BR). **STEHLLING, Luiz Felipe De Oliveira**; Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08, Chácara Assay, 13186-901 Hortolândia - SP (BR). **MASIERO, Silvana**; Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08, Chácara Assay, 13186-901 Hortolândia - SP (BR). **BARBOSA, Juliana Maria**; Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08, Chácara Assay, 13186-901 Hortolândia - SP (BR). **SANTOS, Camila Pereira**; Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08, Chácara Assay, 13186-901 Hortolândia - SP (BR). **COVESI, Leticia Khater**; Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08, Chácara Assay, 13186-901 Hortolândia - SP (BR). **PAVANI, Matheus**; Rod.

Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08, Chácara Assay, 13186-901 Hortolândia - SP (BR).

(74) Mandatário : **BMA PROPRIEDADE INTELECTUAL LTDA.**; Av. Almirante Barroso, 52, 33ª andar, Centro, 20031-000 Rio de Janeiro (BR).

(81) Estados Designados (*sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes*) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (*sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))



WO 2017/100873 A1

(54) Title : COSMETIC COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) Título : COMPOSIÇÃO COSMÉTICA E SEU USO

(57) Abstract : Described is a cosmetic composition and the use thereof for reducing dermatological disorders arising from the use of alpha hydroxy acids (AHAs), while remaining effective in the process of cell renewal. In particular, said composition contains one or more AHA compounds as active ingredients, wherein the AHA compounds are preferably glycolic acid, lactic acid, mandelic acid and malic acid. Additionally, the composition contains one or more compounds of polyhydroxy acids (PHAs), wherein the PHA compound is preferably lactobionic acid.

(57) Resumo : É descrita uma composição cosmética e seu uso para redução de distúrbios dermatológicos decorrentes do uso de alfa- hidróxiácidos (AHAs), mantendo a sua eficácia no processo de renovação celular. Particularmente, dita composição compreende um ou mais compostos AHAs como ingredientes ativos, em que preferencialmente os compostos AHAs são ácido glicólico, ácido láctico, ácido mandélico e ácido málico. Adicionalmente, a dita composição compreende um ou mais compostos poli-hidróxiácidos (PHAs), em que preferencialmente o composto PHA é o ácido lactobiônico.

COMPOSIÇÃO COSMÉTICA E SEU USO

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma composição cosmética contendo alfa-hidroxiácidos (AHAs) e seu uso. A referida composição apresenta ação calmante e desempenha a função de renovação celular, sem apresentar os efeitos adversos relativos à irritação cutânea. Particularmente, a formulação desempenha a função de prevenção/inibição da síntese de histamina por meio da combinação de polihidroxiácido com compostos alfa-hidroxiácidos, evitando o aparecimento de reações de irritação, prurido e eritema. Mais especificamente, os compostos alfa-hidroxiácidos compreendem ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico e ácido mandélico e o polihidroxiácido compreende ácido lactobiônico.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Por ser o maior órgão do corpo humano, a pele é continuamente exposta a uma variedade de agentes, que podem resultar em alterações em nível molecular, por exemplo, flacidez e rugas. Tais agentes podem ser originados pelo ambiente externo, incluindo radiação solar e poluentes atmosféricos, e pelo ambiente interno, incluindo compostos reativos originados durante o metabolismo normal do organismo ou em decorrência de um distúrbio externo.

A renovação celular é vital para a saúde da pele, pois é responsável pela redução do espessamento da camada córnea, deixando a pele mais lisa e uniforme. Com o passar dos anos, esse processo de renovação celular se torna menos eficiente, resultando na perda de elasticidade da pele e no

consequente envelhecimento cutâneo. Por esse motivo, formulações cosméticas com propriedades antienuelhecimento têm sido amplamente estudadas e desenvolvidas recentemente. Composições contendo alfa-hidróxiácidos (AHAs) têm se mostrado bastante eficazes no combate ao envelhecimento cutâneo. Esses compostos são utilizados em tratamentos dermatológicos, onde sua aplicação tópica estimula o processo de renovação celular, garantindo a revitalização de peles com perda de luminosidade, desvitalizadas e fotoenuelhecidas.

No entanto, ainda há dificuldades no tratamento de distúrbios dermatológicos, pois apesar de apresentarem benefícios cosméticos, tais como melhoria no tratamento de marcas relacionadas à idade, rugas e outros sinais de envelhecimento, os AHAs podem apresentar efeitos adversos relativos à irritação cutânea quando utilizados em altas concentrações (até 10% do peso de uma formulação cosmética destinada a uso doméstico).

Nardin & Guterres (1999) revelam que produtos contendo AHAs são amplamente utilizados para o tratamento antienuelhecimento cutâneo. Além disso, ainda que se realize um ajuste do pH da formulação para que o tratamento fique compatível com o pH da pele (4,2-5,6), muitos produtos contendo AHAs são irritantes à pele sensível ou atópica. As principais reações adversas causadas pelos AHAs incluem eritema severo, inchaço, queimação, coceira, entre outros.

O documento WO0015179 revela o uso de composições contendo alfa-hidróxiácidos e, adicionalmente, ácido petroselínico.

Já os poli-hidroxiácidos (PHAs) são alfa-hidroxiácidos que além da renovação celular, promovem uma ação umectante e antioxidante.

Os principais compostos poli-hidróxiácidos são o ácido lactobiônico, ácido glucônico e a gluconolactona.

O ácido lactobiônico pode ser encontrado no leite. Esse composto possui forte atividade antioxidante, sendo bastante usado comercialmente em soluções para a preservação de órgãos transplantados.

Embora a utilização de composições contendo alfa-hidróxiácidos em tratamentos dermatológicos que promovam a renovação celular seja conhecida do estado da técnica, mostra-se premente o desenvolvimento de uma formulação cosmética que evite o aparecimento de reações de irritação cutânea, mantendo a eficácia no tratamento.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção objetiva prover uma formulação cosmética contendo uma combinação de poli-hidroxiácido (PHA) com alfa-hidróxiácidos (AHAs) e seu uso para redução de distúrbios dermatológicos decorrentes do uso de AHAs, mantendo a sua eficácia no processo de renovação celular.

Uma primeira concretização da presente invenção refere-se a uma composição cosmética contendo alfa-hidróxiácidos (AHAs) com ação calmante. A nova composição aqui apresentada é formulada com um ou mais compostos AHAs e um ou mais compostos poli-hidróxiácidos.

Mais preferencialmente, a composição da presente invenção é formulada com pelo menos quatro compostos AHAs e pelo menos um composto poli-hidroxiácido.

Em uma modalidade preferida, os alfa-hidróxiácidos utilizados na formulação da composição são ácido glicólico, ácido lático, ácido mandélico e ácido málico, sendo que esses compostos estão presentes em uma concentração de 0,1 a 10,0% baseado no peso final da composição. E ainda, o poli-hidroxiácido é o ácido lactobiônico, sendo que sua concentração varia entre 2,0 e 10,0% baseado no peso total da composição final.

