



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

(21) **PI0804595-0 A2**

(22) Data de Depósito: 28/10/2008
(43) Data da Publicação: 20/07/2010
(RPI 2063)



(51) Int.Cl.:
A61K 8/97
A61Q 5/00
A61Q 19/00

(54) Título: **AGENTE ANTIOXIDANTE NATURAL E FORMULAÇÃO COSMÉTICA E/OU DERMATOLÓGICA CONTENDO O MESMO**

(73) Titular(es): BOTICA COMERCIAL FARMACEUTICA S.A

(72) Inventor(es): Alexandre Roberto Silva, Carlos Eduardo de Oliveira Praes, Daniela Vidalenc, Eliana Ferreira Siqueira, Israel Henrique S. Feferman, Melânia Lopes Cornélio, Priscila Fernanda Campos de Menezes

(57) Resumo: Composição cosmética e/ou dermatológica contendo um agente antioxidante de origem vegetal obtido a partir da Genipa americana, utilizado em concentração que varia de 0,30% a 99,70%, em peso, capaz de conferir proteção à pele e aos cabelos, isoladamente ou em conjunto com outros ingredientes, por apresentar um perfil de atividade antioxidante de longa duração.

**AGENTE ANTIOXIDANTE NATURAL E FORMULAÇÃO COSMÉTICA E/OU
DERMATOLÓGICA CONTENDO O MESMO**

Campo da invenção

A presente invenção se refere a um agente
antioxidante de origem vegetal, utilizado em concentração que varia de
0,30% a 99,70% em peso, e formulação cosmética e/ou dermatológica
contendo o mesmo. O ingrediente em questão é capaz de conferir
proteção à pele e aos cabelos, isoladamente ou em conjunto com outros
ingredientes, por apresentar um perfil de atividade antioxidante de
longa duração, em comparação com as substâncias tradicionalmente
usadas.

Histórico da invenção

A planta *Genipa americana* é conhecida
popularmente pelos nomes Jagua e Huito, na América Latina, e
Jenipapo, no Brasil. É uma *Rubiaceae* que contém genipina, um
iridóide também presente em outros gêneros da mesma família
botânica. Além da genipina, já foram identificados 8 outros iridóides:
ácido geniposídico, geniposídeo, gardenosídeo e genipin-gentiobiosídeo,
além de 4 tipos de genamesídeos. O fruto contém monoterpenóides,
chamados genipacetal, genipamida e genipaol. Iridóides representam
um grande grupo de ciclopenta (c) pirano monoterpenóides que ocorrem
espalhados na natureza, principalmente em dicotiledôneas da família
Apocinaceae, *Scrophulariaceae*, *Diervillaceae*, *Lamiaceae*, *Loganiaceae* e
Rubiaceae. Recentemente, mais estudos revelaram que os iridóides
exibem uma variedade grande de atividades biológicas, como
neuroprotetora, antiinflamatória, imunomoduladora, hepatoprotetora,
cardioprotetora, antitumoral, antimicrobiana, hipoglicêmica,
hipolipidêmica, antiespasmódica e purgativa.

O fruto verde tradicionalmente é usado para o
preparo de tatuagens corporais em quase todas as tribos de ameríndios
da América do Sul, além de ser usado para o tingimento de fibras
vegetais. Seu uso na pele é benéfico e considerado um protetor, tanto

que a tribo Asurini do Tocantins e Mato Grosso (borda sul da Amazônia) utiliza para pintar os recém nascidos. Já os índios Ticunas relatam que a pele “fica bonita” com o uso do suco verde da fruta.

Seus usos etnobotânicos incluem: tônico para
5 anemia, remédio para bronquite e asma e digestivo. De seus frutos maduros são feitos licores e geléias, além do consumo na forma de bebidas. O suco do fruto maduro é inicialmente transparente e com a exposição ao ar torna-se azul, sugerindo que o oxigênio faz parte do processo de oxidação e conseqüente transformação da cor.

