



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

(21) PI 1105747-5 A2



(22) Data de Depósito: 16/12/2011
(43) Data da Publicação: 09/04/2013
(RPI 2205)

(51) Int.Cl.:

A61K 8/97
A61K 8/73
A61K 8/36
A61Q 19/02

(54) Título: COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM EXTRATOS DE LILIUM CANDIDUM E USOS DOS MESMOS

(30) Prioridade Unionista: 17/12/2010 US 12/971,342

(73) Titular(es): Johnson & Johnson Consumer Companies, INC

(72) Inventor(es): Chong Jin Loy, Claude Saliou, Khalid Mahmood

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM EXTRATOS DE LILIUM CANDIDUM E USOS DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a composições que compreendem certos extratos de Liliium Candidum e um veículo. Também São fornecidos métodos de clareamento da pele que compreendem a etapa de aplicar à pele que necessita de tratamento de clareamento da pele um ou mais de certos extratos de Liliium Candidum.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM EXTRATOS DE LILIUM
 CANDIDUM E USOS DOS MESMOS"**

CAMPO DA INVENÇÃO

5 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 candidum* para o clareamento da pele.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

10 O *Lilium candidum* (Lírio-branco) é um membro da família Liliaceae do gênero *Lilium*, gênero esse que contém cerca de 110 plantas amplamente espalhadas por todas as partes do mundo. Muitas dessas plantas de lírio são conhecidas por suas flores brancas ou coloridas e são usadas comumente para propósitos ornamentais.

15 Vários tipos de compostos têm sido isolados do lírio-branco e identificados, por exemplo ácidos orgânicos, flavonóides, glicosídeos, compostos contendo nitrogênio, saponinas, e componentes esteroidais (Eisenreichová, E. Haladová, M. Mučaji, P. Grančai, D. "THE STUDY OF CONSTITUENTS OF LILIUM CANDIDUM L."; Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae (2004), volume 51, páginas 27 a 37. Adicionalmente, as flores de lírio-branco foram identificadas como relativamente ricas de carotenóides, antocianinas, fenil propanóides, e componentes aromáticos voláteis, (Norbaek, R., Kondo, T. "Anthocyanins from flowers of *Lilium* (Liliaceae)"; Phytochemistry (1999), volume 50, páginas 1181 a 1184; Grieve. A Modern Herbal. Penguin 1984 ISBN 0-14-046-440-9.; Usher. G. A Dictionary of Plants Used by Man. Constable 1974 ISBN 0094579202.)

20

25

 Tem sido mostrado que vários extratos de *Lilium candidum* exibem propriedades como, por exemplo, antioxidantes, antifúngicos, antileveduras, e antitumores (consulte, por exemplo: Mučaji, P, Haladova, M, Eisenreichova, E, Sersen, F, Ubik, K & Grancai, D; "Constituents of *Lilium candidum* L. and their antioxidant activity", Ceska a Slovenska Farmacie (2007), volume 56, número 1, páginas 27 a 29; Mučaji, P, Hudecova, D,

30

Haladova, M, Eisenreichova, E, "Anti-yeast activity of the ethanolic extracts of *Lilium candidum* L.", Ceska a Slovenska Farmacie (2002), volume 51, número 6, páginas 297 a 300; and Vachalkova, A, Eisenreichova, E, Haladova, M, Mucaji, P, Jozova, B & Novotny, L, "Potential carcinogenic and inhibitory activity of compounds isolated from *Lilium candidum*", Neoplasma (2000), volume 47, número 5, páginas 313 a 318. Extratos de várias partes de *Lilium candidum* foram descritos para uso em aplicações de clareamento da pele, e em particular, tem sido demonstrado que o bulbo de *Lilium candidum* apresenta uma inibição da tiroquinase (consulte, por exemplo, a Tradução Inglesa do Pedido de Patente Japonês aberto a inspeção pública número: Tokkai HEI6-65045 to Kose Corporation, data do pedido: 17 de agosto de 1992, "External Preparations for skin," parágrafos [0013], [0020]-[0027], e tabelas 1 a 4). No entanto, os requerentes reconheceram que certos extratos do bulbo e da flor de *Lilium candidum* tendem a ser menos eficazes, relativamente citotóxicos, e/ou menos adequados para uso na pele humana para clareamento da pele.

A presente invenção é direcionada à descoberta acerca de certos extratos de *Lilium candidum* que exibem combinações inesperadas de propriedades de inibição da melanogênese, baixa citotoxicidade e/ou outras propriedades desejáveis ao consumidor para uso na pele.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os requerentes descobriram inesperadamente que certos extratos da planta inteira, flores, bulbos, caules, e/ou folhas de *Lilium candidum* podem ser usados em composições, de preferência composições para tratamento da pele, e métodos para o clareamento da pele.

Em particular, os requerentes testaram vários extratos da presente invenção quando comparados a outros extratos de flor e/ou bulbo de *Lilium candidum*, e descobriram que os extratos presentes tendem a exibir uma ou mais propriedades superiores incluindo maior eficiência da atividade de inibição de melanogênese induzida por UVB, clareamento da pele, e/ou citotoxicidade relativamente baixa. Mais especificamente, conforme detalhado nos Exemplos da presente invenção, os requerentes

mediram a atividade de inibição de melanogênese induzida por UVB associada a extratos da presente invenção, assim como, propriedades de clareamento da pele e citotoxicidade de extratos separados de *Lilium candidum* em materiais equivalentes epidérmicos de pele em 3D (três dimensões). Conforme mostrado nos Exemplos, os presentes extratos forneceram benefícios significativos para o clareamento da pele com toxicidade relativamente baixa quando comparados a outros extratos de *Lilium candidum*.

Consequentemente, sob um aspecto, a presente invenção é direcionada a composições que compreendem um extrato selecionado a partir do grupo consistindo em extratos da planta inteira de *Lilium candidum*, bulbo de *Lilium candidum*, flor de *Lilium candidum*, caule de *Lilium candidum*, folhas de *Lilium candidum*, e combinações de dois ou mais dos mesmos, e um veículo, sendo que essa composição compreende cerca de 0,1 % em peso ou mais de pelo menos um ácido graxo insaturado tendo a estrutura de Fórmula I:



em que R é $-(\text{CH}_2)_z-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_n-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$, n é de 1 a 6, m é de zero a 6, e z é de 2 a 7.

