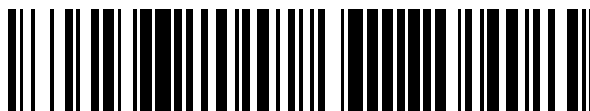


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 657**

51 Int. Cl.:

A61K 8/67 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2010 E 10721446 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2429485**

54 Título: **Utilización de delta-tocoferil-carbohidrato como agente despigmentante**

30 Prioridad:

14.05.2009 FR 0953180

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

14.01.2015

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE DERMO-COSMÉTIQUE (100.0%)
45, place Abel-Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**POIGNY, STÉPHANE;
BELAUBRE, FRANÇOISE;
SAURAT, JEAN-HILAIRE;
KASRAEE, BEHROOZ y
SORG, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 526 657 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

Utilización de delta-tocoferil-carbohidrato como agente despigmentante.

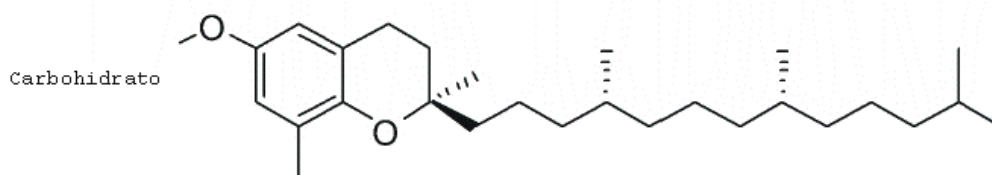
- 5 La presente invención se refiere a preparaciones cosméticas y dermatológicas que contienen delta-tocoferil-carbohidrato para el tratamiento de cambios cosméticos o dermatológicos de la piel, referentes a hiperpigmentación, en una forma localizada tal como por ejemplo lunares o pecas, o en una forma más generalizada, tales como para grandes áreas de la piel. La hiperpigmentación puede ser natural o inducida por el ambiente.
- 10 Los melanocitos, que son células en forma de estrella, son responsables de la pigmentación de la piel y se encuentran en la capa más profunda de la epidermis, es decir la capa basal. La función principal de los melanocitos es asegurar la melanogénesis, el proceso por el cual se sintetiza la melanina en los organelos especializados denominados melanosomas. Los melanosomas, que contienen melanina, son entonces transportados y distribuidos a queratinocitos cercanos mediante las dendritas de los melanocitos. Este contacto con los queratinocitos, resulta
- 15 en pigmentación cutánea, un mecanismo que protege a la piel contra los efectos mutagénicos de los rayos ultravioleta. Varios estímulos fisiológicos pueden ser responsables por la síntesis de melanina.
- Un estímulo fisiológico natural y normal de la síntesis de melanina es el sol, que provoca un aumento del número de melanocitos, neosíntesis de melanina y cambios morfológicos de melanocitos, combinando un incremento en su dendricidad con un incremento en la transferencia de melanosomas a los queratinocitos.
- 20 A nivel molecular, la melanogénesis consiste de una serie de reacciones enzimáticas cuyo precursor es la tirosina. En el caso de exposición al sol, esta exposición estimula la síntesis y secreción de la hormona que estimula alfa-melanocitos (α -MSH). α -MSH aumenta la concentración intra-melanocitos de AMP cíclico, activando un factor de
- 25 transcripción, factor de transcripción asociado a microftalmia (Mitf = microphthalmia-associated transcription factor), que a su vez estimula la actividad de transcripción de genes, que codifican tres enzimas que participan principalmente en el proceso de melanogénesis: la tirosinasa y proteínas relacionadas con la tirosinasa 1 y 2 (TRP-1 y TRP-2).
- La tirosinasa y TRP-1 y TRP-2 también son activas y responsables de la pigmentación cuando el estímulo no es el
- 30 sol.
- La tirosinasa cataliza la transformación de tiroxina en dopaquinona. Desde este punto, dos rutas sintéticas son posibles: eumelanogénesis y feomelanogénesis. La dopaquinona se convierte en eumelanina por una serie sucesiva de reacciones de oxidación que utilizan TRP-1 y TRP-2. La eumelanina corresponde a pigmentos negros y marrón,
- 35 con bajo contenido de azufre, y asegura capacidad fotoprotectora. En la feomelanogénesis, moléculas con alto contenido de azufre se incorporan en la dopaquinona para dar feomelanina, de color naranja-amarillo, que está presente en la piel de personas pelirrojas.
- La melanogénesis puede ser inhibida por la interrupción de reacciones de oxidación enzimáticas que utilizan tirosinasa y/o TRP-1 y/o TRP-2. La melanogénesis también puede inhibirse por la interrupción de polimerización de dopaquinona.
- 40 Por lo tanto, la interrupción de la melanogénesis puede tener varias causas. Ciertas moléculas exógenas se conoce que regulan negativamente la melanogénesis. La hidroquinona inhibe la síntesis de melanina al presentarse en la
- 45 forma de un sustrato tirosinasa a fin de desviar su actividad. La arbutina que contiene hidroquinona actúa de la misma manera. El ácido kójico disminuye la actividad de la tirosinasa, pero también actúa como poderoso reductor al evitar la coloración de melanina por oxidación. La vitamina A disminuye la expresión de TRP-2 tirosinasa.
- En particular, la familia de tocoferoles contiene agentes despigmentantes conocidos en la literatura. El Alfa-tocoferol, o la vitamina E se encuentran naturalmente en muchas plantas, usualmente con otros compuestos, tales como beta-tocoferol, gamma-tocoferol o delta-tocoferol. Composiciones de despigmentación cosmética que contienen estos tocoferoles ya se encuentran en el mercado.
- 50 Sin embargo, se mostró que bajo ligeras condiciones de oxidación, la aplicación directa de estos antioxidantes en la piel provoca efectos proinflamatorios que son la consecuencia de hiperactividad a las concentraciones típicamente empleadas. De esta manera, varias modificaciones estructurales de estos tocoferoles han hecho posible limitar los efectos secundarios, permitiendo su utilización en el tratamiento o prevención de otras enfermedades o problemas de la piel.
- 55 De esta manera, el documento WO 98/51679 describe tocoferol ésteres en composiciones cosméticas o farmacéuticas. Esta solicitud internacional describe que estos tocoferol ésteres tienen actividades anti-radicales y antiinflamatoria, soportan diferenciación de queratinocitos, mejoran hidratación cutánea y suavidad de la piel, y tienen actividad antienviejecimiento o despigmentante.
- 60 El documento WO2007/091694 divulga la utilización de un éster de delta-tocoferol y ácido tranexámico para inhibir y eliminar la pigmentación de la piel.
- 65