Uma segunda concretização da invenção refere-se à formulação cosmética contendo a composição contendo AHAs e um PHA.

Uma terceira concretização da presente invenção está relacionada ao uso da referida composição cosmética em tratamentos dermatológicos antienvhecimento com o objetivo de promover a renovação celular e prevenir o surgimento de efeitos adversos relativos à irritação cutânea.

Estas características da invenção serão descritas em mais detalhes a seguir.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 representa a curva concentração-viabilidade celular da formulação cosmética de AHAs.

A Figura 2 mostra o efeito da formulação cosmética de AHAs sobre a produção de histamina em cultura de queratinócitos

humanos incubados concomitantemente com interleucina-1alfa (IL-1 α).

A Figura 3 ilustra os valores médios obtidos de ITA° (*Individual Typology Angle*) em cada tempo de avaliação, para a formulação cosmética de AHAs e para o controle.

A Figura 4 ilustra os valores médios obtidos de IRC (Índice de Renovação Celular) após 7, 14 e 28 dias para a formulação cosmética de AHAs e para o controle.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

É apresentada, nesta descrição, uma composição cosmética e seu uso como agente promotor de renovação celular. A referida composição compreende a combinação de um ou mais PHAs com um ou mais AHAs com o objetivo de reduzir os sintomas de distúrbios dermatológicos decorrentes do uso de AHAs. Adicionalmente, a referida composição pode compreender o uso de diversos ingredientes cosmeticamente ativos com ação calmante conhecida.

Surpreendentemente, os inventores da presente invenção notaram que a referida composição promove a renovação celular do estrato córneo da pele e desempenha uma ação de prevenção/inibição da síntese de histamina frente a uma concentração alta de alfa-hidróxiácidos.

A formulação da composição é realizada por meio da combinação de um ou mais poli-hidroxiácidos com um ou mais compostos alfa-hidróxiácidos (AHAs), que desempenham a função de agentes queratolíticos.

Exemplos de compostos alfa-hidróxiácidos que podem ser empregados são o ácido benzílico, ácido cítrico, ácido

glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ou uma mistura deles.

Exemplos de compostos poli-hidróxiácidos que podem ser empregados são o ácido glucônico, ácido lactobiônico e a gluconolactona.

Preferencialmente, a formulação da composição é realizada por meio da combinação de pelo menos um poli-hidroxiácido com pelo menos quatro compostos alfa-hidróxiácidos (AHAs)

Mais especificamente, o PHA é o ácido lactobiônico e os compostos alfa-hidróxiácidos (AHAs) são empregados como uma mistura de ácido glicólico, ácido láctico, ácido mandélico e ácido málico.

Além dos compostos alfa-hidróxiácidos, podem ser adicionalmente utilizados outros ingredientes ativos na formulação, tais como ácido glicirrízico ou um de seus derivados cosmeticamente aceitáveis, alfa-bisabolol e rhamnosoft (goma biossacarídica). Esses ativos possuem ação calmante conhecida do estado da técnica.

Os AHAs são ácidos carboxílicos pertencentes à família de ácidos orgânicos. Esses compostos apresentam um grupo carboxila terminal, um ou dois grupamentos hidroxila ligados ao primeiro carbono (posição alfa) e uma cadeia carbônica de comprimento variável. Podem ser obtidos a partir de fontes naturais, tais como frutas, cana de açúcar e mel, ou podem ser sintetizados em laboratório.

O ácido glicólico é o AHA mais utilizado em cosméticos. É derivado da cana-de-açúcar e possui grande capacidade de penetração na epiderme, atuando na diminuição da espessura

da camada córnea hiperqueratínica e promovendo a redução da coesão entre os corneócitos e suas camadas. Além disso, apresenta efeito esfoliativo na pele, proporcionando clareamento e estimulando a síntese de colágeno na derme. Dessa forma, o ácido glicólico age na reversão e prevenção do envelhecimento cutâneo, na melhoria de manchas senis, estrias, cicatrizes de acne, além da aplicação terapêutica de verrugas e em *peelings*.

O ácido láctico pode ser obtido através da fermentação bacteriana da lactose, que é o açúcar do leite. Além disso, também é produzido pelo corpo humano e faz parte do sistema de hidratação natural da pele, favorecendo a elasticidade das fibras, proporcionando a renovação celular e atuando como rejuvenescedor e clareador.

O ácido mandélico é derivado da hidrólise do extrato de amêndoas amargas. É o AHA com maior peso molecular, o que faz com que sua absorção cutânea seja mais lenta e homogênea. Essa ação mais homogênea resulta em um efeito menos irritativo do que os outros AHAs. Além disso, o ácido mandélico ajuda a reverter a degeneração do colágeno causada pela radiação solar, sendo bastante utilizado em cosméticos que objetivam o rejuvenescimento cutâneo.

O ácido málico é uma das fontes naturais de alfa-hidróxiácidos. É encontrado naturalmente em frutas como maçã e pera. Na indústria farmacêutica, é utilizado na higienização e regeneração de ferimentos e queimaduras. Além disso, também pode aumentar a produção de colágeno e combater o envelhecimento da pele provocado pela radiação solar.

Os compostos alfa-hidróxiácidos apresentam moléculas de baixo peso molecular e, portanto, caracterizam-se por penetrar rapidamente na pele, o que pode provocar ardência e queimação cutânea.

Diferentemente dos alfa-hidróxiácidos (AHAs), os polihidróxiácidos (PHAs) apresentam dois ou mais grupamentos hidroxilas, não necessariamente na posição alfa, formando uma estrutura molecular alifática ou alicíclica (Yu & Van Scott, 1996). Por apresentarem estruturas moleculares maiores, os PHAs penetram na pele de modo mais suave e gradual do que os AHAs, contornando os efeitos adversos relativos à irritação cutânea.

Apesar de essa ação ser esperada, é totalmente inesperado o fato de que a adição de um composto PHA em uma formulação cosmética contendo AHAs possa apresentar inibição dos efeitos de irritação cutânea normalmente apresentados pelos compostos AHAs, especialmente quando estes estão em altas concentrações.

De acordo com a presente invenção, os termos "ingrediente cosmeticamente ativo", "ingrediente ativo" e "ativo" são usados intercambiavelmente e referem-se aos compostos em uma composição que promovem um efeito cosmético desejado.

De acordo com a presente invenção, o termo "cosmeticamente aceitável", refere-se a compostos que são comumente usados na técnica cosmética em conjunto com ingredientes ativos. Particularmente, "cosmeticamente aceitável" refere-se a compostos os quais confirmam, sem limitações, forma, aroma, estabilidade e coloração à composição final, de forma segura e tolerável para um usuário do produto final. Em

algumas modalidades, um componente “cosmeticamente aceitável” pode facilitar a absorção de um ou mais ingredientes ativos sob aplicação.