Em outro aspecto, a presente invenção é direcionada a métodos de clareamento da pele que compreendem a aplicação, na pele que necessita de tratamento de clareamento de pele, de uma composição que compreende um extrato da planta inteira de *Lilium candidum*, bulbo de *Lilium candidum*, flor de *Lilium candidum*, caule de *Lilium candidum*, flores de *Lilium candidum*, ou misturas de dois ou mais dos mesmos, sendo que essa composição compreende uma quantidade segura e eficaz de pelo menos um ácido graxo poliinsaturado que tem uma estrutura de Fórmula I:



em que R é $-(\text{CH}_2)_z-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_n-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$, n é de 1 a 6, m é de zero a 6, e z é de 2 a 7.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

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
5 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
10 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
15 pele, aumento da radiância da pele e/ou clareamento de sinais de idade.

Para uso na presente invenção, o termo "pele que necessita de tratamento de clareamento de pele" refere-se em geral a pele que exhibe 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
20 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
25 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-
30 inflamatória, lentigem, efélides, combinações de duas ou mais das mesmas e similares. Nas diretrizes da COLIPA a cor da pele é uma função definida do valor de ITA como, Pele muito clara >55; Pele clara 41 a 55, Intermediária

28 a 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
5 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
10 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.

Para uso na presente invenção, uma composição que é "essencialmente isenta" de um ingrediente significa uma composição que
15 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
20 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.

Para uso na presente invenção, os termos "cosmeticamente/
25 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.

Para uso na presente invenção, o termo "quantidade segura e
30 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 farmaceuticamente aceitável utilizado, e fatores similares.

5 Qualquer um dos extratos adequados de planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium Candidum*, pode ser usado de acordo com a presente invenção. Os extratos adequados de *Lilium candidum* podem ser derivados de planta viva ou seca, pequenas mudas ou outras porções da mesma, e similares.

10 Os extratos adequados de planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium Candidum* podem ser obtidos com o uso de métodos convencionais que incluem, mas não se limitam a, extração direta do material a partir da biomassa por trituração, maceração, prensagem, espremedura, amassamento, centrifugação, e/ou processos como
15 percolação a frio, agitação/destilação, extração auxiliada por micro-ondas, extração com gás comprimido CO₂ supercrítico/subcrítico com ou sem modificadores polares, extração em solvente pressurizada, extração em água quente pressurizada ou normal, extração em água quente pressurizada ou auxiliada por tensoativo, extração em óleo, extração em membrana,
20 extração Soxhlet, extração/destilação em dedo de ouro e/ou processos apresentados, por exemplo, nas Patentes U.S. n.ºs 7442391, 7473435, e 7537791 concedidas a Integrated Botanical Technologies, LLC, aqui incorporadas por referência, e similares, ou por outros métodos como extração em solvente, e similares. Qualquer um de uma variedade de
25 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
30 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 C_1-C_8 , cicloalcanos, incluindo alcanos C_1-C_8 éteres de alquila, incluindo éteres de alquila C_1-C_8 , éteres de petróleo, 5 cetonas, incluindo cetonas C_1-C_8 , 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 C_1-C_8 , água, polióis/glicóis C_1-C_8 ou ácidos orgânicos C_1-C_8 .

10 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 C_1-C_8 , cicloalcanos C_1-C_8 , éteres de alquila C_1-C_8 e/ou clorofórmio, com mais preferência um ou mais alcanos C_1-C_8 e/ou 15 clorofórmio. Em certas modalidades mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído da flor de *Lilium candidum* com o uso de hexanos, clorofórmio ou uma mistura dos mesmos. Em modalidades ainda mais preferencial, o extrato não-polar é extraído da flor de *Lilium candidum* com o uso de hexanos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é 20 extraído da flor de *Lilium candidum* com o uso de clorofórmio.

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 C_1-C_8 , polióis C_1-C_8 , glicóis C_1-C_8 , e combinações 25 de dois ou mais dos mesmos. Em certas modalidades mais preferenciais, o extrato polar é um extrato aquoso extraído da flor de *Lilium candidum* com o uso de água.

Em certas outras modalidades preferenciais, o extrato da invenção compreende uma combinação de extratos polares e não-polares 30 da flor de *Lilium candidum*.

Em certas modalidades preferenciais, o extrato compreende um extrato não-polar preparado pela extração do bulbo de *Lilium*

candidum 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 bulbo de

5 Liliu candidum com o uso de hexanos, clorofórmio, ou uma mistura dos mesmos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído do bulbo de Liliu candidum com o uso de hexanos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído do bulbo de Liliu candidum com o uso de clorofórmio.

10 Em certas modalidades preferenciais, o extrato da invenção compreende um extrato polar preparado por extração do bulbo de Liliu candidum 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

15 extrato aquoso extraído do bulbo de Liliu candidum com o uso de água.

Em certas outras modalidades preferenciais, o extrato da invenção compreende uma combinação de extratos polares e não-polares do bulbo de Liliu candidum.

Em certas modalidades, o extrato compreende um extrato não-

20 polar preparado pela extração do caule de Liliu candidum 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 caule de Liliu candidum com

25 o uso de hexanos, clorofórmio ou uma mistura dos mesmos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de caule de Liliu candidum com o uso de hexanos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de caule de Liliu candidum com o uso de clorofórmio.

30 Em certas modalidades preferenciais, o extrato da invenção compreende um extrato polar preparado pela extração de caule de Liliu candidum com o uso de um solvente polar que compreende água, álcoois C_1-

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 de caule de *Lilium candidum* com o uso de água.

Em certas outras modalidades preferenciais, o extrato da
5 invenção compreende uma combinação de extratos polares e não-polares de caule de *Lilium candidum*.