El documento EP 1 062 223 describe precursores de compuestos activos empleados en cosmetología o dermatología, más particularmente en el tratamiento de enfermedades de la piel (dermatitis atópica, acné, soriasis). Los principios de la invención se refieren a la utilización de glucocerebrosidasa, que es una enzima lisosomal presente en todas las células y de esta manera naturalmente presente en la piel. La glucocerebrosidasa hidroliza el precursor del compuesto activo, liberando, de esta manera, la sustancia biológicamente activa. Por este medio, se disminuyen efectos secundarios, e incluso se eliminan. El documento EP 1 062 223 de esta manera describe la utilización de precursores de carbohidrato de delta-tocoferol. El documento EP 1 062 223 más particularmente describe las características fisicoquímicas y biológicas de delta-tocoferil-glucopiranosido. La hidrólisis enzimática por glucocerebrosidasa de delta-tocoferil-glucopiranosido libera lentamente delta-tocoferol, con menores cinéticas que un derivado de referencia (4-metilumbeliferil glucopiranosido). Esta liberación lenta evita la sobreconcentración de la sustancia activa delta-tocoferol y de esta manera, cualquier efecto inflamatorio durante la aplicación del producto. Por lo tanto, la liberación lenta de la sustancia activa asegura su mejor biodisponibilidad en el medio cutáneo y una protección más efectiva.

La muy baja actividad de glucoconjugados comparada con la de la sustancia activa libre, en particular se describe en el documento EP 1 062 223: en particular, delta-tocoferil-glucopiranosido tiene poca capacidad antioxidante en comparación con la de delta-tocoferol. De esta manera, y de acuerdo con el conocimiento mecanístico anteriormente mencionado, la actividad despigmentante de delta-tocoferil-glucopiranosido deberá de ser igual o menor en comparación con la de delta-tocoferol.