Excipientes cosmeticamente aceitáveis compreendem, sem limitações, agentes de ajuste de pH, condicionantes, conservantes, espessantes, emolientes, emulsionantes, absorventes, aglutinantes, fragrâncias, agentes formadores de filme, solventes, umectantes, antioxidantes, agentes controladores de viscosidade, tensoativos, sequestrantes e veículos.

Exemplos de agentes de ajuste de pH incluem, sem limitações, aminometilpropanol (AMP), bicarbonato de sódio, carbonato de amônio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, trietanolamina, fosfato de sódio monobásico e fosfato de sódio dibásico.

Exemplos de condicionantes incluem, sem limitações, ácido glicirrízico, bisabolol, caprilil meticona e goma biossacarídica-2.

Exemplos de conservantes incluem, sem limitações, fenoxietanol, imidazolidinil ureia, etilhexilglicerina, metilisotiazolinona, metilcloroisotiazolinona, benzoato de sódio, ácido benzóico, álcool benzílico, butilparabeno, cloreto de cetilpiridíneo, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno e misturas dos mesmos.

Exemplos de espessantes incluem, sem limitações, ceras, como cera de abelha, cera de carnaúba e cera de candelila e lanolina, polissacarídeos, dentre os quais amido, gomas, como goma arábica, goma guar, goma xantana, tragacanto,

ágar-ágar, carragenatos e alginatos, celulose e seus derivados, como celulose microcristalina, acetato de celulose, carboximetilcelulose e hidroxietilcelulose, estearato de glicerila, polietilenoglicol, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, carbopol, ácido poliacrílico, silanos e derivados, poliacrilatos de alquila, polimetacrilatos de alquila e suas misturas.

Exemplos de emolientes incluem, sem limitações, isononaoato de isononila, sebacato de diisopropila, ácido esteárico e gorduras animais, como lanolina.

Exemplos de emulsionantes incluem, sem limitações, ésteres graxos etoxilados, como triberrenil PEG-20, estearato de PEG-100, mono e diésteres de ácidos graxos, como estearato de glicerila, ácido oleico e derivados, álcoois graxos, como álcool cetoestearílico, álcool cetílico, bem como tensoativos aniônicos, como dodecilsulfato de sódio e lauril éter sulfato de sódio.

Exemplos de absorventes incluem, sem limitações, sílica e amido octenilsuccinato de alumínio.

Exemplos de aglutinantes incluem, sem limitações, cloreto de sódio, goma guar, hidroxietilcelulose e PEG-90M.

Exemplos de fragrâncias incluem, sem limitações, fragrâncias naturais, sintéticas e suas misturas.

Exemplos de agentes formadores de filme incluem, sem limitações, polissilicone-11; polímeros catiônicos sintéticos ou naturais, como goma guar quaternizada, poliquatérnios e quitosana; acrilatos e polímeros acrílicos, celulose e derivados.

Exemplos de solventes incluem, sem limitações, alcoóis, como etoxidiglicol, propanodiol, fenilpropanol, butileno glicol e pentileno glicol.

Exemplos de umectantes incluem, sem limitações, etoxidiglicol, glicerina, lactose, ureia e ácido hialurônico hidrolisado.

Exemplos de antioxidantes incluem, sem limitações, ácido lactobiônico, benzotriazolil dodecil p-cresol e di-t-butil-4-hidroxihidrocinaurato de octadecila.

Exemplos de agentes controladores de viscosidade incluem, sem limitações, álcoois, como propileno glicol e butileno glicol; polímeros naturais, como celulose e derivados, carragenina e derivados; ou polímeros sintéticos, como os polímeros e copolímeros acrílicos.

Exemplos de tensoativos incluem, sem limitações, os não iônicos, como lauret-12, lauret-23; os iônicos, como lauril sulfato de sódio, lauril éter sulfato de sódio, e os anfotéricos, como betaínas e hidróxisultaínas.

Exemplos de sequestrantes incluem, sem limitações, EDTA, EDTA dissódico, EDTA tetrassódico e suas misturas.

Exemplos de veículos incluem, sem limitações, água, alcoóis, como etanol, fenilpropanol e propanodiol e suas misturas.

A composição cosmética pode ser apresentada em diversas formas, incluindo, sem limitações, aerossol, creme, gel, loção e serum. Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que a forma cosmética será definida pela escolha dos excipientes cosmeticamente aceitáveis e que a absorção/ação

dos diferentes ingredientes ativos poderá variar de acordo com a forma cosmética selecionada.

São descritas a seguir as concentrações para cada ingrediente ativo da formulação cosmética da presente invenção.

O ácido glicólico está presente em uma faixa de concentração entre 2,0 - 10,0% baseado no peso total da composição final.

O ácido láctico está presente em uma faixa de concentração entre 0,5 - 3,0% baseado no peso total da composição final.

O ácido málico está presente em uma faixa de concentração entre 2,0 - 4,0% baseado no peso total da composição final.

O ácido mandélico está presente em uma faixa de concentração entre 2,0 - 10,0% baseado no peso total da composição final.

O ácido lactobiônico está presente em uma faixa de concentração entre 2,0 - 10,0% baseado no peso total da composição final.

EXEMPLOS

Os exemplos a seguir ilustram as modalidades preferenciais, mas não limitantes da presente invenção. Não se deve entender, contudo, que os mesmos limitam o escopo de proteção da invenção, o qual é exclusivamente definido pelas reivindicações que acompanham esta descrição.

Exemplo 1: Preparação da formulação da presente invenção

1 - No reator principal (fase aquosa), adicionar a água e solubilizar o EDTA.

2 - Solubilizar o ácido lactobiônico, o ácido hialurônico hidrolisado e o ácido málico.

3 - Adicionar o ácido glicólico 70% e o ácido lático.

4 - Adicionar propanodiol. Aquecer até 35°C, adicionar ácido mandélico.

5 - Ajustar o pH para 3,8 com AMP. Adicionar cloreto de sódio.

6 - Adicionar crosopolímero poliacrilato-6, aguardar ca. 40' sob baixa agitação. Adicionar goma xantana, aguardar ca. 30'.

7 - Aquecer até 75-80°C.

8 - Em reator auxiliar, adicionar fase oleosa: triberrenil PEG-20, estearato de PEG-100, estearato de glicerila, lauret-23, benzotriazolil dodecil p-cresol, di-t-butil-4-hidroxiidrocinamato de octadecila, isononanoato de isononila, sebacato de diisopropila, caprilil meticona, alfa bisabolol, etoxidiglicol. Aquecer até 75-80°C.

9 - Verter fase oleosa na aquosa. Manter temperatura por ca. 5'. Iniciar resfriamento.

