

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 966**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2003** **E 03775959 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013** **EP 1570837**

54 Título: **Inhibidor del alargamiento dendrítico para los melanocitos y preparación cutánea para uso externo que lo contiene**

30 Prioridad:

02.12.2002 JP 2002349376

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.01.2014

73 Titular/es:

POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC. (100.0%)
6-48, Yayoi-cho Shizuoka-shi
Shizuoka 420-0914, JP

72 Inventor/es:

TADA, AKIHIRO;
KANAMARU, AKIKO y
SAEKI, YUKO

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 438 966 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidor del alargamiento dendrítico para los melanocitos y preparación cutánea para uso externo que lo contiene

5 **Ámbito Técnico**

[0001] La presente invención se refiere a un inhibidor del alargamiento dendrítico para melanocitos y a una preparación cutánea que es para uso externo y contiene el inhibidor del alargamiento dendrítico para melanocitos como ingrediente activo.

10

Antecedentes de la Técnica

[0002] El mantener la piel clara y hermosa es lo que esperan muchas mujeres, y por consiguiente han sido desarrollados muchos cosméticos blanqueadores. Por ejemplo, como ejemplificadotes de los cosméticos blanqueadores pueden citarse los cosméticos que contienen ácido ascórbico o un derivado del mismo, ácido cójico o un derivado del mismo, ácido tranexámico o un derivado del mismo, hidroquinona glucósido o sustancias similares. Sin embargo, los cosméticos tienen en su mayoría un mecanismo que hace uso de la acción de inhibir la tirosinasa e inhibir la biosíntesis de la melanina, y tuvimos que decir que hay un límite a este efecto. Esto quiere decir que, a pesar de que los cosméticos blanqueadores que contienen esos ingredientes como ingredientes activos son eficaces para síntomas tales como las manchas de la edad, las pecas y la tez oscura, que son el resultado de una producción anormalmente acelerada de melanina, tuvimos que decir que tales cosméticos blanqueadores no tienen mucho efecto en la discromatosis, a la cual contribuye menos la cantidad de melanina producida. En otras palabras, existe una discromatosis para la cual no son eficaces o son menos eficaces los inhibidores de la tirosinasa, y ha venido deseándose que sean desarrollados unos medios para aliviar tal discromatosis.

25

[0003] Por otro lado, los ejemplos de discromatosis a los cuales contribuye menos la cantidad de melanina producida incluyen a los que resultan de la migración acelerada de gránulos de melanina desde las dendritas melanocíticas. A pesar de que para tal discromatosis se considera tratarla inhibiendo el alargamiento de las dendritas que se produce cuando los melanocitos permiten que migren los gránulos de melanina, no han llegado a ser conocidos tantos agentes blanqueadores que hagan uso de un mecanismo de este tipo. Esto quiere decir que puede decirse que ha venido habiendo una demanda de que sean desarrollados agentes blanqueadores que hagan uso de un mecanismo de este tipo.

30

[0004] Por otro lado, el Tubérculo Ophiopogon (Bakumondo) ha venido siendo extensamente usado en las medicinas herbales chinas con la finalidad de mejorar los fluidos corporales (JP- A 2000- 103718). A pesar de que ya ha sido sabido que el tubérculo Ophiopogon se incorpora como ingrediente activo que tiene retención de la humedad (JP- A 11- 79968), como inhibidor de la producción de melanina (JP- A 08- 133949) y como agente degradante de los lípidos (JP- A 2000- 103718) en el campo de las preparaciones cutáneas para uso externo tales como cosméticos, de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) y/o de una sal del mismo, que es un ingrediente incorporado en el tubérculo Ophiopogon tal como la metilophiopogonanona B (2,3-dihidro-3-[(4-metoxifenil)metil]-5,7-dihidroxi-6,8-dimetil-4H-1-benzopiran-4-ona, a la cual también se denomina de aquí en adelante "Compuesto 1") no se ha sabido en absoluto que inhiba el alargamiento de las dendritas melanocíticas, ni se ha sabido que sea útil para aliviar, por medio de esta acción, la discromatosis para la cual no son eficaces o son menos eficaces los inhibidores de la producción de melanina que hacen uso de la habitual acción inhibidora de la tirosinasa.