Sin embargo, hasta el momento, se ha observado en una forma muy sorprendente que en una forma inversa delta-tocoferil-glucopiranosido tiene actividad despigmentante bastante superior a la de delta-tocoferol que libera durante la aplicación en la piel (ver ejemplo 1). Este efecto no puede explicarse por la mera liberación de delta-tocoferol y es completamente inesperado.

El objetivo de la invención consecuentemente se refiere a la utilización de un delta-tocoferil-carbohidrato de Fórmula I:



como agente despigmentante cosmético.

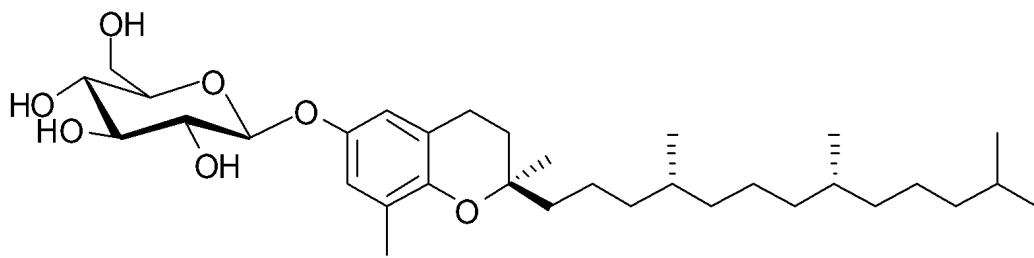
Un delta-tocoferil-carbohidrato consiste de dos fragmentos ligados entre sí. Un fragmento es el carbohidrato y el otro es el delta-tocoferol. Los términos monosacárido, sacárido, carbohidrato y azúcar son equivalentes en la presente invención.

El carbohidrato puede ligarse a delta-tocoferol por enlaces α o β glicosídicos si el enlace está en el carbono anomérico del carbohidrato. El carbohidrato también puede ligarse al delta-tocoferol por un simple enlace éter, si el enlace se realiza en el oxígeno de un carbono no anomérico del carbohidrato.

Ventajosamente, el carbohidrato de la Fórmula I se selecciona de entre los monosacáridos. Más ventajosamente, el carbohidrato de la Fórmula I se selecciona de entre los monosacáridos serie D.

Todavía más ventajosamente, el carbohidrato de la Fórmula I se selecciona de entre los monosacáridos C3-C6 serie D tales como gliceraldehído, eritrosa, treosa, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, gulosa, idosa, talosa, glucosa, galactosa, manosa y fructosa, así como sus derivados como sus formas cíclicas cuando existen, piranosa o furanosa por ejemplo. El monosacárido preferido en la presente invención D- glucopiranososa.

El delta-tocoferil-carbohidrato utilizado según la invención es el delta-tocoferil- glucopiranosido definido por la siguiente Fórmula II:



Fórmula II

En la presente invención, delta-tocoferil- carbohidrato se emplea como un agente despigmentante cosmético. La función despigmentante de delta-tocoferil-carbohidrato puede complementarse con cualquier efecto fisiológico adicional derivado de su modo de acción.

Los precursores de la sustancia activa o compuestos conjugados según la invención pueden obtenerse por un proceso bioquímico o por síntesis orgánica. De acuerdo con un proceso de síntesis orgánica, la sustancia activa se acopla con el carbohidrato, previamente tetra-acilado y activado en posición 1 (carbono epimérico, también denominado carbono anomérico) por un imidato. Los grupos acetilo después se hidrolizan por iones metanolato. Otras técnicas de síntesis, bien conocidas por el experto en la materia, pueden utilizarse para sintetizar estas moléculas o moléculas análogas con una función éter en otra posición de carbono (2, 3, 4, 5, o 6), por ejemplo.

Otro objetivo de la invención se refiere a una composición despigmentante cosmética que comprende como principio activo un vehículo dermo-cosméticamente aceptable y una cantidad efectiva de delta-tocoferil-carbohidrato de la Fórmula I, preferentemente de Fórmula II.