10 - Abaixo de 35°C, adicionar fenoxietanol e metilisotiazolinona.

11 - Adicionar ácido glicirrízico e álcool.

12 - Dispersar o crosopolímero HD1/trimetilol hexilactona e sílica, amido octenilsuccinato de alumínio em goma biossacarídica-2, polissilicone-11, água, lauret-12, fenoxietanol, etilhexilglicerina e PEG-90M e adicionar a mistura ao reator principal sob agitação.

13 - Adicionar a fragrância, agitar por ca. 5 minutos.

15- Verificar pH final. Deve estar entre 3,5 a 4,0. Caso necessário ajustar pH para 3,8 com AMP.

Os compostos utilizados na formulação da composição cosmética da presente invenção, suas respectivas porcentagens peso/peso e suas respectivas funções encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1

Composto	% peso/peso	Função
Água	53,95	Veículo
Propanodiol	5,00	Solvente
Aminometilpropanol	4,75	Ajuste de PH
Triberrenil PEG-20	4,50	Emulsionante
Álcool	3,00	Solvente
Ácido Glicólico	2,80	Queratolítico
Isononanoato de Isononila	2,50	Emoliente
Ácido Lactobiônico	2,00	Antioxidante/Umectante
Ácido Málico	2,00	Queratolítico
Ácido Mandélico	2,00	Queratolítico
Caprilil Meticona	2,00	Condicionante da Pele
Crospolímero HD1/Trimetilol Hexilactona	1,96	Desaglutinante
Sebacato de Diisopropila	1,80	Emoliente
Ácido Lático	1,70	Queratolítico

Estearato de PEG-100	1,20	Emulsionante
Ácido Glicirrízico	1,00	Condicionante da Pele
Bisabolol	1,00	Calmante da Pele
Crospolímero Poliacrilato-6	1,00	Controlador de Viscosidade
Estearato de Glicerila	0,88	Emulsionante
Amido Octenilsuccinato de Alumínio	0,80	Absorvente
Polissilicone-11	0,73	Formador de Filme
Ácido Hialurônico Hidrolisado	0,50	Umectante
Cloreto de Sódio	0,50	Aglomerador
Etoxidiglicol	0,50	Solvente
Goma Xantana	0,50	Espessante
Fenoxietanol	0,50	Conservante
Perfume	0,28	Fragrância
Lauret-23	0,13	Tensoativo
Benzotriazolil Dodecil p-Cresol	0,10	Antioxidante
Di-t-butil-4-Hidroxi-hidrocinamato de octadecila	0,10	Antioxidante
EDTA Dissódico	0,10	Sequestrante
Goma Biossacarídica-2	0,10	Condicionante da Pele
Propanodiol	0,06	Veículo

Sílica	0,04	Absorvente
Lauret-12	0,01	Tensoativo
PEG-90M	0,01	Aglutinante
Metilisotiazolinona	0,008315	Conservante
Imidazolidinil Ureia	0,0015	Conservante
Etilhexilglicerina	0,0012	Conservante
	100,00	

Exemplo 2: Teste de viabilidade celular

O teste de viabilidade celular foi realizado com o objetivo de determinar as concentrações não citotóxicas da formulação cosmética de AHAs da presente invenção.

A viabilidade celular foi determinada por um método colorimétrico que utiliza o corante XTT, que é convertido em formazan laranja solúvel em água pela enzima succinato desidrogenase mitocondrial nas células viáveis (*Xenometrix AG*, Suíça). Os fibroblastos foram semeados na densidade de 1×10^4 células por poço e incubados com a formulação cosmética de AHAs em 8 concentrações utilizando uma diluição geométrica decimal. Após 48 horas de incubação, a formulação cosmética da presente invenção foi removida e o meio de cultura foi substituído. O XTT foi então adicionado à cultura e a placa incubada por mais 3 horas. A absorbância (densidade óptica - DO) de cada poço foi determinada a 480 nm em monocromador Multiskan GO (*Thermo Scientific*, Finlândia). A porcentagem de viabilidade celular foi calculada conforme a equação:

$$\% \text{ Viabilidade} = (DO_{FC} / DO_{CN}) \times 100,$$

onde DO_{FC} = densidade óptica da formulação cosmética da presente invenção e DO_{CN} = densidade óptica do controle negativo.

A Figura 1 representa a curva concentração-viabilidade celular da formulação cosmética de AHAs da presente invenção.

Os resultados apresentados na Figura 1 demonstram que a formulação cosmética de AHAs da presente invenção apresentou concentrações não-citotóxicas a partir da diluição de 1,0 mg/mL.

Exemplo 3: Quantificação de histamina

As culturas de queratinócitos foram incubadas com 4 concentrações não-citotóxicas da formulação cosmética da presente invenção determinadas pelo ensaio de citotoxicidade. As concentrações avaliadas neste estudo foram 1,0; 0,316; 0,100 e 0,0316 mg/mL. O estresse inflamatório foi mimetizado através da adição de IL-1 α - 10 ng/mL às culturas de queratinócitos concomitantemente ao tratamento com a formulação cosmética da presente invenção. As células foram mantidas em cultura por 48 horas. Após esse período, o sobrenadante da cultura celular foi coletado para quantificação do mediador proposto.

A concentração de histamina foi mensurada por meio de ensaio de ELISA competitivo, utilizando um kit adquirido comercialmente (*Oxford Biomedical Research*, Oxford, MI, Estados Unidos da América). A leitura da absorbância foi

realizada em monocromador Multiskan GO (*Thermo Fischer Scientific*, Vantaa, Finlândia).

Na avaliação estatística, utilizou-se o teste de ANOVA que permitiu mensurar a variação dos resultados, comparando os dados entre os grupos, evidenciando ou não as diferenças entre eles. Aplicou-se então o teste não-paramétrico de Tukey, que reforçou e tornou ainda mais preciso o resultado apresentado. Foi utilizado o nível de significância de 5%.

A Figura 2 mostra o efeito da formulação cosmética de AHAs da presente invenção sobre a produção de histamina em cultura de queratinócitos humanos incubados concomitantemente com Interleucina-1alfa (IL-1 α). Os dados representam a média \pm desvio padrão de 3 replicatas (Anova, Tukey).

A IL-1 α promove um aumento estatisticamente significativo ($P < 0,001$) na síntese de histamina, o que é prevenido pela adição concomitante da formulação cosmética da presente invenção nas culturas celulares. Nas concentrações de 1,0 e 0,316 mg/mL, a formulação cosmética de AHAs previne em até 100% o aumento na síntese de histamina induzida pela IL-1 α , mantendo os níveis semelhantes aos do grupo controle, conforme pode ser observado na linha pontilhada.

Os resultados obtidos indicam que a utilização da formulação cosmética previne a síntese de histamina no microambiente celular após estresse inflamatório induzido pela IL-1 α , evitando, portanto, o aparecimento de reações de irritação, prurido e eritema.