10 Na indústria farmacêutica, o Jenipapo tem aplicação como antiinflamatório e como agente de ligação cruzada de moléculas biológicas. O uso como antioxidante de longa duração em preparações para a pele e cabelos ainda não foi desenvolvido e/ou descrito.

15 Sabe-se que o envelhecimento intrínseco ou cronológico é natural e ocorre com o passar dos anos. Agentes externos são capazes de acelerar este processo, principalmente os raios ultravioleta (UV), os quais são responsáveis pelo chamado foto-envelhecimento. É descrito também que ocorre a diminuição das
20 defesas antioxidantes endógenas e o aumento da quantidade de radicais livres (RL) após exposição demasiada aos raios solares, fato este que pode contribuir para a desestruturação de proteínas e lipídeos presentes nas células e tecidos.

Os RL são espécies químicas reativas que
25 contém um ou mais elétrons não emparelhados. O organismo está normalmente em equilíbrio entre produção e degradação dos RL. Quando existe um desequilíbrio entre as espécies reativas produzidas e a capacidade antioxidante endógena, cria-se uma situação denominada estresse oxidativo.

30 O estresse oxidativo envolve a formação de espécies reativas de oxigênio tais como os radicais superóxido ($O_2^\bullet$) e hidroxila ($OH^\bullet$), além do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e do oxigênio

singleto ($^1\text{O}_2$), que não são totalmente neutralizados e podem reagir com substâncias com as quais entrem em contato, como lipídeos, proteínas, carboidratos, ácidos nucleicos, alterando suas estruturas e funções. A presença de metais de transição catalisa a formação destes radicais
5 livres.

Conforme citado anteriormente, o organismo, e principalmente a pele, é exposto diariamente a fatores de estresse ambiental, como agentes poluentes e raios UV, os quais produzem um grande número de agressores oxidantes que prejudicam principalmente
10 as membranas biológicas das células da pele.

A pele é um tecido constituído por diversas camadas de células que contém proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, tornando-se desta forma um dos principais alvos ao ataque dos RL.

O organismo é dotado de um sistema de defesa
15 antioxidante que inclui componentes enzimáticos e não-enzimáticos. Este sistema é essencial para proteção contra os ataques dos RL gerados pelo ambiente, de modo que os antioxidantes conseguem remover de forma efetiva os radicais livres do organismo.

Face ao exposto, torna-se importante combinar
20 diversas substâncias antioxidantes de características diferentes, porém complementares, buscando ampla proteção da pele (via tópica) e do organismo (via oral). Existem três grupos de antioxidantes que podem constituir o sistema de proteção anti-radicalar: os nutrientes essenciais, as enzimas e as substâncias fitoquímicas. Neste último grupo
25 encontram-se um número elevado de plantas que podem apresentar atividade antioxidante importante em virtude da alta concentração de compostos ativos.

Muitas pesquisas têm sido realizadas para a compreensão e neutralização da cascata oxidativa, resultando em um
30 grande número de composições cosméticas contendo agentes antioxidantes. Estas composições cosméticas visam neutralizar os radicais livres formados na pele, trazendo de forma tópica o reforço para

os agentes antioxidantes que estão naturalmente na pele e que podem estar reduzidos pela ação do estresse exógeno (ambiental), como a radiação ultravioleta.

Tradicionalmente, as composições cosméticas
5 contemplando uma ação anti-radicalar contém um ou mais agentes antioxidantes. Entre estes, alguns apresentam atividade alta apenas no início da aplicação e outros são bastante efetivos algumas horas após a aplicação. Uma combinação antioxidante eficaz deveria, no mínimo, desempenhar sua atividade ao longo do tempo, para ser considerada
10 adequada à manutenção da homeostase do organismo. Observa-se, porém, que alguns agentes antioxidantes utilizados em composições cosméticas têm sua atividade reduzida com o passar das horas, não apresentando proteção comprovada durante exposições prolongadas.