Em certas modalidades preferenciais, o extrato compreende um extrato não-polar preparado pela extração de folhas de *Lilium candidum* com o uso de um solvente não-polar que compreende um ou mais
10 alcanos C₁-C₈, cicloalcanos C₁-C₈, éteres de alquila C₁-C₈ e/ou clorofórmio, com mais preferência um ou mais alcanos e/ou clorofórmio C₁-C₈. Em certas modalidades mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de folhas de *Lilium candidum* com o uso de hexanos, clorofórmio, ou uma mistura dos
15 mesmos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de folhas de *Lilium candidum* com o uso de hexanos. Em modalidades ainda mais preferenciais, o extrato não-polar é extraído de folhas de *Lilium candidum* com o uso de clorofórmio.

Em certas modalidades preferenciais, o extrato da invenção compreende um extrato polar preparado pela extração de folhas de *Lilium candidum* com o uso de um solvente polar que compreende água, álcoois C₁-
20 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 de folhas de *Lilium candidum* com o uso de água.

Em certas outras modalidades preferenciais, o extrato da
25 invenção compreende uma combinação de extratos polares e não-polares de folhas de *Lilium candidum*.

O requerentes perceberam que para certas modalidades os extratos preferenciais deplanta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium Candidum* compreendem um ou mais ácidos graxos poliinsaturados
30 tendo uma estrutura de fórmula I:

R-COOH (I)

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 a partir 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

5 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,

10 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

15 ômega-9 incluem, mas não se limitam a, ácido oléico, ácido Erúcico, ácido Eicosenóico, ácido Eicosatrienóico, e similares.

De acordo com certas modalidades preferenciais, os extratos de planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium candidum* compreendem pelo menos cerca de 6 % em peso (% p) de um ou mais

20 ácidos graxos poliinsaturados que têm uma estrutura de fórmula I acima. Em certas modalidades, os extratos compreendem de cerca de 6 a cerca de 100 % em peso de ácidos graxos poliinsaturados tendo uma estrutura de fórmula I, com mais preferência de cerca de 10 a cerca de 95% em peso de ácidos graxos poliinsaturados tendo uma estrutura de fórmula I, com mais

25 preferência de cerca de 40 a cerca de 95 % em peso, e com mais preferência 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 candidum* é calculada como o

30 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.

De acordo com certas modalidades preferenciais, os extratos de planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium candidum* compreendem um ou mais materiais hidrofílicos selecionados a partir do grupo consistindo em polissacarídeos, oligossacarídeos, dissacarídeos, e
5 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;
10 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.

15 De acordo com certas modalidades preferenciais, os extratos de planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium candidum* 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
20 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
25 mais dos mesmos.

Em certas modalidades, o extrato da planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium candidum* compreende um ou mais materiais hidrofílicos selecionados a partir do grupo consistindo em aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanedióicos e seus ésteres, e combinações
30 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, lisina, 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 *Lilium candidum* compreende o aminoácido

5 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,

10 Pirrolin-2-ona e seus derivados incluindo glicosídeos, Lilalina, 3-metil-1-(2-oxopirrolidin-5-il)-2,5-dihidropirrol-2-ona e seus análogos.

De acordo com certas modalidades da presente invenção, os extratos de planta inteira, flor caule, folhas e/ou bulbo de *Lilium candidum* compreendem pelo menos cerca de 0,001 % em peso de um ou mais

15 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

20 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.

De acordo com certas modalidades da presente invenção, o

25 extrato de *Lilium candidum* compreende, de preferência, uma razão entre o 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, de preferência de cerca de 2 a 15, a 22°C (os

30 exemplos de materiais lipofílicos incluem, mas não se limitam a, álcoois/ácidos/ésteres graxos (poli)saturados e insaturados e um "material hidrofílico" refere-se em geral a um que tem uma constante dielétrica maior

que 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 (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 entre o peso de sólidos de materiais lipofílicos para materiais hidrofílicos de cerca de 90:10 a cerca de 20:80, com mais preferência de 80:20 a cerca de 40:60. Em certas modalidades particularmente mais preferenciais, o extrato compreende uma razão entre o peso de sólidos de materiais lipofílicos para materiais hidrofílicos de cerca de 80:20.

Em certas modalidades, o extrato de *Lilium candidum*/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.

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.

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
5 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,
10 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,
15 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.

Quaisquer quantidades adequadas de extrato de *Lilium*
20 *candidum* pode ser usada nas composições da presente invenção. De preferência, as composições compreendem uma quantidade segura e eficaz de extrato de *Lilium candidum*. Em certas modalidades preferenciais, as composições compreendem de cerca de 0,1 a cerca de 20% de extrato de *Lilium candidum*. Em certas outras modalidades preferenciais, as
25 composições compreendem de cerca de 0,1 a cerca de 10%, de cerca de 0,1 a cerca de 5%, ou de cerca de 0,2 a cerca de 2% de extrato de *Lilium candidum*. Em certas outras modalidades preferenciais, as composições compreendem de cerca de 1 a cerca de 5%, de preferência de cerca de 2 a cerca de 5% de extrato de *Lilium candidum*. Para uso na presente invenção,
30 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.

Em certas modalidades preferenciais, as composições da presente invenção compreendem uma porcentagem total, em peso, de cerca de 0,1 ou mais (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 candidum* e/ou pode ser introduzido na composição independentemente do extrato de *Lilium candidum*. Em certas modalidades, a composição compreende ácidos graxos poliinsaturados de Fórmula I que não são parte do extrato. Em modalidades preferenciais, o extrato de *Lilium candidum* 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 0,1 a 10 % em peso, com mais preferência 0,1 a 20 % em peso, com mais preferência de 0,1 a 5 % em peso, e em certas modalidades preferenciais 0,1 a 3 % em peso ou 0,5 a 5 % em peso de ácidos graxos poliinsaturados Fórmula I.

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 faixa de

viscosidades, por exemplo, de cerca de 100 cps a cerca de 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, pós, cremes de barbear, lenço, emplastros, faixas, emplastros enriquecidos, emplastros de microagulhas, bandagens, hidrogéis, produtos formadores de filme, máscaras faciais e corporais, maquilagem, 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.