Exemplo 4: Renovação Celular

A capacidade de medir o envelhecimento biológico com base nas alterações estruturais e funcionais da pele, sem utilizar métodos invasivos, sugere um grande avanço da ciência nesta área.

Alguns métodos não invasivos foram desenvolvidos para determinar o tempo de renovação do estrato córneo. Estes métodos utilizam compostos que reagem com estruturas do estrato córneo, gerando subprodutos que, em função de sua coloração ou emissão de fluorescência, podem ser mensurados objetivamente por colorimetria ou espectroscopia de fluorescência *in vivo*.

A eficácia da formulação cosmética foi avaliada através da variação da cor da pele medida por uma técnica de colorimetria.

A dihidroxiacetona (DHA) é um açúcar redutor com 3 carbonos que reage com os grupamentos amino livres da queratina gerando subprodutos de coloração escura chamados melanoidinas, por escurecimento não enzimático, reação de Maillard (Levy, 2000). A DHA penetra no estrato córneo atingindo até as camadas superiores do estrato granuloso, forma as melanoidinas e sua eliminação está limitada à descamação natural da pele ou à remoção física dos corneócitos (Forest *et al*, 2003).

O colorímetro triestímulo é um instrumento que proporciona medições correlatas à percepção do olho humano através dos valores triestímulos (XYZ, L, a, b, etc).

O estudo foi baseado na hipótese de que a aplicação da formulação cosmética da presente invenção pudesse conferir aumento da renovação celular do estrato córneo da pele.

O estímulo à renovação celular foi mensurado indiretamente através da avaliação colorimétrica de uma área tratada pela formulação cosmética da presente invenção em comparação com a área controle (sem qualquer tratamento).

A avaliação colorimétrica da pele foi realizada no início do estudo (previamente à aplicação da formulação cosmética da presente invenção e escurecimento da pele), após 48 horas da aplicação da dihidroxiacetona (DHA) 10% (para estabilização da cor) e após 7, 14, e 28 dias de uso domiciliar da formulação cosmética da presente invenção.

O estudo consiste na aplicação de DHA em uma área de 2,5 x 4,0 cm, demarcada em um dos antebraços de diversas voluntárias. A aplicação do DHA promove o escurecimento da área aplicada, a fim de permitir a análise da renovação celular do estrato córneo da pele. O outro antebraço não sofreu aplicação e foi denominado área controle.

Previamente à aplicação da DHA, a pele foi limpa com solução hidroalcoólica a 10% para remoção de quaisquer resíduos de sujeira e para remoção dos corneócitos soltos. Em seguida, com o auxílio de uma micropipeta, foram aplicados 30 µL de uma emulsão contendo 10% de DHA. A emulsão foi espalhada homogeneamente dentro dos limites da área demarcada no antebraço das voluntárias.

O procedimento de aplicação da emulsão foi repetido por mais 2 vezes, com intervalo de 1 hora entre as aplicações. Após as aplicações, as participantes da pesquisa retornaram para casa, e foram orientadas a não se exporem ao sol, aplicar quaisquer produtos ou lavar os antebraços. Após 48 horas da última aplicação da DHA, as participantes

retornaram ao laboratório para fazer as medidas de coloração da pele.

As medidas foram realizadas utilizando o colorímetro CR-400 Konica Minolta. A medida da pigmentação da pele foi feita através dos parâmetros L* e b* medidos pelo colorímetro, determinando-se o valor de ITA° (*Individual Typology Angle*) no início do estudo (antes da aplicação da DHA e da formulação cosmética da presente invenção), após 48 horas da última aplicação de DHA, e após 7, 14 e 28 dias de uso da formulação cosmética da presente invenção. Os valores de ITA° podem ser calculados através da seguinte fórmula:

$$ITA^{\circ} = [\text{Arco Tangente } ((L-50)/b)] * 180/\pi$$

A Figura 3 ilustra os valores médios obtidos de ITA° em cada tempo de avaliação, para a formulação cosmética de AHAs e para o controle.

A redução dos valores de ITA° indica o escurecimento da pele e, portanto, é esperada uma diminuição dos valores de ITA° após 48 horas da aplicação da DHA e o retorno gradual ao valor basal no decorrer do estudo.

Para avaliar a estimulação da renovação celular proporcionada pela formulação cosmética em função do controle, foi calculado o Índice de Renovação Celular (IRC), conforme a seguinte equação:

$$IRC = ITA^{\circ}_{xti} / ITA^{\circ}_{xt0},$$

onde x = formulação cosmética ou controle, ti = tempo de medida e to = início do estudo (antes da aplicação da DHA e da formulação cosmética da presente invenção).

A Figura 4 ilustra os valores médios obtidos de IRC após 7, 14 e 28 dias para a formulação cosmética de AHAs e para o controle.

A perda da coloração da pele indica que houve renovação celular. Assim, a eficácia da formulação cosmética é comprovada quando a sua aplicação na pele promove o retorno do valor de ITA° para o seu valor basal mais rapidamente do que no antebraço controle. Com base nos resultados apresentados na Figura 3 e na Figura 4, percebe-se que a aplicação da formulação cosmética da presente invenção acelera o processo de renovação e esfoliação celular, proporcionando a renovação celular da pele logo após 14 dias de uso.

Considerando que o processo natural de renovação celular do estrato córneo é de aproximadamente 28 dias, é possível afirmar que a formulação cosmética da presente invenção apresenta uma taxa de renovação celular da pele 2 vezes mais rápida.

A partir da descrição e exemplos acima, é possível observar uma melhora inesperada na prevenção/inibição da síntese da histamina, mantendo a eficácia terapêutica da formulação cosmética aqui apresentada em relação ao estado da técnica.

Apesar de certas modalidades terem sido descritas de modo específico, elas foram apresentadas somente de forma exemplificativa, e não há intenção de limitar o escopo da invenção. As reivindicações que acompanham esta descrição e suas equivalentes são consideradas como cobrindo tais modalidades.

Finalmente, modificações da presente invenção, evidentes para um técnico no assunto, tais como adição ou remoção de elementos não fundamentais a sua concretização, poderão ser realizadas sem que se afaste do escopo e espírito da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição cosmética **caracterizada por** compreender um ou mais compostos alfa-hidroxiácidos (AHAs) e, adicionalmente compreender um ou mais compostos poli-hidroxiácidos (PHAs).
2. Composição cosmética de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** compreender pelo menos quatro compostos alfa-hidroxiácidos (AHAs) e, adicionalmente compreender pelo menos um composto poli-hidroxiácido (PHA).
3. Composição cosmética de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizada por** os compostos AHAs serem selecionados a partir de ácido benzílico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido lático, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ou uma mistura deles.
4. Composição cosmética de acordo com as reivindicações 1 e 3, **caracterizada por** os compostos PHAs serem selecionados a partir de ácido glucônico, ácido lactobiônico, gluconolactona, ou uma mistura deles.
5. Composição cosmética de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada por** o composto AHA ou a mistura de AHAs estar presente em uma quantidade de 0,1 a 10,0% em relação ao peso da composição total.
6. Composição cosmética de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada pelo fato de** a mistura de AHAs compreender ácido glicólico, ácido lático, ácido málico e ácido mandélico.
7. Composição cosmética de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada por** o ácido glicólico estar presente em uma

faixa de concentração entre 2,0 e 10,0% em relação ao peso da composição total.