El término "vehículo" significa cualquier adyuvante o excipiente que permite la fabricación, preservación o administración de la composición farmacéutica. Cualquier vehículo aceptable desde el punto de vista dermo-cosmético, seleccionado por ejemplo de entre los excipientes típicamente empleados en formulaciones farmacéuticas, puede utilizarse en la composición según la invención. El compuesto de la invención contiene de 0,01% a 5% en peso de delta-tocoferil-carbohidrato de la Fórmula I en comparación con el peso total de la composición.

Preferentemente, el compuesto de la invención contiene entre 0,05% y 1% en peso de delta-tocoferil-glucopiranosido de la Fórmula II en comparación con el peso total de la composición.

El compuesto de la invención puede proporcionarse en la forma de una emulsión de aceite-en-agua (O/W = oil-in-water) o agua-en-aceite (W/O = water-in-oil). Además puede proporcionarse en la forma de esférulas, tales como liposomas, nanocápsulas o nanoesferas.

Las fases de aceite que pueden utilizarse en la invención son:

- fases de aceite sólidas o espesas, tales como ceras de abeja, ceras de candelilla, ceras de carnauba, ceras de petróleo (o ceras microcristalinas), parafina; y mezclas de las mismas;
- aceites de origen animal y/o de plantas; y sus mezclas;
- aceites hidrocarburos de origen sintético, con más de 8 átomos de carbono, ya sea lineales o ramificados, saturados o insaturados, tales como poliisobutileno hidrogenado (aceite Parleam), aceite de parafina (o Vaselina, o aceite mineral), isoparafinas, limoneno, escualeno, poliisobuteno o iso-octano; y sus mezclas;
- aceites formados a partir de ácidos grasos superiores, en particular C₁₀-C₂₂, tales como ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido oléico, ácido linoléico, ácido linolénico o ácido isosteárico;
- aceites formados a partir de alcohol graso superior, en particular C₁₀-C₂₂, tal como alcohol oléico, alcohol linoléico o linolénico, alcohol isosteárico u octil dodecanol; y sus mezclas;
- aceites formados a partir de ésteres lineales o ramificados, saturados o insaturados de la Fórmula RCOOR', representando R el resto de un ácido graso superior que comprende de 7 a 19 átomos de carbono y representando R' una cadena hidrocarburo que comprende de 3 a 20 átomos de carbono, en particular C₁₂-C₃₆ ésteres, tales como isopropil miristato, isopropil palmitato, butil estearato, hexil laurato, diisopropil adipato, isononil isononanoato, 2-etil-hexil palmitato, 2-hexil-decil laurato, 2-octildecil palmitato, 2-octil-dodecil miristato o lactato, di (2-etil-hexil) succinato, diisostearyl malato, isostearyl hidroxiestearato, etilhexil hidroxiestearato, cetearil etilhexanoato; isostearyl isoestearato; y sus mezclas;

- aceites formados a partir de monoglicéridos de ácido C₁-C₃₀ carboxílico, diglicéridos de ácido C₁-C₃₀ carboxílico, triglicéridos de ácido C₁-C₃₀ carboxílico, tales como mono-, di- o triglicéridos de ácido caprílico y cáprico, mono-, di- y triglicéridos de ácido palmítico, mono-, di- y triglicéridos de ácido linoléico, mono-, di- y triglicéridos de ácido esteárico, mono-, di- y triglicéridos de ácido isosteárico, mono-, di- y triglicéridos de ácido behénico, mono-, di- y triglicéridos de ácido oléico, mono-, di- y triglicéridos de ácido mirístico, mono-, di- y triglicéridos de ácido linolénico; y sus mezclas;

- aceites siliconados no volátiles, tales como polidimetilsiloxanos no volátiles (PDMS); polisiloxanos modificados; siliconas aminadas, o siliconas con grupos hidroxilo, o fluoradas; dimeticonas; trimeticonas; y sus mezclas. Preferentemente, las dimeticonas que pueden utilizarse en el contexto de la presente invención están disponibles bajo las marcas VICASIL® (General Electric Company), DOW CORNING 200® (Dow Corning Corporation, DC200), DOW CORNING 225®, o cualquier otra fase de aceite que es conocida por el experto en la materia.

La composición también puede comprender agentes para acondicionar la piel.

Ejemplos de agentes para acondicionar la piel, incluyen pero no están limitados a emulsionantes aniónicos, catiónicos o no iónicos, tales como lauril sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio, estearato de sodio, sorbitán éster, etoxil ácidos grasos, etoxil alcoholes grasos, tridecet-9 y PEG-5 etilhexanoato y cualquier emulsionante y agente acondicionador conocidos por los expertos en materia; y sus mezclas.