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-aniônica; 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, propileno glicol, butileno glicol, pentaleno glicol, hexileno glicol, polietileno glicol, polipropileno glicol, dietileno glicol, trietileno glicol, 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 propileno glicol. 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

5 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 de 60 a cerca de 99%, de cerca de 70 a cerca de 99%, de

10 cerca de 80 a cerca de 99%, ou de cerca de 90 a 99%.

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

15 cerca de 50% a cerca de 90% (por exemplo, de cerca de 60% a cerca de 80%) de água.

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

20 emoliente(s) e de cerca de 45% a cerca de 85% (por exemplo, de cerca de 50% a cerca de 75%) de água.

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.

25 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 um agente(s) espessante.

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 um emulsificante(s). Os emulsificantes podem ser não iônicos,

30 aniônicos, ou catiônicos.

Loções e cremes podem ser formulados como emulsões. As

loções contêm tipicamente de 0,5% a cerca de 5% de um 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 um emulsificante(s).

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.

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, porém sem caráter limitativo, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado e copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Estes géis contêm tipicamente cerca de 0,1% e 5%, em peso, de tais agentes gelificantes.

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, pó, 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).

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, 5 antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes/tensoativos, cremes hidratantes, nutrientes, vitaminas, intensificadores de energia, agentes antiperspirantes, adstringentes, desodorantes, removedores de pêlos, agentes estimuladores de crescimento de cabelos ou pêlos, agentes de 10 retardo de crescimento de pêlos, 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 15 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 Heliopan AP), dietil amino hidróxi benzoil hexil benzoato (Uvinul A Plus), 20 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, 25 Bemotrizinol (Tinosorb S), benzofenonas 1–12, dioxibenzona, drometrizol trisiloxano (Mexoryl XL), iscotrizinol (Uvasorb HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoctrizol (Tinosorb M), dióxido de titânio, óxido de zinco, carotenóides, removedores de radicais livres, armadilhas químicas, retinóides e precursores retinóides como o retinol, ácido retinóico 30 e palmitato de retinil, ceramidas, ácidos graxos poliinsaturados, ácidos graxos essenciais, enzimas, inibidores enzimáticos, minerais, hormônios como estrógenos, 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 cogumelo Shiitake, e derivados e misturas dos mesmos.

Em certas modalidades preferenciais, as composições da presente invenção são composições para tratamento da pele que compreendem a planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium candidum* e pelo menos um agente ativo adicional clareador da pele. Exemplos de agentes ativos adicionais adequados para clareamento da pele incluem, mas não se limitam a, inibidores da tirosinase, agentes inibidores de melanina, agentes inibidores da transferência de melanosoma incluindo antagonistas de PAR-2, esfoliantes, filtros solares, retinóides, antioxidantes, ácido tranexâmico, agentes de alveamento da pele, alantoína, opacificantes, talcos e sílicas, sais de zinco, e similares, e outros agentes conforme descrito em Solano et al. *Pigment Cell Res.* 19 (550 a 571).

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*, extrato 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.

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.

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 soja. Em certas modalidades preferenciais, os agentes inibidores de transferência de melanossoma incluem um extrato de soja ou niacinamida.

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 lactobiônico e ácido glucônico, e esfoliação mecânica como microdermoabrasão. Em certas modalidades preferenciais, o esfoliante inclui ácido glicólico ou ácido salicílico.

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),
 5 iscotrizinol (Uvasorb HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoctrizole (Tinosorb M), dióxido de titânio, óxido de zinco, e similares.

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
 10 o retinol.

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
 15 lipóico e ácido dihidrolipóico, estilbenóides como resveratrol e derivados, lactoferrina, e ácido ascórbico e derivados de ácido ascórbico (por exemplo, ascorbil-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,
 20 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
 25 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, Licocalcona, calcona, 2,2'-dihidróxi calcona, extrato de Prímula,
 30 própolis, e similares.

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%.

5 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
10 consistindo em tensoativos aniônicos, não-aniônicos, anfotéricos, catiônicos, ou uma combinação de dois ou mais dos mesmos.

 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
15 invenção. Exemplos de substratos adequados e materiais de substrato são apresentados, por exemplo, nos Pedidos Publicados U.S. n°s 2005/0226834 e 2009/0241242, os quais estão aqui incorporados a título de referência em sua totalidade.

 Em certas modalidades preferenciais, o substrato é um lenço
20 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,
25 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
30 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.

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

5 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 adjacente 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

10 aplicado à região do nariz. O primeiro substrato insolúvel em água tem uma área de superfície de cerca de 100 cm^2 a cerca de 200 cm^2 , como de cerca de 120 cm^2 a cerca de 160 cm^2 e o segundo substrato insolúvel em água tem uma área de superfície de cerca de 100 cm^2 a cerca de 300 cm^2 , como de cerca de 150 cm^2 a cerca de 250 cm^2 . Em uma modalidade da invenção,

15 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.

A presente invenção compreende, adicionalmente, métodos de clareamento da pele pela aplicação à pele que necessita de tratamento de

20 clareamento da pele, de um extrato de planta inteira, flor, caule, folhas, e/ou bulbo de *Lilium candidum* conforme esses extratos e modalidades do mesmo 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 candidum*,

25 conforme as composições são descritas acima em várias modalidades, à pele que necessita de tratamento de clareamento da pele.

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,

30 braços, axila, mãos e/ou pernas.

De preferência, os métodos da presente invenção compreendem a aplicação de uma quantidade segura e eficaz de extrato de

Lilium candidum na pele para clareamento da mesma. Em certas modalidades preferenciais, os métodos compreendem a aplicação em uma quantidade maior que zero a cerca de 20% de extrato de Lilium candidum à pele que necessita desse tratamento. Em certas outras modalidades preferenciais, 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 candidum à pele que necessita desse tratamento. Em certas outras modalidades preferenciais, os métodos compreendem uma quantidade 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 candidum à pele. Em certas outras modalidades preferenciais, os métodos compreendem a aplicação de cerca de 1 a cerca de 5%, de preferência de 2 a cerca de 5% de extrato de Lilium candidum à pele.

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.