45

[0005] Además, se ha sabido que un compuesto representado por la fórmula general (I) y/o una sal del mismo tal como la metilophiopogonanona B está(n) incorporado(s) en el tubérculo Ophiopogon o en organismos similares (Watanabe Yoshiaki et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin, (1985), 33 (12), 5358-5363), y también han llegado a ser conocidos métodos para la separación del (de los) mismo(s).

50

Descripción de la Invención

[0006] La presente invención se ha conseguido bajo tales circunstancias, y es un objeto de la presente invención el de aportar un ingrediente útil para inhibir el alargamiento de las dendritas melanocíticas y para aliviar, por medio de esta acción, la discromatosis para la cual no son eficaces o son menos eficaces los inhibidores de la producción de melanina que hacen uso de la habitual acción inhibidora de la tirosinasa.

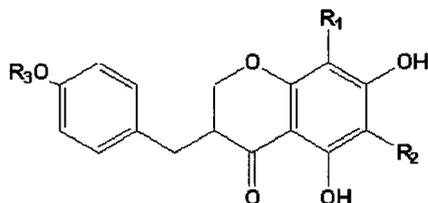
55

[0007] A la luz de tales circunstancias, los inventores de la presente invención han llevado a cabo extensivos estudios y han redoblado sus esfuerzos para conseguir un ingrediente útil para inhibir el alargamiento de las dendritas melanocíticas y para aliviar, por medio de esta acción, la discromatosis para la cual no son eficaces o son menos eficaces los inhibidores de la producción de melanina que hacen uso de la habitual acción inhibidora de la tirosinasa. Como resultado de ello, los inventores de la presente invención han llevado a cabo la presente invención descubriendo que un compuesto representado por la fórmula general (I) y/o una sal del mismo, que está incorporado(a) en el

60

tubérculo *Ophiopogon*, tiene(n) una acción de este tipo. Concretamente, la presente invención se refiere a una técnica que se describe a continuación.

(1) Uso no terapéutico de un inhibidor del alargamiento dendrítico para los melanocitos que consta de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1):

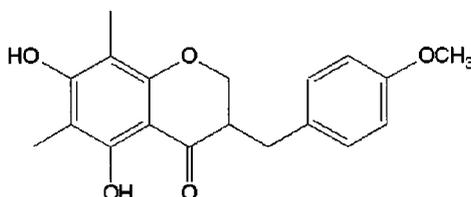


fórmula (1)

y/o de una sal del mismo,

en donde R_1 , R_2 y R_3 representan independientemente cada uno a un grupo alquilo de C_{1-4} o a un átomo de hidrógeno para uso externo para inhibir el alargamiento de las dendritas melanocíticas.

(2) Uso según (1), en donde el compuesto representado por la fórmula (1) es:



(3) Uso no terapéutico de una preparación cutánea para uso externo que es para inhibir el alargamiento de las dendritas melanocíticas y comprende un ingrediente activo que consta de un compuesto de fórmula (1), según (1).

(4) Uso según (3), caracterizado por el hecho de que la preparación cutánea para uso externo es un cosmético.

(5) Compuesto representado por la fórmula general (1) de (1) y destinado a ser usado para aliviar la discromatosis en la cual ejercen un efecto insuficiente los inhibidores de la tirosinasa.

El Mejor Modo de Realizar la Invención

(1) Inhibidor del alargamiento dendrítico para los melanocitos

[0008] Un inhibidor del alargamiento dendrítico para los melanocitos consta de un compuesto representado por la fórmula general (1) anteriormente descrita y/o de una sal del mismo.

[0009] En la fórmula general (1), R_1 , R_2 y R_3 representan independientemente cada uno a un grupo alquilo de C_1-C_4 o a un átomo de hidrógeno.

[0010] Los ejemplos del grupo alquilo de C_1-C_4 incluyen a los miembros del grupo que consta de un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo 1-metiletilo, un grupo n-butilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 2-metilpropilo y un grupo 1,1-dimetiletilo. De éstos es particularmente preferido un grupo metilo.

[0011] El compuesto representado por la fórmula general (1) puede ser preferiblemente ejemplificado por la metilophiopogonanona B (Compuesto 1).