Além disso, cada vez mais o mercado
15 internacional busca matérias-primas de origem natural, já que o interesse por produtos naturais com desempenho que possa substituir ou compor produtos sintéticos já existentes no mercado é uma tendência crescente. Sabe-se que apenas cerca de 14% dos recursos vegetais disponíveis são conhecidos adequadamente, o que abre uma
20 vasta gama de oportunidades para utilização destes itens.

Sabendo que há o particular interesse na aplicação de ingredientes antioxidantes a composições cosméticas, que forneçam o reforço necessário para as defesas naturais da pele contra o estresse oxidativo, e, adicionalmente, que estes ingredientes sejam de
25 origem vegetal, conclui-se que a presente invenção constitui opção viável e capaz de atender estes requisitos. Além disso, o agente antioxidante em questão é capaz de proteger pele e cabelos de forma efetiva e prolongada, isoladamente ou em conjunto com outros ingredientes, devido ao seu perfil de atividade antioxidante de longa
30 duração.

Análise do estado da técnica

Os documentos JP2001122731A2 e JP2000319120A2 relatam composição cosmética, preparação para banho ou composição de limpeza contendo extrato de pelo menos uma
5 planta selecionada entre *Genipa americana*, *Polakowskia tacaco*, *Sicana odorifera*, *Spondias purpurea* L., *Garcinia atroviridis* G., *Mammea americana* L., *Diospyros ebenaster* R., *Averrhoa bilimbi* L., *Lansium domesticum* J., *Lansium domesticum* J. var. *duku* J., *Passiflora antioquiensis*, *Passiflora mollissima* H. B. K., *Cyphomandra betacea* S.,
10 *Physalis ixocarpa* B. *Physalis minima* L., *Physalis peruviana* L., *Solanum quitoense* L., *Carica pentagona* H., *Crataegus mexicana*, *Crataegus pubescens* S., *Prunus capuli*, *Pachira aquatica*, *Myrciaria cauliflora* B., *Casimiroa edulis*, *Periandra mediterranea* T. e *Kiwano*. Tais composições podem ser indicadas na profilaxia, identificação ou melhoria do
15 ressecamento e aspereza da pele, caspa, doenças inflamatórias, irritação e outras desordens capilares. Embora adiante o uso para tratamento da pele e dos cabelos, diferencia-se substancialmente da presente invenção por não prever um efeito cosmético equivalente.

Os documentos BR0402011A e WO05105020A2
20 referem-se a um método de preparação de um composto utilizado para tatuagem não-permanente provindo do fruto de Jenipapo (*Genipa americana*). Um agente espessante é adicionado a certa quantidade de suco do fruto de Jenipapo com a obtenção de um composto cremoso, o qual recebe extratos de pomelo, alecrim, folhas de oliva, vitamina E,
25 ácido cítrico, ácido ascórbico e corantes vegetais como aditivos, bem como compostos responsáveis pelo aumento da intensidade da cor. O composto é armazenado em embalagens fechadas para futuramente ser usado em desenho livre sobre a pele ou sob forma de máscara adesiva com desenhos vazados. Afasta-se da invenção aqui exposta pela
30 composição distinta e pelo propósito diferente, sem abordar a atividade antioxidante efetiva ao longo do tempo.

O documento JP05194177A2 descreve um agente externo para a pele contendo um líquido extraído da *Genipa americana* ou seu produto seco em uma concentração preferencial de 0,01% a 10% em peso. O agente citado exibe um excelente efeito para
5 prevenção e melhora de cromatose pela supressão da melanogênese com elevada segurança. Ainda que adiante o uso de Jenipapo nas áreas cosmética e/ou dermatológica, sua aplicação é substancialmente diferente da invenção proposta e, portanto, afasta-se do objeto aqui elucidado.