8. Composição cosmética de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada por** o ácido láctico estar presente em uma faixa de concentração entre 0,5 e 3,0% em relação ao peso da composição total.

9. Composição cosmética de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada por** o ácido mandélico estar presente em uma faixa de concentração entre 2,0 e 10,0% em relação ao peso da composição total.

10. Composição cosmética de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada por** o ácido málico estar presente em uma faixa de concentração entre 2,0 e 4,0% em relação ao peso da composição total.

11. Composição cosmética de acordo com qualquer uma das reivindicações 1,2 ou 4, **caracterizada por** o composto PHA ou a mistura de PHAs estar presente em uma quantidade de 0,1 a 10,0% em relação ao peso da composição total.

12. Composição cosmética de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 4, **caracterizada pelo fato de** o composto PHA ser ácido lactobiônico.

13. Composição cosmética de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada por** o ácido lactobiônico estar presente em uma faixa de concentração entre 2,0 e 10,0% em relação ao peso da composição total.

14. Composição cosmética de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** compreender adicionalmente um ou mais ingredientes cosmeticamente ativos selecionados a partir de

ácido glicirrízico ou um de seus derivados cosmeticamente aceitáveis, alfa-bisabolol, goma biossacarídica, ou uma mistura deles.

15. Formulação cosmética **caracterizada por** compreender a composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 e ser apresentada como um aerossol, creme, gel, loção ou serum.

16. Formulação cosmética de acordo com a reivindicação 15, **caracterizada pelo fato de que** compreende a composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 em uma concentração que varia entre 0,316 a 1,000 mg/mL.

17. Uso da composição cosmética da reivindicação 1 **caracterizado por** desempenhar a função de prevenção/inibição da síntese de histamina.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado por** ser para evitar reações de irritação, prurido e eritema.