[0012] Un compuesto de este tipo representado por la fórmula general (1) puede ser usado directamente, o bien puede ser usado en forma de una sal tras tratamiento con álcali.

[0013] La sal puede ser aplicada sin limitación particular alguna siempre que sea fisiológicamente aceptable, y puede ser preferiblemente ejemplificada por los miembros del grupo que consta de sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio, sales de amonio, sales de aminas orgánicas tales como sales de trietanolamina y sales de trietilamina, y sales de aminoácidos básicos tales como sales de lisina y sales de arginina. Son particularmente preferidas las sales de metales alcalinos, que son fáciles de preparar.

[0014] En una preparación cutánea para uso externo, el compuesto representado por la fórmula general (1) y/o la sal del mismo puede(n) incorporarse en solitario, o bien puede incorporarse una combinación de dos o más clases de los mismos.

[0015] Un compuesto de este tipo representado por la fórmula general (1) y/o una sal del mismo puede ser uno (una) purificado(a), y puede ser un extracto de una planta o una fracción de la misma, o de algo similar que contenga una cantidad eficaz del compuesto representado por la fórmula general (1) y/o de la sal del mismo.

5 **[0016]** Pueden usarse en calidad de tales plantas plantas del género *Ophiopogon* de la familia de las Liliaceae, y preferiblemente la *Ophiopogon japonicus* Ker-Gawler. Una planta usada en la extracción del compuesto representado por la fórmula general (1) y/o de la sal del mismo puede ser la planta entera, una parte de la planta que contenga el compuesto representado por la fórmula general (1) y/o la sal del mismo, o un producto procesado de la planta. Por ejemplo, un extracto de tubérculo *Ophiopogon* que sea la raíz agregada de una planta del género *Ophiopogon* de la familia de las Liliaceae puede ser purificado y fraccionado para obtener el compuesto representado por la fórmula general (1) y/o la sal del mismo. El compuesto representado por la fórmula general (1) y/o la sal del mismo puede(n) ser identificado(s) mediante análisis por rayos X o por medio de técnicas similares.

15 **[0017]** El extracto puede con particular preferencia ser ejemplificado por un extracto con un solvente altamente polar. El solvente altamente polar puede preferiblemente ser ejemplificado por: éteres tales como éter dietílico, éter isopropílico y tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y formato de metilo; cetonas tales como acetona y metiletilcetona; nitrilos tales como acetonitrilo; alcoholes tales como 1,3-butanodiol, etanol y alcohol isopropílico; y agua. De éstos, son particularmente preferidos los alcoholes. Se señala que el solvente anteriormente descrito puede ser una clase o una mezcla de dos o más clases de los mismos.

20 **[0018]** La extracción puede típicamente realizarse añadiendo de 1 a 10 veces en peso de un solvente con respecto a la planta entera o a una parte de la planta, efectuándose a continuación una inmersión de unos pocos días si se la realiza a temperatura ambiente o una inmersión de unas pocas horas si se la realiza en torno a un punto de ebullición. Tras la extracción, el solvente puede ser eliminado mediante concentración en vacío o mediante técnicas similares, de ser ello necesario. El compuesto representado por la fórmula general (1) puede ser aislado del extracto del cual ha sido retirado el solvente, mediante extracción líquido-líquido con acetato de etilo y agua, y medios similares, o mediante purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando, por ejemplo, cloroformo-metanol como solvente eluyente, o medios similares.

25 **[0019]** Un contenido preferible del compuesto representado por la fórmula general (1) y/o de la sal del mismo en una preparación cutánea para uso externo según la presente invención es de un 0,001 a un 10% en peso, y más preferiblemente de un 0,005 a un 5% en peso, con respecto a la cantidad total de la preparación cutánea para uso externo. Esto es debido al hecho de que, si el contenido es demasiado pequeño, puede no presentarse acción inhibitoria alguna del alargamiento de las dendritas melanocíticas; mientras que, si el contenido es demasiado grande, la acción puede desequilibrarse y puede inhibir innecesariamente el grado de libertad de una prescripción.