10 Já o documento JP01022820A2 cita um extrato etéreo preparado a partir de *Genipa americana*, o qual é tratado com hexano e posterior remoção das substâncias oleosas e/ou pegajosas, resultando na fração bruta de genipina. Então, esta fração é submetida à corrida cromatográfica com obtenção da droga para aliviar
15 hiperlipemia. Diferencia-se pelo uso interno, distinto da proposta de uso cosmético da invenção proposta.

O documento JP55164625A2 refere-se a uma composição contendo genipina extraída da *Gardenia jasminoides* ou da *Genipa americana*, com atividade carcinostática contra células tumorais
20 transplantadas em rato e com baixa toxicidade aguda. Distancia-se da invenção aqui proposta por se tratar de uma composição com atividade carcinostática, com propósito distinto daquele reivindicado.

O documento US4247698 protege composição colorante vermelha e processo de preparação desta. A composição em
25 tela possui máxima absorção em 520 a 540 nm na região visível por meio da aplicação de uma substância que possui um grupamento amina primária extraída da *Gardenia jasminoides* ou da *Genipa americana*. Os frutos destas plantas contêm um número importante de iridóides que podem, isolada ou conjuntamente, produzir coloração
30 avermelhada a roupas, alimentos e medicamentos. Distingue-se da invenção objeto dessa proposição pela composição e pela aplicação,

destinada à coloração de roupas, alimentos e medicamentos, sem mencionar a atividade antioxidante.

Os documentos WO0247706A2, US20020136784A1 e US20040197429A1 referem-se a método de inibição da atividade da ciclooxygenase-2 no organismo, o método contendo uma fase de administração da composição contendo certa quantidade de extratos orgânicos provenientes entre plantas das famílias *Agavales*, *Apocynales*, *Arales*, *Asterales*, *Basidiomycetae*, *Brassicales*, *Caryophyllales*, *Cycadales*, *Ebenales*, *Euphorbiales*, *Fagales*, *Hydrocharitales*, *Lamiales*, *Liliales*, *Loasales*, *Malvales*, *Myrtales*, *Palmales*, *Pandanales*, *Papaverales*, *Piperiales*, *Polemoniales*, *Polygalales*, *Primulales*, *Ranales*, *Rhamnales*, *Rosales*, *Rubiales*, *Rutales*, *Santalales*, *Sapindales*, *Scrophulariales*, *Umbellales*, *Urticales* e *Violales*. Além disso, é citado que a planta escolhida da família *Rubiaceae* deve ser selecionada entre os gêneros *Borreria*, *Genipa*, *Hamelia*, *Nauclea* e *Psychotria*. Distancia-se da invenção por referir-se a método de inibição da atividade da ciclooxygenase, o que é substancialmente diferente da atividade do objeto em questão.

Diferentemente dos documentos anteriormente estudados, a invenção em tela refere-se a um agente antioxidante de origem vegetal, capaz de conferir proteção à pele e aos cabelos, isoladamente ou em conjunto com outros ingredientes, que apresenta um perfil de atividade antioxidante diferenciado e de longa duração.

Descrição detalhada da invenção

A presente invenção refere-se a um agente antioxidante de origem vegetal, utilizado em concentração que varia de 0,30% a 99,70%, em peso, e formulação cosmética e/ou dermatológica contendo o mesmo. O ingrediente em questão é capaz de conferir proteção à pele e aos cabelos, isoladamente ou em conjunto com outros ingredientes, por apresentar um perfil de atividade antioxidante de longa duração.

Foram preparados extratos dos frutos de *Genipa americana* por meio de processo específico, utilizando-se diversos veículos cosméticos e frutos em diferentes graus de maturação. Considerando os benefícios referentes aos ingredientes descritos, testes
 5 foram conduzidos visando à comprovação dos seus efeitos bem como de sua estabilidade, os quais serão expostos na sequência do relatório.