Em certas modalidades, os métodos da presente invenção compreendem adicionalmente a etapa de deixar o extrato de Lilium candidum em contato com a pele por 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.

Em certas modalidades, o método da presente invenção compreende um regime que compreende a aplicação do extrato de *Lilium candidum* à pele múltiplas vezes durante um período pré-selecionado de tempo. Por exemplo, em certas modalidades, a presente invenção fornece
5 um método de clareamento da pele que compreende a aplicação à pele que necessita de clareamento, de uma composição que compreende um extrato de *Lilium candidum* uma ou duas vezes diariamente durante pelo menos 12 semanas, de preferência pelo menos 8 semanas, e com mais preferência por pelo menos 2 semanas.

10 Em certas modalidades preferenciais, os métodos da presente invenção compreendem a aplicação de pelo menos duas composições diferentes ou produtos que compreendem o extrato de *Lilium candidum* para a pele. Por exemplo, os métodos podem compreender a aplicação de uma primeira composição que compreende o extrato de *Lilium candidum* à pele
15 que necessita de clareamento, seguido pela aplicação de uma segunda composição que compreende o extrato de *Lilium candidum*, mas que é de outro modo diferente da primeira composição, à pele que necessita de clareamento de pele. Em certas modalidades preferenciais, a primeira e a segunda composição podem ser selecionadas independentemente a partir
20 do grupo que consiste em loções, cremes de limpeza, máscaras, lenços, cremes, sérums, 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
25 primeira e da segunda composições é um creme de limpeza e a outra é uma loção ou creme.

Em certas outras modalidades preferenciais, o método compreende a aplicação de pelo menos três produtos que compreendem o extrato de *Lilium candidum* à pele que necessita de clareamento da pele. De
30 preferência, esses três produtos são selecionados a partir do grupo consistindo em cremes de limpeza, loções, cremes, essências, e máscaras faciais.

Exemplos

Os seguintes métodos de teste foram usados nos Exemplos:

Teste de Inibição da Síntese de Melanina

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:

No primeiro dia, as células de melanoma de roedor B16(F10) foram semeadas em placas de 60 mm com uma densidade de aproximadamente 1 milhão de células por placa e incubadas durante 48 horas a 37°C, e 5% de CO₂. No segundo dia, as células com uma taxa de confluência de 90 a 100% foram tratadas com o composto de teste em uma concentração predeterminada (por exemplo 25 µg/mL) durante duas horas (apenas para as amostras do composto de teste) seguido de 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
5 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.

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
10 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:

Melanina Normalizada = DO de ensaio de melanina/DO do ensaio de
15 proteína.

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.

O Valor de Indução do Controle foi calculado através da
20 equação:

Valor de Indução de Controle = Melanina média normalizada do controle tratado – Melanina média normalizada do controle não-tratado.

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

25 Valor de Indução com Amostra de Teste = Melanina normalizada da amostra de teste – melanina média normalizada de controle não-tratado.

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

100 x [(Valor de Indução do Controle – Valor de indução com Amostra de
30 Teste)/Valor de indução do Controle]. A % de inibição média é calculada como a soma dos três valores de % de inibição resultantes para cada amostra de teste dividido por três.

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	$[(1,58 - 0,06)/1,58] \times 100 = 96,20\%$

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

5 Os tecidos de equivalentes epidérmicos de pele estão disponíveis comercialmente a partir do SistemaMatTek's MelanoDerm™ e foram usados para os testes seguintes. O Sistema MatTek's MelanoDerm™ consiste em queratinócitos epidérmicos (NHEK) e melanócitos (NHM) derivados de seres humanos, que foram cultivados para formar um modelo

10 multicamadas altamente diferenciado da epiderme humana. Especificamente, os tecidos MEL-300-B, cada um com 9 mm de diâmetro foram usados nos seguintes testes.

Os materiais de teste preparados em um veículo apropriado e as concentrações testadas foram aplicados topicamente ao modelo de pele

15 diariamente e o experimento durou 8 dias. A medição foi tomada no dia 9.

O 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). ΔL (grau de luminosidade

20 quando comparado ao controle) para cada amostra de teste é calculado de acordo com a seguinte fórmula:

ΔL = valor L de amostra tratada – valor L de amostra de controle.

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 eficazes em alcançar um ΔL de
5 cerca de 0,5 ou maior, com mais preferência cerca de 1 ou maior, com mais preferência cerca de 1,5 ou maior, e com mais preferência de cerca de 2 ou maior.

Teste de Viabilidade Celular

A viabilidade celular do tecido durante o experimento foi
10 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 metiltiazolildifenil-tetrazólio (MTT) amarelo em um produto púrpura insolúvel pelas mitocôndrias de células viáveis.

Os tecidos epidérmicos da pele usados anteriormente para
15 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
20 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 ou igual a 30% da viabilidade celular a partir do controle
25 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 candidum* não-polar (E1)

Extrato (E1): 50,9 gm de flores de *Lilium candidum* frescas
30 secadas por congelamento (obtido junto à Prisma, Holanda) foram extraídas com 500 ml de hexano em uma razão de 1:10 (matéria-prima para solvente) e agitadas à temperatura ambiente durante 24 horas em uma velocidade de

1000 rpm. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi evaporado até a secura. O extrato foi adicionalmente submetido a secagem em alto vácuo e 2,17 gm de hexano e o extrato de flor *Lilium candidum* (E1) foi obtido em um rendimento de 4,26%.

5 * O extrato (E1), assim obtido, foi analisado com o uso de técnicas de HPLC padrão. A análise por HPLC revelou que o extrato era composto de lipídeos, especificamente ácidos graxos saturados e ácidos graxos ômega insaturados e seus ésteres fenetila, por exemplo, ácido Linoléico, ácidos Linolênicos, triglicerídeos, e ácido palmítico.
10 Aproximadamente 60 a 80 de % em peso do extrato total consiste em materiais representados pela Fórmula I.