(Ejemplo de producción)

40 **[0020]** Tres quilogramos de tubérculo *Ophiopogon* (raíz agregada de *Ophiopogon japonicus* Ker-Gawler del género *Ophiopogon* de la familia de las Liliaceae) fueron cortados en pedazos estrechos, que fueron luego añadidos a etanol 101 y calentados hasta el reflujó por espacio de 3 horas. Tras haberse enfriado hasta la temperatura ambiente, la mezcla resultante fue concentrada mediante concentración en vacío, y fueron añadidos a ella 11 de acetato de etilo y agua. La mezcla resultante fue sometida a extracción líquido-líquido para sacar la fase de acetato de etilo, efectuándose a continuación concentración en vacío. Tras haber sido disuelto en cloroformo, el residuo fue cargado en cromatografía en columna de gel de sílice y purificado con un solvente eluyente de cloroformo:metanol = 100:1 a 70:30, para así obtener 225 mg de Compuesto 1. La estructura fue determinada mediante análisis por rayos X.

(2) Preparación cutánea para uso externo

50 **[0021]** Una preparación cutánea para uso externo está caracterizada por contener el anteriormente descrito inhibidor del alargamiento dendrítico para los melanocitos. En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la expresión "preparación cutánea para uso externo" es una expresión general para designar a las composiciones que se aplican para uso externo para la piel, y puede ser ejemplificada por los miembros del grupo que consta de cosméticos que incluyan cuasi-drogas, drogas dermatológicas para uso externo, y artículos dermatológicos varios para uso externo. De éstos, son particularmente preferidos los cosméticos. Esto es debido al hecho de que el anteriormente descrito inhibidor del alargamiento dendrítico para los melanocitos tiene una excelente inocuidad, por lo que el inhibidor del alargamiento dendrítico para los melanocitos puede ser usado de manera continua y habitual como cosmético, y más satisfactoriamente presenta una acción blanqueadora en tal forma de uso.

60 **[0022]** Las formas posológicas de los cosméticos no están particularmente limitadas y los cosméticos pueden ser usados no tan sólo en formas posológicas emulsionadas tales como crema y lociones lechosas, sino también en formas posológicas en solución tales como esencias y lociones cutáneas, porque el inhibidor del alargamiento dendrítico tiene particularmente altas propiedades físicas de polaridad.

[0023] Una preparación cutánea para uso externo puede contener los ingredientes opcionales que se usan generalmente en una preparación cutánea para uso externo, además del anteriormente descrito inhibidor del alargamiento dendrítico para los melanocitos. Los ejemplos preferibles de los ingredientes opcionales incluyen a los miembros del grupo que consta de: hidrocarburos tales como escualeno, parafina líquida, isoparafina líquida liviana, isoparafina líquida pesada, cera microcristalina y parafina sólida; siliconas tales como dimeticona, fmeticona, ciclometicona, amodimeticona y silicona desnaturalizada con poliéter; ésteres tales como aceite de jojoba, cera de carnauba, cera de avellana, cera de abejas, cera de esperma de ballena, oleato de octildodecilo, miristato de isopropilo, diisoestearato de neopentilglicol y diisoestearato málico; ácidos alifáticos tales como ácido esteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido isoestearico, ácido isopalmitico, ácido behénico y ácido oleico; alcoholes superiores tales como alcohol behenílico (1-docosanol), cetanol, alcohol oleílico y alcohol octadecílico; triglicéridos tales como aceite de ricino, aceite de coco, aceite de coco hidrorrefinado, aceite de camelia, aceite de germen de trigo, isoestearato triglicérido, isoocanoato triglicérido y aceite de oliva; alcoholes polihídricos tales como 1,3-butanodiol, glicerol, diglicerol, dipropilenglicol, polietilenglicol, 1,2-pentadiol, 1,2-hexilenglicol e isoprenglicol; detergentes no iónicos tales como sesquioleato de sorbitano, monooleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, sesquiestearato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monooleato de polioxietilensorbitano, monoestearato de polioxietilensorbitano, estearato de polioxietileno, oleato de polioxietileno, éster graso de polioxietilenglicerol, éter alquílico de polioxietileno y aceite de ricino endurecido con polioxietileno; detergentes aniónicos tales como laurilestearato sódico, alquilsulfato de polioxietileno y sulfosuccinato; detergentes catiónicos tales como sal alquilamónica cuaternaria; detergentes anfóteros tales como alquilbetaína; polvos orgánicos tales como celulosa cristalina, metilpolisiloxano de tipo reticulante, polvo de polietileno y polvo de resina acrílica; polvos que pueden ser tratados en superficie tales como talco, mica, sericita, carbonato magnésico, carbonato cálcico, dióxido de titanio, óxido de hierro, azul de hierro, ultramarino, mica titánica, sericita titánica y sílice; agentes espesantes tales como copolímero de acrilato de alquilo-metacrilato de alquilo y/o una sal del mismo, polímero de carboxivinilo y/o una sal del mismo, goma de xantano e hidroxipropilcelulosa; ingredientes activos tales como vitaminas, terpenos y esteroides; incluyendo los ejemplos de vitaminas a los miembros del grupo que consta de retinol, ácido retinoico, tocoferol, riboflavina, piridoxina, ácido ascórbico y fosfato ascórbico; incluyendo los ejemplos de terpenos a los miembros del grupo que consta de sal de ácido glicirrónico, glicirretina, ácido ursólico y ácido oleanólico; incluyendo los ejemplos de esteroides a los miembros del grupo que consta de estradiol, etinilestradiol y estriol; agentes antisépticos tales como fenoxietanol, parabenos, Gluconato de Hibitano y cloruro de benzalconio; y agentes absorbentes de los UV tales como dimetilaminobenzoato, cinamatos y benzofenonas.