A avaliação da atividade antioxidante dos extratos em questão foi realizada por meio do ensaio do DPPH, o qual é um radical livre, estável a temperatura ambiente, que produz uma
 10 solução etanólica violeta e é reduzido na presença de uma molécula antioxidante, resultando em uma solução etanólica descolorida. Os extratos foram diluídos em etanol, de forma a se obter soluções com concentrações a partir de 0,30%, com aumento progressivo e constante para que se obtivesse uma curva com equação capaz de, após 30
 15 minutos do início da reação, determinar a concentração necessária para reduzir 50% dos radicais livres presentes no meio (denominada EC₅₀), dos extratos em teste. Os valores de atividade antioxidante obtidos para cada concentração definida, de um dos extratos glicólicos avaliados, estão descritos na tabela abaixo.

Concentração de extrato (em mg/ml)	2,90	5,80	9,80	16,50	19,00
Atividade antioxidante (em %)	9,80	16,50	19,00	64,40	70,30

Na sequência, foi determinada a atividade
 20 antioxidante ao longo do tempo, conforme descrito por Silva e colaboradores em 2008 ("Antioxidant Kinetics of Plant-derived Substances and Extracts" aceito para publicação no periódico International Journal of Cosmetic Science), com a realização de leituras
 25 constantes de 30min a 720min após o início da reação.

Com relação aos valores de EC₅₀ obtidos, pôde-se concluir que os diferentes extratos de *Genipa americana*, preparados

com diversos veículos cosméticos e frutos em diferentes estágios de maturação, apresentam atividade antioxidante pelo método empregado. Quanto à cinética antioxidante, que evidencia a ação ao longo do tempo, observou-se que os extratos citados apresentam incrementos elevados da atividade antioxidante mesmo após 12 horas do início da reação, o que de acordo com a literatura não ocorre para a maioria dos ingredientes já estudados. A título de exemplo, é importante ressaltar que um extrato etanólico de *Genipa americana* apresenta um aumento significativo da atividade antioxidante após 60 minutos, que representa aproximadamente 16% do valor observado em 30 minutos (EC₅₀). Algumas horas após o início da reação, mais especificamente 4 horas depois, foi possível perceber um aumento de aproximadamente 43% na atividade antioxidante, o que comprova o efeito protetor duradouro do agente em questão. Para confirmar ainda mais a ação antioxidante prolongada do extrato, testou-se sua atividade após 12 horas do início da reação, momento no qual evidenciou-se um incremento maior que 53% na atividade antioxidante em comparação com o valor observado na leitura inicial.

Como análise adicional, pode-se comentar o perfil antioxidante do Acetato de Tocoferol, ingrediente bastante utilizado na área dermocosmética, o qual se apresenta extremamente potente até 30 minutos após o início da reação, mas não oferece, porém, aumento significativo desta atividade ao longo de 8 horas. Percebe-se assim que a atividade não se mantém efetiva com o passar do tempo, ao contrário do agente objeto da invenção, que apresenta valores significativos de atividade antioxidante, próximos a 30%, 43% e 77% após 120min, 240min e 480min do início da reação, respectivamente. Sabe-se, portanto, que as vitaminas podem ser opções antioxidantes interessantes para utilização por via oral e também tópica, porém apresentam um perfil de proteção limitado, o qual foi evidenciado acima. Em contraste, os extratos preparados a partir de *Genipa americana* demonstram efetividade contra os radicais livres desde os

momentos iniciais até 12 horas após o início da reação, conferindo tanto proteção imediata como prolongada, garantindo assim a homeostase do organismo.

Já a estabilidade dos extratos antioxidantes em
 5 tela, aplicados em formulação emulsionada e indicada para o tratamento da pele, foi avaliada previamente por meio da exposição desta a diferentes condições ao longo do tempo (estufa a 50°C e temperatura ambiente). Após 30 dias, em todas as condições avaliadas, a combinação não apresentou alterações significativas quanto à
 10 aparência, cor, odor, viscosidade ou pH.