Exemplo 2: Preparação de extrato de flor de *Lilium candidum* polar (E2)

Extrato (E2): 26,6 gm de flores de *Lilium candidum* secados por congelamento (obtidos junto à Prisna, Holanda) foram suspensos em 400 ml
15 de água destilada em uma razão de 1:15 (matéria-prima para solvente) e agitado à temperatura ambiente durante 24 horas em uma velocidade de 1000 rpm. A suspensão foi centrifugada a 5000 rpm durante 5 minutos e o sobrenadante foi filtrado com o uso de um sistema de filtro de 0,22 µm (Corning Incorporated, NY, EUA). O filtrado foi então concentrado e secado
20 por congelamento (MODULYOD, Freeze dryer, Thermo Electron Corporation). 7,87 gm de extrato (E2) foram obtidos em um rendimento de 29,6%.

O extrato polar E2, assim obtido, foi analisado com o uso de técnicas de HPLC padrão e foi considerado como essencialmente isento de
25 componentes representados pela Fórmula I.

Exemplos 3 e 4: Preparação de extrato de flor de *Lilium candidum* e metanol (E3) e médio-polar (E4)

O extrato de metanol (E3): 25,5 gm de pó de flor de *Lilium candidum* (obtido a partir do resíduo de exemplo 1) foi extraído
30 adicionalmente com 200 mL de metanol por agitação em uma velocidade de 1000 rpm durante 24 h à temperatura ambiente. A suspensão foi agitada com o uso de papel-filtro (n° 3, Whatman) e o filtrado foi evaporado até a

secura. O extrato de metanol foi submetido a secagem adicional em alto vácuo e 6,788 g de extrato (E3) foram obtidos em um rendimento de 26,6%.

O extrato de metanol foi analisado com o uso de técnicas de HPLC padrão. A análise mostra que a fração de metanol de flor de *Lilium candidum* é composta predominantemente de componentes hidrofílicos.

Extrato médio-polar (E4): 245 mg de extrato de metanol (E3) foi carregado em 5 gm de sílica gel RP C18 e eluídos sucessivamente com água e com misturas de água/metanol. As frações de eluição de mistura de MeOH/água foram combinadas para obter um extrato médio-polar que ficou essencialmente isento de componentes polares (Extrato E4 em um rendimento de 12,8% do extrato E3 que corresponde a 3,4% de matérias-primas de flor de *Lilium candidum*). A análise por HPLC mostra que na maioria das vezes estavam presentes flavonóides e a maior parte dos componentes principais foram identificados e listados na Tabela 1.

Tabela 1: Identidades químicas da composição médio-polar de extrato de flor de *Lilium candidum*

Número de Série	Nomes Químicos
1	Kaempferol-3-O-[b-D-xilopiranosil-(1→2)-b-D-glicopiranosida]
2	Kaempferol-3-O-[b-D-glucopiranosil-(1→2)-b-D-galactopiranosida]
3	Heloniosida A
4	3,6'-diferuloilsacarose
5	Flavonóide glicosida com peso molecular de 772, 2
6	Flavonóide glicosida com peso molecular de 626,2
7	Fenil propanóide glicosida com peso molecular de 416,2
8	Saponina com fórmula molecular $C_{49}H_{76}O_{20}$
9	Saponina com fórmula molecular $C_{50}H_{78}O_{20}$
10	3 Saponinas identificadas como uma classe com peso molecular na faixa de 1000

Exemplo 5: Preparação de extrato de flor de *Lilium candidum* combinado não-polar/polar (E5)

Um extrato não-polar preparado de acordo com E1 e um extrato polar preparado de acordo com E2 foram combinados para produzir um extrato de flor de *Lilium candidum* (E5) que é essencialmente isento de componentes médio-polares listados na Tabela 1. A Tabela 2 lista 5 componentes identificados presentes no extrato de flor de *Lilium candidum* E5. A parte hidrofílica e a parte lipofílica do extrato representam razões naturais como estariam na matéria-prima de *Lilium candidum*.

Tabela 2: Identidades químicas de Extrato E5

Número de Série	Indicação de Polaridade	Componentes do Extrato
1	Hidrofílica	Polissacarídeos
2	Hidrofílica	Pentassacarídeos, por exemplo Tempos de Retenção = 3,86 & 4,5 min; Fórmula Molecular: C ₃₀ H ₅₀ O ₂₅
3	Hidrofílica	Dissacarídeos
4	Hidrofílica	Aminoácidos, por exemplo, tirosina
5	Hidrofílica	Ácido Itatartárico: CASRN 2957-09-7
6	Hidrofílica	Ácido β-Hidroxi-paracônico: CASRN 19014-10-9
7	Hidrofílica	Alcalóides, por exemplo, Jatropham: CASRN 50656-76-3
8	Lipofílico	Ácido Linoléico
9	Lipofílico	Ácido Linolênico
10	Lipofílico	Éster de Ácido Graxo Ômega: CASRN: 117210-64-7
11	Lipofílico	Éster de Ácido Graxo Ômega: CASRN: 117210-65-8
12	Lipofílico	Éster de Ácido Graxo Ômega: CASRN: 3943-52-0
13	Lipofílico	Ácido Palmítico

Exemplo 6: Preparação de extrato de flor de *Lilium candidum* combinado não-polar/polar/médio-polar (E6)

Os extratos feitos de acordo com E1, E2 e E4 foram combinados para obter um extrato de flor total de *Lilium candidum* (E6) representando a composição natural.

Exemplo 7: Uma etapa de preparação de extratos de *Lilium candidum* (E7 & E8) com composição ativa

Em dois recipientes separados com 10 g cada de extrato de flor e matéria-prima enriquecida com bulbo de *Lilium candidum* (Prisna, Holanda) foram suspensos em 100 mL de clorofórmio e agitados à temperatura ambiente durante 12 horas. A suspensão foi filtrada e o filtrado submetido a secagem sob baixa pressão e baixo calor para obter material seco (extrato). O material seco de flor pesou 548 mg (E7) e de bulbo pesou 59 mg (E8) com rendimentos respectivos de 5,4% e 0,66%. A análise por HPLC foi realizada para ambos os extratos e encontrou os mesmos isentos componentes médio-polar. O Extrato E8 compreendeu componentes lipofílicos versus hidrofílicos em uma razão de aproximadamente 80:20 e a razão para o Extrato E7 foi próxima a 95:5 respectivamente. A razão de ácidos graxos ômega insaturados versus ácidos graxos saturados favoreceu os ácidos graxos ômega para E8 (3,5:1). O extrato E7 tem quase as mesmas quantidades de ácidos graxos saturados e insaturados.