FIGURA 1

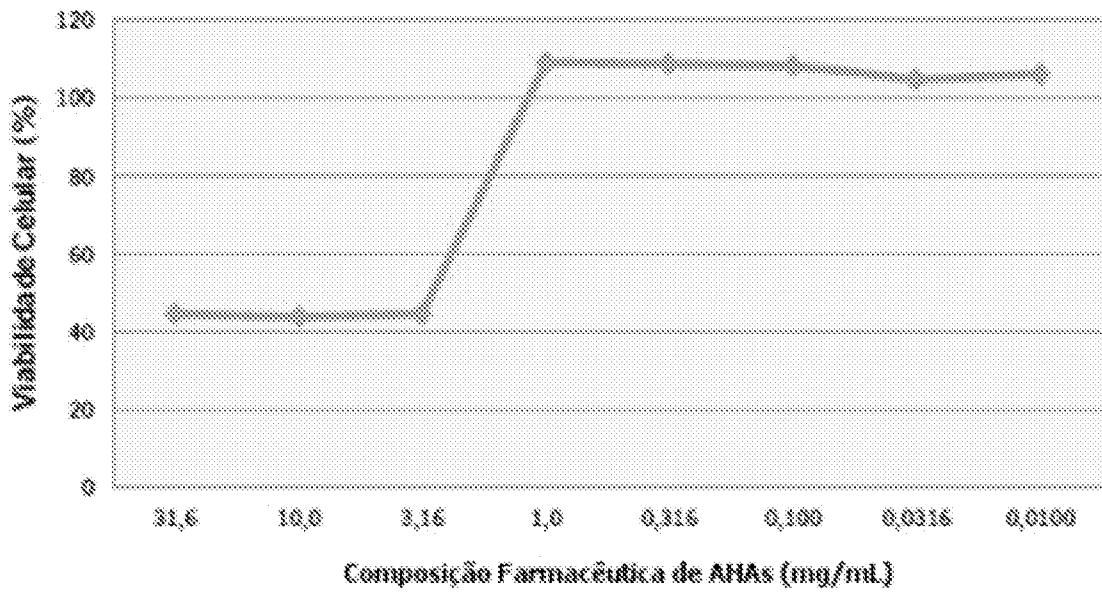


FIGURA 2

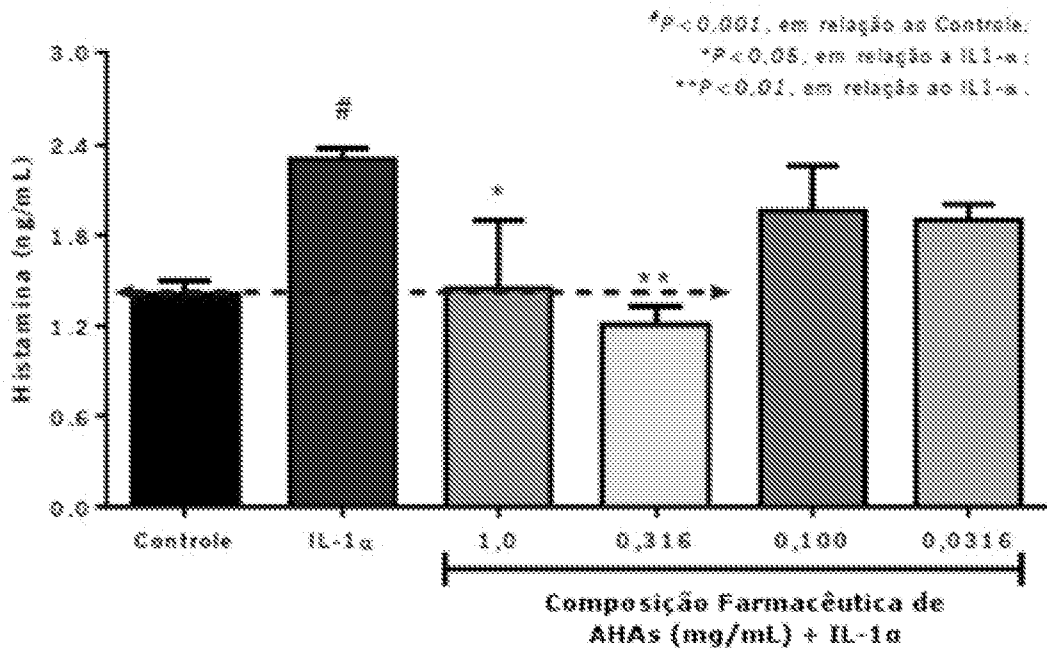
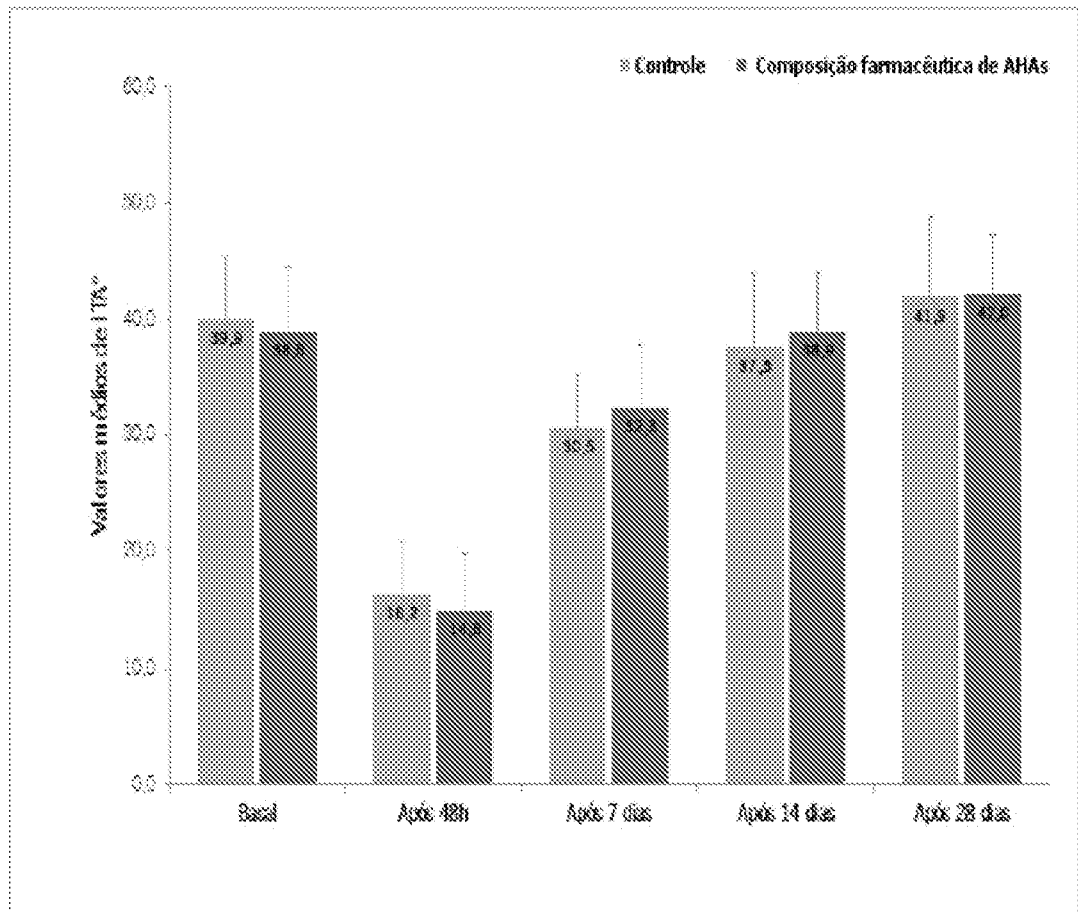
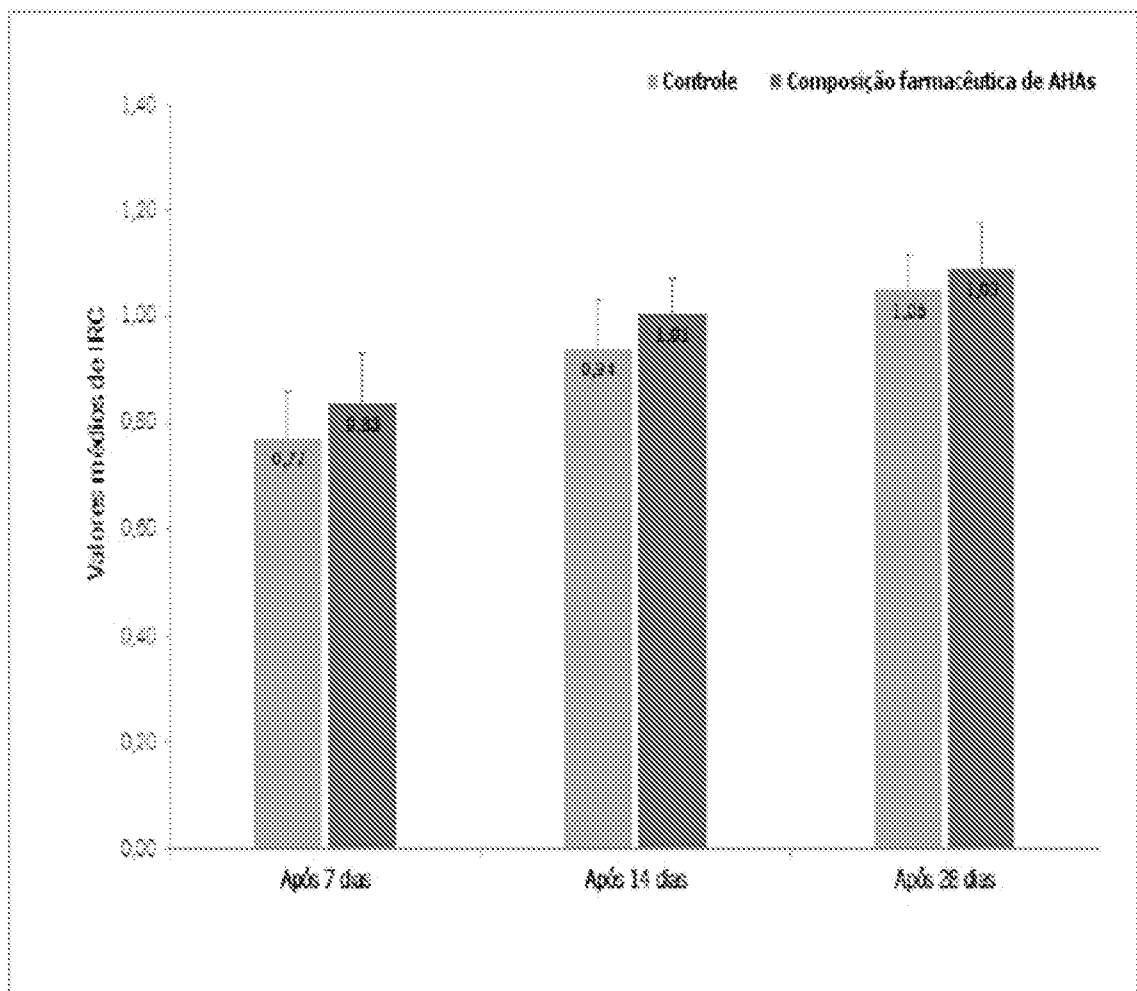