É citado abaixo um exemplo de formulação cosmética que pode conter o agente antioxidante foco desta invenção, além de outros ingredientes como corantes, outros tensoativos, outros emolientes, outros espessantes, outros modificadores de sensorial,
 15 outros emulsionantes, pigmentos, partículas sólidas, ingredientes ativos, ceras, ajustadores de viscosidade, solubilizantes, conservantes, fragrâncias etc.

Exemplo 1 – Creme corporal (% em peso de produto)

Água	Qsp
Seqüestrante	0,05%
Goma Xantana	0,1%
Polímero espessante	0,3%
Glicóis	5,0%
Vaselina líquida	7,5%
Emulsionantes	1,5%
Polisorbato-60	1,8%
Acetato de Tocoferol	0,2%
BHT	0,05%
Esqualano	3,9%
Manteiga de cacau	0,3%

Emolientes	10,4%
Ajustador de pH	0,15%
Agente antioxidante (extrato de <i>Genipa americana</i>)	5,0%

Sabendo que há o particular interesse na aplicação de ingredientes antioxidantes a composições cosméticas, que forneçam o reforço necessário para as defesas naturais da pele contra o estresse oxidativo e, adicionalmente, que estes ingredientes sejam de origem vegetal, conclui-se que a presente invenção constitui opção viável e capaz de atender estes requisitos. Além disso, o agente antioxidante em questão é capaz de proteger pele e cabelos de forma efetiva e prolongada, isoladamente ou em conjunto com outros ingredientes, devido ao seu perfil de atividade antioxidante de longa duração.

É importante mencionar ainda que esta invenção não se limita às representações aqui comentadas ou ilustradas, devendo ser compreendida em seu amplo escopo. Muitas modificações e outras representações da invenção virão à mente daquele versado na técnica à qual essa invenção pertence, tendo o benefício do ensinamento apresentado nas descrições anteriores. Além disso, é para ser compreendido que a invenção não está limitada à forma específica revelada, e que modificações e outras formas são entendidas como inclusas dentro do escopo das reivindicações anexas. Embora termos específicos sejam empregados aqui, eles são usados somente de forma genérica e descritiva e não como propósito de limitação.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição cosmética ou dermatológica **caracterizada por** compreender uma concentração de 0,30% a 99,70%, em peso de um agente antioxidante de origem vegetal.
- 5 2. Composição cosmética ou dermatológica **caracterizada por** compreender uma concentração de 4,00% a 67,00% em peso de um agente antioxidante de origem vegetal.
3. Composição cosmética ou dermatológica **caracterizada por** compreender uma concentração de 12,00% a 43,00%
10 em peso de um agente antioxidante de origem vegetal.
4. Composição de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** agente antioxidante apresentar um perfil de atividade antioxidante de longa duração.
5. Agente antioxidante de acordo com a
15 reivindicação 1, **caracterizado por** ser preparado a partir da *Genipa americana*.
6. Composição cosmética ou dermatológica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de compreender outros componentes, tais como tensoativos, umectantes, espessantes,
20 fragrâncias, ceras, emolientes, formadores de filme, agentes antiespumantes, agentes opacificantes, solubilizantes, agentes suspensores, ingredientes ativos, conservantes, partículas sólidas, pigmentos, filtros solares, seqüestrantes e modificadores de sensorial.

RESUMO**AGENTE ANTIOXIDANTE NATURAL E FORMULAÇÃO COSMÉTICA E/OU****DERMATOLÓGICA CONTENDO O MESMO**

- Composição cosmética e/ou dermatológica
- 5 contendo um agente antioxidante de origem vegetal obtido a partir da *Genipa americana*, utilizado em concentração que varia de 0,30% a 99,70%, em peso, capaz de conferir proteção à pele e aos cabelos, isoladamente ou em conjunto com outros ingredientes, por apresentar um perfil de atividade antioxidante de longa duração.