Exemplo 8: Atividade de Inibição de Melanogênese induzida por UVB em células B16F10 e citotoxicidade

Os Extratos de acordo com E1 a E3 foram testados para inibição de melanogênese e citotoxicidade de acordo com os Testes de Inibição da Síntese de Melanina e Viabilidade Celular, respectivamente, conforme descrito acima. Os resultados são mostrados na tabela 3 abaixo.

Tabela 3 – Inibição da Melanogênese de Extratos de flor de *Lilium candidum*

Extrato	E1	E2	E3
valores IC50 (%)	0,09	0,1	0,1*

* Inativo a <0,1% e citotóxico a >0,1%

Exemplo 9: Atividade de Inibição de Melanogênese induzida por UVB em células B16F10 e citotoxicidade

Os extratos de acordo com E4 a E6 foram testados para

Inibição da Melanogênese de acordo com os Testes de Inibição da Síntese de Melanina e Viabilidade Celular, respectivamente, conforme descrito acima. Os resultados são mostrados na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4 – Inibição da Melanogênese de Extratos

Extrato	E4	E5	E6
valores IC50 (%)	*	0,065	0,17

5 * Inativo a <0,1% e citotóxico a >0,1%

Exemplo 10: Clareamento de Pele e citotoxicidade

O exemplo seguinte ilustra as propriedades de clareamento da pele de extratos E1 a E8. Todos os extratos foram testados nas concentrações indicadas na Tabela 5 através do Modelo de Equivalentes Epidérmicos de Pele como o Teste de Clareamento de pele (ΔL), conforme descrito acima. O potencial de citotoxicidade foi determinado pelo ensaio MTT para todos os extratos e calculado como a % de redução de viabilidade celular quando comparado ao controle, sendo que >30% de redução da viabilidade celular constituem problemas de citotoxicidade significativos. Os resultados são mostrados na tabela 5.

Tabela 5 – Clareamento da Pele (ΔL) por Extratos

Extrato (concentração (%))	ΔL	Desvio padrão (p-valor)
E1 (0,01%)	1,7	0,11
E1 (5%)	1,53	0,04
E2 (0,1%)	2,28	0,06
E2 (5%)	2,96	0,06
E3 (0,01%)	*	-
E3 (0,05%)	*	-
E4 (0,05%)	*	-
E5 (0,1%)	2,14	0,07
E6 (0,1%)	*	-
E7 (5%)	0,75	0,185
E8 (2%)	4,93	0,003

* citotoxicidade significativa observada

Exemplo 11 (Comparativo): Análise química e de bioatividade de quatro

extratos de Lírio Branco comerciais (C1 a C4)

Três extratos comercialmente disponíveis de flor de lírio branco e um extrato de bulbo de lírio branco foram obtidos (C1 a C4) conforme descrito na Tabela 6 abaixo. Os extratos foram analisados por HPLC através do mesmo método que para os extratos E1 a E8 acima e nenhum composto de Fórmula 1 foi detectado. Os compostos também foram testados para clareamento da pele através do Modelo de Equivalentes Epidérmicos de Pele como Teste de Clareamento da pele (ΔL). Os resultados são mostrados na Tabela 7 abaixo.

10 Tabela 6: Extratos Comerciais de Lírio Branco (C1 a C4)

Extrato	Nome comercial	Nome da planta	Parte da planta usada	Fornecedor
C1	Fitoflor de lírio NP	Lilium candidum	Florescências	Crodarom
C2	Lírio branco HS	Lilium candidum	Flores	Alban Muller
C3	Fiteleno Lys EG162	Lilium candidum	Flores	Greentech
C4	Extrato de Lírio Branco BG	Lilium candidum	Bulbos	Maruzen Pharmaceuticals

Tabela 7: Resultados Químicos e de Clareamento de Pele para C1 a C4

Extrato	materiais com pouca ou nenhuma retenção em RP C18 (%)	Bioativos conforme a Fórmula 1 (%)	ΔL para até 20% do extrato testado
C1	99	Não detectado	0
C2	99	Não detectado	0
C3	99	Não detectado	0
C4	99	Não detectado	0

Exemplo 12 (Comparativo): Preparação de extrato de bulbo de Lilium candidum com sistema de solvente polar (C5)

15 Em um recipiente de vidro apropriado, 10 g de pó de bulbo submetidos a secagem (obtido junto à Prisna, Holanda) foram suspensos em

100 mL de um sistema de solvente que compreende Metanol e Diclorometano (1:1). A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas e filtrada. O filtrado foi submetido a secagem para obter o material residual (extrato C5). A análise por HPLC mostra que C5 é composto principalmente por componentes químicos polares e médio-polares, com até 3% do extrato compreendendo composições de Fórmula I. Uma composição compreendendo 2% do extrato (isto é, até 0,06% de compostos de Fórmula I na composição com um todo) foi testada para clareamento da pele através do Modelo de Equivalentes Epidérmicos de Pele como um Teste de Clareamento da pele (ΔL). A composição exibiu um ΔL de $0,26 \pm 0,26$.