[0024] Naturalmente, también puede incorporarse a la preparación cutánea para uso externo un agente blanqueador que tenga un mecanismo distinto del del inhibidor del alargamiento dendrítico, como por ejemplo ácido ascórbico o un derivado del mismo, ácido cójico o un derivado del mismo, ácido tranexámico o un derivado del mismo, hidroquinona glucósido o sustancias similares. La incorporación de un agente blanqueador de este tipo produce al menos un efecto sinérgico y es por consiguiente preferida. Un contenido preferible de un agente blanqueador de este tipo que tenga un mecanismo distinto del del inhibidor del alargamiento dendrítico es de un 0,01 a un 5% en peso en total con respecto a la cantidad total de la preparación cutánea para uso externo.

[0025] La enfermedad para la cual es aplicable la preparación cutánea para uso externo puede también preferiblemente ser ejemplificada por la discromatosis en la cual ejercen efectos insuficientes los inhibidores de la tirosinasa. En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la expresión "discromatosis en la cual ejercen efectos insuficientes los inhibidores de la tirosinasa" significa una discromatosis de la que los de un 70% o más de los panelistas consideran que es "discromatosis que no presenta alivio" al ser sometida a ensayo mediante un método que se describe en el Ejemplo 2 o mediante un método similar usando un inhibidor de la tirosinasa (como p. ej. la arbutina).

[0026] La preparación cutánea para uso externo puede producirse tratando el ingrediente esencial anteriormente descrito y un ingrediente opcional según un método estándar.

Ejemplos

[0027] A pesar de que la presente invención será más plenamente descrita de aquí en adelante haciendo referencia a Ejemplos, se entiende que lo que se pretende es que la presente invención no quede limitada tan sólo a tales Ejemplos.

<Ejemplo 1>

[0028] Según un método que se indica a continuación, la acción inhibitoria ejercida en el alargamiento de las dendritas fue examinada usando melanocitos humanos. Las células (reactivo, etc.), los medios basales y los aditivos de amplificación fueron adquiridos a la KURABO INDUSTRIES LTD.

(Célula) Melanocito humano normal

(Medio) Medio basal (Medio 154S) suplementado con reactivos de los descritos a continuación

(Reactivo) Aditivo de amplificación: extracto pituitario bovino (BPE) (concentración final de un 0,4% en volumen en el medio), suero bovino fetal (FBS) (concentración final de un 0,5% en volumen en el medio), factor de crecimiento de los fibroblastos básico recombinante humano (rFGF-B) (concentración final de 3 ng/ml en el medio), hidrocortisona (concentración final de 0,18 µg/ml en el medio), insulina (concentración final de 5 µg/ml en el medio), transferrina

(concentración final de 5 µg/ml en el medio), 12-miristato-13-acetato de forbol (PMA) (concentración final de 10 ng/ml en el medio), heparina (concentración final de 3 µg/ml en el medio) y solución de PSA (solución de mezcla de penicilina a una concentración de 50.000 unidades/ml, estreptomocina a una concentración de 50 µg/ml y anfotericina B a una concentración de 12,5 µg/ml; adición de 1 ml con respecto a 500 ml del medio).