Para las composiciones inventivas que tienen una base alcohólica-acuosa o alcohólica, es adecuada la utilización de cualquier monoalcohol.

La composición puede incluir asimismo un poliol que es miscible con agua a temperatura ambiente (25°C), seleccionado particularmente de entre polioles que tienen en particular de 2 a 20 átomos de carbono, que tienen preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono y que tienen preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono, tales como glicerina, derivados de glicol, tales como propilen glicol, butilen glicol, pentilen glicol, hexilen glicol, dipropilen glicol, dietilen glicol; glicol éteres tales como mono-, di- o tripropilen glicol alquil (Ci-C₄) éteres, mono-, di- o trietilen glicol alquil (Ci-C₄) éteres; y sus mezclas.

La composición puede incluir asimismo unos agentes antioxidantes seleccionados de entre los aminoácidos (por ejemplo, glicina, histidina, tirosina, triptofano) y derivados de los mismos, imidazoles y derivados de los mismos, péptidos tales como D, L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y derivados de los mismos, carotenoides, carotenos y derivados de los mismos, ácidos clorogénicos y derivados de los mismos, ácidos lipóicos y derivados de los mismos (por ejemplo, ácido dihidrolipóico), tioles (por ejemplo, tioredoxina, glutatona, cisteína, cistina, cistamina y glicosil, N-acetil, metil, etil, propil, amil, butil y lauril, palmitoil, oleol, colesteril y gliceril éster, aurotioglucosa, propiltiouracilo y derivados de los mismos), compuestos sulfoximina (por ejemplo, butionina sulfoximina, homocisteína y derivados de los mismos) en dosis bajas toleradas (es decir, pmol/kg), y también agentes quelantes (ácidos grasos hidroxilados, ácido fítico, lactoferrina, ácidos cítricos, ácido láctico, ácido maléico, EDTA, EDTA disodio, EDTA y derivados de los mismos), ácidos grasos insaturados y sus derivados, ácido fólico y sus derivados, ubiquinona y ubiquinol y derivados de los mismos, vitamina C y derivados de la misma (por ejemplo ascorbil palmitato), vitamina A y derivados de los mismos, ácido rutínico, carnosina, ácido úrico, manosa y derivados de la misma, cinc y derivados del mismo (por ejemplo, ZnO, ZnSO₄), selenio y derivados del mismo (por ejemplo selenometionina), estilbenos y derivados de los mismos (por ejemplo, estilbeno oxidado), superóxido dismutasa y sus derivados, y otros antioxidantes bien conocidos por el experto en la materia; y sus mezclas.

La composición puede incluir asimismo unos agentes antimicrobianos tales como conservantes o antifúngicos seleccionados de entre alcoholes, que pueden contener uno o más sustituyentes aromáticos, por ejemplo, fenoxietanoles, tales como 2-fenoxietanol, 1-fenoxi-2-propanol, alcohol benzílico, 2-hidroxibifenilo, parabenos, preferentemente metilparaben, etilparaben, propilparaben, butilparaben, isobutilparaben, metilparaben sodio, etilparaben sodio, propilparaben sodio, isobutilparaben sodio, butilparaben sodio o isobutilparaben sodio, imidazolidinil urea, diazolidinil urea, hidroximetilglicinato de sodio, derivados halogenados tales como yodopropinil butilcarbamato, 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifeniléter (triclosan), 3,4,4'-triclorocarbanilida (triclocarban), clorbutanolum, 2, 4-diclorobenzílico alcohol, urea de N-(4-clorofenil-N'-(3,4-diclorfenil), 1,2-dibromo-2,4-dicanobutano, cloroxilenol, quetoconazol, oxiconazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, miconazol, sulconazol, tioconazol, fluconazol, itraconazol, terconazol, sustancias activas que contienen uno o más nitrógenos catiónicos tales como cloruro de cetiltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzetonio, cloruro de diisobutiletioetil-dimetilbenzilamonio, cloruro de diisobutil-fenoxi-etoxietil-dimetilbenzil-amonio, bromuro, sacarinato de N-alquil-N,N-dimetil-benzil-amonio, cloruro de trimetilamonio, clorohidroxilacetato de sodio aluminio, cloruro de tricetilmetilamonio, diaminoalquilamida, ácidos orgánicos y sus sales, tales como ácido cítrico, agentes antimicrobianos insaturados tales como farnesol, terbinafina o naftifina, agentes aromáticos heterocíclicos tales como bifonazol, cloconazol, isoconazol, o cualquier otro agente antifúngico antimicrobiano conocido por el experto en la materia y sus mezclas.