Exemplo 13 - Preparação da Composição

Uma fórmula de produto em creme com um extrato de acordo com a presente invenção é dada na Tabela 12 a seguir:

Tabela 12: Formulação do Produto

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, Simulgel EG	4,90
4	Espessantes	Carbopol Ultrez 20, goma Xantana 180	0,20
5	Umectantes	Butileno Glicol, Glicerina	9,00
6	Agente de Condi- cionamento de Pele	Prodew 300, Cetiol SB-45, Edenor ST 1 MY, Migliol 812N, Finsolve TN, DC 200 50 cps, DC 345 Fluido, DC 1403, SP-500	15,75
7	Hydrolite-5	Pentileno glicol	1,00
8	Digluconato de Clo- rexidina 20%	Digluconato de Clorexidina	0,25

9	Extrato de flor de Liliu candidu	Extrato de flor de Liliu candidu	5,00
10	conservantes	Metil Parabeno, Etil parabeno, Propil Parabeno	0,60
11	Base Neutralizante	Hidróxido de sódio	Conforme necessário

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

Premix A: Dissolver o extrato de flor Liliu candidu em butileno glicol e água

Premix B: Misturar Glicerina e Xantana 180 até uma mistura uniforme ser alcançada

Premix C: Dispersar SP 500 em Butileno glicol

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, Butileno glicol, e Premix 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

20 Fase oleosa:

- 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
- 5 ○ A 60-65 °C, adicionar lentamente o Premix A.
- A 55-60 °C, adicionar DC 200 50 cst, DC 345 e DC 1403 e misturar até obter uniformidade
- A 45 °C, adicionar Premix C
- Abaixo de 35 °C, adicionar Hydrolite 5, digluconato de
- 10 Clorohexidina, e misturar até obter uniformidade e homogenizar o lote durante 5 minutos.

REIVINDICAÇÕES:

1. Método de clareamento da pele que compreende a aplicar à pele com necessidade de tratamento de clareamento, uma composição que compreende um veículo e um extrato de planta inteira de *Lilium candidum*, bulbo de *Lilium candidum*, flor de *Lilium candidum*, caule de *Lilium candidum*, folhas de *Lilium candidum*, ou misturas de dois ou mais dos mesmos, em que a dita composição compreende pelo menos um ácido graxo poliinsaturado que tem uma estrutura de Fórmula I:

$$\text{R-COOH (I)}$$

em que R é $-(\text{CH}_2)_z-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_n-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$, n é de 1 a 6, m é de zero a 6, e z é de 2 a 7, sendo que a dita composição é eficaz em alcançar um ΔL maior que zero.
2. Método, de acordo com a reivindicação 1, no qual o dito extrato compreende pelo menos uma porção do dito pelo menos um ácido graxo poliinsaturado de Fórmula I.
3. Método, de acordo com a reivindicação 1, no qual a dita composição compreende ácidos graxos poliinsaturados de Fórmula I que não são parte do extrato.
4. Método, de acordo com a reivindicação 1, no qual o dito pelo menos um ácido graxo poliinsaturado tem uma estrutura de Fórmula I sendo que R é selecionado do grupo consistindo em: $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_7-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_7-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, e combinações de dois ou mais dos mesmos.
5. Método, de acordo com a reivindicação 1, no qual o dito pelo menos um ácido graxo poliinsaturado de Fórmula I é selecionado a partir do grupo consistindo em ácidos graxos ômega-3, ômega-6, ômega-9 e combinações de dois ou mais dos mesmos.
6. Método, de acordo com a reivindicação 1, no qual o dito pelo menos um ácido graxo poliinsaturado de Fórmula I é selecionado a partir do grupo consistindo em ácido α -linolênico, ácido eicosapentaenóico, ácido docosahexaenóico, ácido linoléico, ácido γ -linolênico, ácido di-homo- γ -linolênico, ácido araquidônico, ácido oléico, e combinações de dois ou mais

dos mesmos.

7. Método, de acordo com a reivindicação 1, no qual o dito extrato compreende pelo menos um ácido graxo poliinsaturado de Fórmula I selecionado a partir do grupo consistindo em ácido linoléico, ácidos
5 linolênicos, e combinações de dois ou mais dos mesmos.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, no qual o dito extrato compreende de cerca de 40 a cerca de 95 % de ácidos graxos poliinsaturados de Fórmula I.

9. Método, de acordo com a reivindicação 1, no qual o dito
10 extrato compreende adicionalmente pelo menos um composto selecionado a partir do grupo consistindo em polissacarídeos, oligossacarídeos, dissacarídeos, e combinações de dois ou mais dos mesmos.

10. Método, de acordo com a reivindicação 1, no qual o dito extrato é essencialmente isento de flavanóides, saponinas, e glicosídeos de
15 flavanóides ou saponinas.

11. Método, de acordo com a reivindicação 1, que compreende adicionalmente um material selecionado do grupo consistindo em tensoativos, agentes quelantes, emolientes, umectantes, condicionadores, conservantes, opacificantes, fragrâncias, e combinações de dois ou mais
20 dos mesmos, sendo que a dita composição é uma composição para tratamento da pele em uma forma selecionada a partir do grupo consistindo em loções, cremes, sérums, géis, bastões, aspersões, pomadas, loções líquidas, sabões em barra, xampus, condicionadores de cabelos, pastas, espumas, pós, musses, cremes de barbear, hidrogéis, produtos formadores
25 de filme, fluido em lenços, fluido em máscaras faciais, e combinações em dois ou mais dos mesmos.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, no qual o dito extrato compreende de cerca de 40 a cerca de 95 % de ácidos graxos poliinsaturados de Fórmula I.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, que
30 compreende adicionalmente pelo menos um agente ativo de clareamento de pele.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, no qual o dito extrato é selecionado a partir do grupo consistindo em planta inteira de *Lilium candidum*, bulbo de *Lilium candidum*, flor de *Lilium candidum*, e combinações de dois ou mais dos mesmos.

5 15. Método, de acordo com a reivindicação 14, no qual o dito extrato compreende extrato de flor de *Lilium candidum*.

16. Método, de acordo com a reivindicação 11, no qual a dita composição é eficaz em alcançar um ΔL de cerca de 0,5 ou maior.

10 17. Método, de acordo com a reivindicação 1, no qual a dita pele que necessita de tratamento é selecionada a partir do grupo consistindo em pele escurecida, pele amarelada, pele com tom de pele não uniforme, pele com uma ou mais marcas hiperpigmentadas, ou combinações de dois ou mais dos mesmos.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM EXTRATOS DE LILIUM CANDIDUM E USOS DOS MESMOS**".

- 5 A presente invenção refere-se a composições que compreendem certos extratos de Liliium Candidum e um veículo. Também são fornecidos métodos de clareamento da pele que compreendem a etapa de aplicar à pele que necessita de tratamento de clareamento da pele um ou mais de certos extratos de Liliium Candidum.