5

(Método)

[0029] Compuesto 1 (metilophiopogonanona B) obtenido en el anteriormente descrito ejemplo de producción fue diluido en un medio basal de forma tal que la concentración fue llevada hasta los 100 µg/ml, para así hacer una solución de muestra. Se señala que un control es una solución que tiene tan sólo un medio basal.

10

[0030] Melanocitos humanos normales fueron inoculados en una microplaca de 48 pocillos (3.000 células/pocillo, 200 µl de medio) y cultivados a 37°C.

15

[0031] Tras haber transcurrido 24 horas, fueron añadidos a ello 50 µl de la solución de muestra.

[0032] Tras haber transcurrido 24 horas después de la adición de la solución de muestra, fue observada la inhibición contra el alargamiento de las dendritas.

20

(Resultado)

[0033] El resultado lo indica en la Tabla 1 la longitud de la dendrita. Puede verse que la dendrita está alargada en el control en virtud del efecto de añadir el factor de crecimiento, mientras que el alargamiento queda inhibido en el grupo en el que se añadió el Compuesto 1.

Tabla 1

Compuesto añadido	Longitud de la dendrita (µm)
Compuesto 1	22± 6
Control	140±29

25

<Ejemplo 2>

[0034] Según una receta que se indica a continuación, se preparó un cosmético que era una preparación cutánea para uso externo. Esto quiere decir que los ingredientes de I, II y III fueron en cada caso calentados hasta 70°C. El II fue neutralizado con el III y emulsionado añadiendo gradualmente el I con agitación. La mezcla resultante fue homogeneizada con un homogeneizador, efectuándose a continuación un enfriamiento con agitación para así obtener una loción lechosa. Se hizo el Ejemplo Comparativo 1, en el cual el Compuesto 1 fue en esta receta sustituido por escualeno. Se usaron en total veinte personas (10 personas para 1 grupo) que padecían de tez oscura que no era aliviada por los cosméticos habituales para inhibir la producción de melanina, para examinar el grado de alivio de la tez oscura en un ensayo de uso con un régimen de uso de dos veces por la mañana y por la tarde durante 30 días consecutivos. El grado de alivio fue evaluado tras un tiempo de uso de 30 días mediante las puntuaciones siguientes: Puntuación de 5: considerablemente aliviada, Puntuación de 4: obviamente aliviada; Puntuación de 3: aliviada, Puntuación de 2: ligeramente aliviada; y Puntuación de 1: no aliviada. El resultado está indicado en la Tabla 2. Esto pone de manifiesto que el cosmético que es la preparación cutánea para uso externo tiene un excelente efecto blanqueador.

30

45

I	Escualeno	10 partes en peso
	Sesquiestearato de sorbitano	2 partes en peso
	Compuesto 1	0,005 partes en peso
	Butilparabeno	0,1 partes en peso

II

50

II	1,3-butanodiol	5 partes en peso
	Goma de xantano	0,1 partes en peso
	Alquilacrilato-alkuilmetacrilato (C10-30)	0,4 partes en peso
	Metilparabeno	0,1 partes en peso
III	Agua	50 partes en peso

55

III	Hidróxido potásico	0,2 partes en peso
	Agua	32,095 partes en peso

Tabla 2

Muestra	Puntuación de 5	Puntuación de 4	Puntuación de 3	Puntuación de 2	Puntuación de 1
Ejemplo 2	1	1	6	2	
Ejemplo Comparativo 1				2	8

<Ejemplo 3>

[0035] Se hizo de la misma manera como en el Ejemplo 2 una preparación cutánea para uso externo (cosmético), exceptuando el hecho de que se varió la cantidad de Compuesto 1, y la misma fue evaluada de manera similar usando 10 panelistas similares. Se observó un efecto similar en esta preparación cutánea para uso externo.