La composición puede incluir asimismo unos agentes espesantes o agentes que modifican la reología, tal como, por ejemplo, uretanos no iónicos etoxilados hidrofóbicamente modificados, espesantes de ácido policarboxílico tales como copolímeros de acrilatos/estearé-20 metacrilato, carbómeros, copolímeros acrilato y C₁₀-C₃₀ alquil acrilatos entrelazados y sus mezclas.

La composición puede incluir asimismo ácidos y bases para ajustar el intervalo de pH de la composición anteriormente mencionada. Las bases pueden ser minerales (sosa, potasa, amoníaco) u orgánicas tales como mono-, di- o trietanolamina, un aminometilpropanediol, N-metil- glucamina, aminoácidos básicos, tales como arginina y lisina y sus mezclas.

Las composiciones además pueden incluir uno o más ingredientes adicionales, tales como amortiguadores de pH, vitaminas, fragancias y cualquier otro compuesto útil conocido por el experto en la materia.

La composición cosmética de la invención puede acondicionarse en forma de pomada, spray, loción, gel, espuma, dispersión, suero, máscara, aceite corporal o crema, por ejemplo.

Con el fin de reforzar la actividad despigmentante del delta-tocoferil-carbohidrato de Fórmula I o II, puede combinarse con al menos otro agente despigmentante. El agente despigmentante combinado con delta-tocoferil-carbohidrato de Fórmula I o II en la composición despigmentante se selecciona de entre derivados difenilmetano hidroxilados, en particular 4-(1-feniletil)-1,3-dihidroxibenceno, retinoides, en particular retinal, 4-butil-resorcinol (que se vende bajo la marca Rucinol®), ácido kójico, ácido linoléico y un aceite rico en ácido linoléico en forma de triglicérido, en particular aceite de onagra o sus mezclas.

Ventajosamente, el agente despigmentante combinado con el delta-tocoferil-carbohidrato de Fórmula I o II en la composición despigmentante es 4-(1-feniletil)-1,3-dihidroxibenceno. De esta manera, las composiciones inventivas contienen de 0,01% a 10%, preferentemente de 0,1% a 5%, de 4-(1-feniletil)-1,3-dihidroxibenceno en comparación con el peso total de la composición.

Ventajosamente, el agente despigmentante combinado con el delta-tocoferil-carbohidrato de Fórmula I o II en la composición despigmentante es retinal. De esta manera, las composiciones inventivas contienen de 0,001% a 5%, y preferentemente 0,01% a 1%, de retinal en comparación con el peso total de la composición.

Ventajosamente, el agente despigmentante combinado con delta-tocoferil-carbohidrato de Fórmula I o II en la composición despigmentante es ácido linoléico. De esta manera, las composiciones inventivas contienen de 0,01% a 5%, preferentemente 0,1% a 5%, de ácido linoléico en comparación con el peso total de la composición.

Ventajosamente, el agente despigmentante combinado con delta-tocoferil-carbohidrato de Fórmula I o II en la composición despigmentante es un aceite de plantas rico en ácido linoléico en la forma de triglicérido. De esta manera, las composiciones inventivas contienen de 0,01% a 5%, preferentemente 0,1% a 5%, de un aceite de plantas rico en ácido linoléico en la forma de triglicérido comparado con el peso total de la composición. Un ejemplo de un aceite de plantas rico en ácido linoléico en la forma de un triglicérido es aceite de onagra.

Ventajosamente, el agente despigmentante combinado con el delta-tocoferil-carbohidrato de Fórmula I o II en la composición despigmentante es aceite de onagra. Así pues, las composiciones inventivas contienen de 0,01% a 5%, y preferentemente 0,1% a 5%, de aceite de onagra en comparación con el peso total de la composición.