FIGURA 3



3/3

FIGURA 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2015/050256

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 8/365 (2006.01), A61K 8/362 (2006.01), A61K 8/368 (2006.01), A61K 8/73 (2006.01), A61Q 19/08 (2006.01), A61Q 19/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 8/365 (2006.01), A61K 8/362 (2006.01), A61K 8/368 (2006.01), A61K 8/73 (2006.01), A61Q 19/08 (2006.01),

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Banco de Dados Brasileiro - INPI- BR

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, ESPACENET, WEBOFSCIENCE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008139182 A2 (JONES FRANCES PRENNA [GB]) 20 november 2008 (2008-11-20) (Abstract, page 16 - 3° paragraph, examples on table 10 - page 41 and claim 3)	1-5; 11-13; 15, 17 e 18
X	GB 2512343 A (RECKITT BENCKISER BRANDS LTD [GB]) 01 october 2014 (2014-10-01) (Abstract, page 5 - lines 23-32, claims)	1-5; 11-13; 15, 17 e 18
X	US 2004092482 A1 13 may 2004 (2004-05-13) (Abstract, claim 1 ; example 4 e example 12)	1-3; 5; 15, 17 e 18
Y	CN 104337705 A (CNP COSMETICS CO LTD) 11 february 2015 (2015-02-11) (the whole document)	1-5; 11-18

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family


Date of the actual completion of the international search

26 January 2016

Date of mailing of the international search report

18/03/2016

Name and mailing address of the ISA/


**INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL**
Rua Sao Bento nº 1, 17º andar
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ

Facsimile No.

Authorized officer

Sérgio Bernardo

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2015/050256

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4234599 A (YU RUEY J) 18 november 1980 (1980-11-18) (the whole document)	1-5; 11-18
A	WO 2011030123 A2 (BUCKLEY CAROLYN [GB]) 17 march 2011 (2011-03-17)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2015/050256

WO 2008139182 A2	2008-11-20	WO 2008139182 A3	2009-07-23
		GB 0708938 D0	2007-06-20
		GB 2451224 A	2009-01-28
-----	-----	-----	-----
GB 2512343 A	2014-10-01	GB 201305556 D0	2013-05-08
		WO 2014155111 A1	2014-10-02
-----	-----	-----	-----
US 2004092482 A1	2004-05-13	NONE	
-----	-----	-----	-----
CN 104337705 A	2015-02-11	NONE	
-----	-----	-----	-----
US 4234599 A	1980-11-18	NONE	
-----	-----	-----	-----
WO 2011030123 A2	2011-03-17	WO 2011030123 A3	2011-05-05
		AU 2010293967 A1	2012-03-29
		CA 2772994 A1	2011-03-17
		EP 2475348 A2	2012-07-18
		GB 0915964 D0	2009-10-28
		JP 2013504552 A	2013-02-07
		MX 2012002987 A	2012-04-19
		RU 2012114113 A	2013-10-20
		SG 179004 A1	2012-04-27
		SG 10201406497X A	2014-12-30
		US 2012283226 A1	2012-11-08
-----	-----	-----	-----

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

A61K 8/365 (2006.01), A61K 8/362 (2006.01), A61K 8/368 (2006.01), A61K 8/73 (2006.01), A61Q 19/08 (2006.01), A61Q 19/00 (2006.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

A61K 8/365 (2006.01), A61K 8/362 (2006.01), A61K 8/368 (2006.01), A61K 8/73 (2006.01), A61Q 19/08 (2006.01), /

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Banco de Dados Brasileiro - INPI- BR

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

EPODOC, ESPACENET, WEBOFSCIENCE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
X	WO 2008139182 A2 (JONES FRANCES PRENNA [GB]) 20 novembro 2008 (2008-11-20) (Resumo, página 16 – 3º parágrafo, exemplos na tabela 10 – página 41 e reivindicação 3)	1-5; 11-13; 15, 17 e 18
X	GB 2512343 A (RECKITT BENCKISER BRANDS LTD [GB]) 01 outubro 2014 (2014-10-01) (Resumo, página 5 – linhas 23-32, reivindicações)	1-5; 11-13; 15, 17 e 18
X	US 2004092482 A1 13 maio 2004 (2004-05-13) (Resumo, reivindicação 1; exemplo 4 e exemplo 12)	1-3; 5; 15, 17 e 18
Y	CN 104337705 A (CNP COSMETICS CO LTD) 11 fevereiro 2015 (2015-02-11) (Documento inteiro)	1-5; 11-18

Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C

Ver o anexo de famílias das patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

“A” documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

“E” pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

“L” documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial

“O” documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.

“P” documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.

“T” documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não conflita como depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.

“X” documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.

“Y” documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.

“&” documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional

26 de Janeiro de 2016

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

18/03/2016

Nome e endereço postal da ISA/BR



INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua Sao Bento nº 1, 17º andar
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ

Nº de fax:

+55 21 3037-3663

Funcionário autorizado

Sérgio Bernardo

Nº de telefone:

+55 21 3037-3493/3742

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
Y	US 4234599 A (YU RUEY J) 18 novembro 1980 (1980-11-18) (Documento inteiro)	1-5; 11-18
A	----- WO 2011030123 A2 (BUCKLEY CAROLYN [GB]) 17 março 2011 (2011-03-17)	-----

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL
 Informação relativa a membros da família de patentes

Depósito internacional Nº

PCT/BR2015/050256

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
WO 2008139182 A2	2008-11-20	WO 2008139182 A3 GB 0708938 D0 GB 2451224 A	2009-07-23 2007-06-20 2009-01-28
-----	-----	-----	-----
GB 2512343 A	2014-10-01	GB 201305556 D0 WO 2014155111 A1	2013-05-08 2014-10-02
-----	-----	-----	-----
US 2004092482 A1	2004-05-13	Nenhum	-----
-----	-----	-----	-----
CN 104337705 A	2015-02-11	Nenhum	-----
-----	-----	-----	-----
US 4234599 A	1980-11-18	Nenhum	-----
-----	-----	-----	-----
WO 2011030123 A2	2011-03-17	WO 2011030123 A3 AU 2010293967 A1 CA 2772994 A1 EP 2475348 A2 GB 0915964 D0 JP 2013504552 A MX 2012002987 A RU 2012114113 A SG 179004 A1 SG 10201406497X A US 2012283226 A1	2011-05-05 2012-03-29 2011-03-17 2012-07-18 2009-10-28 2013-02-07 2012-04-19 2013-10-20 2012-04-27 2014-12-30 2012-11-08
-----	-----	-----	-----