I		Escualeno	10 partes en peso
		Sesquiestearato de sorbitano	2 partes en peso
10		Compuesto 1	0,01 partes en peso
		Butilparabeno	0,1 partes en peso
II			
		1,3-butanodiol	5 partes en peso
		Goma de xantano	0,1 partes en peso
15		Alquilacrilato-alquilmetacrilato (C10-30)	0,4 partes en peso
		Metilparabeno	0,1 partes en peso
		Agua	50 partes en peso
III			
		Hidróxido potásico	0,2 partes en peso
20		Agua	32,09 partes en peso

Tabla 3

Muestra	Puntuación de 5	Puntuación de 4	Puntuación de 3	Puntuación de 2	Puntuación de 1
Ejemplo 3	1	4	3	2	

<Ejemplo 4>

[0036] Según una receta que se indica a continuación, se hizo de la misma manera como en los Ejemplos 2 y 3 una preparación cutánea para uso externo (cosmético), y se la evaluó de manera similar usando panelistas similares. Se hizo y se evaluó de manera similar el Ejemplo Comparativo 2, en el cual el Compuesto 1 fue sustituido por arbutina. Los resultados están indicados en la Tabla 4. Esto pone de manifiesto que se observó en los panelistas un menor efecto blanqueador del inhibidor de la tirosinasa, y que se observó que el inhibidor del alargamiento dendrítico para los melanocitos actuaba con eficacia incluso en tales panelistas.

I		Escualeno	10 partes en peso
		Sesquiestearato de sorbitano	2 partes en peso
		Compuesto 1	1 parte en peso
35		Butilparabeno	0,1 partes en peso
II			
		1,3-butanodiol	5 partes en peso
		Goma de xantano	0,1 partes en peso
		Alquilacrilato-alquilmetacrilato (C10-30)	0,4 partes en peso
40		Metilparabeno	0,1 partes en peso
		Agua	50 partes en peso
III			
		Hidróxido potásico	0,2 partes en peso
		Agua	31,1 partes en peso

Tabla 4

Muestra	Puntuación de 5	Puntuación de 4	Puntuación de 3	Puntuación de 2	Puntuación de 1
Ejemplo 4	2	4	4		
Ejemplo Comparativo 2				3	7

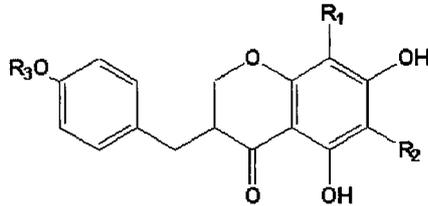
Aplicabilidad Industrial

[0037] Según la presente invención, puede contarse con un ingrediente que es útil para inhibir el alargamiento de las dendritas melanocíticas y aliviar, por medio de esta acción, la discromatosis para la cual no son eficaces o son menos eficaces los inhibidores de la producción de melanina que hacen uso de la habitual acción inhibidora de la tirosinasa.

REIVINDICACIONES

1. Uso no terapéutico de un inhibidor del alargamiento dendrítico para los melanocitos que consta de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1):

5



10

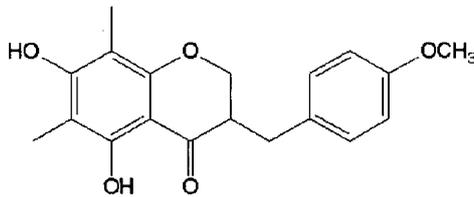
fórmula (1)

y/o de una sal del mismo, en donde R₁, R₂ y R₃ representan independientemente cada uno a un grupo alquilo de C₁₋₄ o a un átomo de hidrógeno para uso externo para inhibir el alargamiento de las dendritas melanocíticas.

15

2. Uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula (1) es:

20



25

3. Uso no terapéutico de una preparación cutánea para uso externo que es para inhibir el alargamiento de las dendritas melanocíticas y comprende un ingrediente activo que consta de un compuesto de fórmula (1), según la reivindicación 1.

30

4. Uso según la reivindicación 3, **caracterizado por el hecho de que** la preparación cutánea para uso externo es un cosmético.

35

5. Compuesto representado por la fórmula general (1) de la reivindicación 1 y destinado a ser usado para aliviar la discromatosis en la cual ejercen un efecto insuficiente los inhibidores de la tirosinasa.