Ventajosamente, el agente despigmentante combinado con el delta-tocoferil-carbohidrato de Fórmula I o II en la composición despigmentante es 4-butil-resorcinol. De esta manera, las composiciones inventivas contienen de 0,01% a 5%, preferentemente de 0,1% a 1%, de 4-butil-resorcinol en comparación con el peso total de la composición.

Ventajosamente, el agente despigmentante combinado con el delta-tocoferil-carbohidrato de la Fórmula I o II es ácido kójico. De esta manera, las composiciones inventivas contienen de 0,01% a 10%, preferentemente 0,1% a 5%, de ácido kójico en comparación con el peso total de la composición.

Ventajosamente, el compuesto despigmentante de la invención contiene como principio activo despigmentante una mezcla de delta-tocoferil-carbohidrato de la Fórmula I o II, 4-(1-feniletil)-1,3-dihidroxibenceno, retinal y un aceite de plantas rico en ácido linoléico en forma de triglicérido. En particular, el aceite de plantas rico en ácido linoléico en forma de triglicerato empleado en esta mezcla es aceite de onagra.

Ventajosamente, el compuesto despigmentante de la invención contiene como principio activo despigmentante una mezcla de delta-tocoferil-carbohidrato de la Fórmula I o II, 4-(1-feniletil)-1,3-dihidroxibenceno, retinal y aceite de onagra.

Ventajosamente, otro compuesto despigmentante de la invención contiene como principio activo despigmentante, una mezcla delta-tocoferil-carbohidrato de la Fórmula I o II, 4-(1-feniletíl)-1,3-dihidroxibenceno, retinal y ácido linoléico.

5 La presente invención se ilustrará de manera no limitativa a partir de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Comparación de propiedades despigmentantes de delta-tocoferil-glucopiranosido, delta-tocoferil y alfa- tocoferil.

se inoculan Células B16-F10 en placas de 96 pozos en medio Eagle modificado con Dulbecco (DMEM = Dulbecco's Modified Eagle's Medium) suplementado con suero bovino fetal (FCS = Foetal Calf Serum) y se incuban durante 24 horas a 37°C, 5% CO₂. La melanogénesis se estimula mediante α -MSH (0,1 μ M) durante un periodo comprendido entre 3 y 5 días. Cada concentración de sustancia activa se prueba por triplicado. El total de melanina y melanina intracelular disuelta en amortiguador de lisis se ensaya por lectura de absorbancia a 405 nm. El total de proteínas se ensaya en el lisado de acuerdo con el protocolo "SRD/TO/154/012" y los resultados se expresan en mg de melanina/mg de proteínas. El porcentaje de actividad se calcula como sigue:

$$\% \text{ de inhibición} = [(NMC - NMT) / NMC] \times 100$$

NMC es el promedio normalizado del control

NMT es el promedio normalizado del tratado

Tabla 1: Medida de porcentaje de inhibición de melanina intracelular

	Delta-tocoferol-glucopiranosido		Delta-tocoferol		Alfa-tocoferol	
	3 días	5 días	3 días	5 días	3 días	5 días
10 μ M	22%	38%	No activo	No activo	No activo	No activo
50 μ M	68%	90%	41%	48%	No activo	No activo

Ejemplo 2: ejemplo de composición

Ingredientes (marcas comerciales)	Designación INCI	Por ciento en peso	Función
I. Agua purificada	Agua	QSP* 100%	
Hidrolite 5®	Pentilen glicol	3	Humectante, Conservante
EDTA, 2Na	EDTA Disodio	0,1	Agentes secuestrante
Microcare PM4®	Fenoxietanol-parabenos	0,8	Conservantes
PCL soluble en agua	Tridecet-9 & PEG-5 Etil hexanoato	1,5	Emoliente acuoso
II. Pemulen® TR-1	Copolímeros alquil acrilato entrelazados con C ₁₀ -C ₃₀ acrilato	0,5	Agente de gelificación, agente estabilizante
III. Estearin TP	Ácido esteárico	2	Emulsionante, factor de consistencia
PCL líquido	Cetearil	3	Emoliente
	etilhexanoato & isopropil miristato		
DC200®	Dimeticona	0,3	Emoliente
Miritol® 318	Triglicéridos caprílico/cáprico	3	Emoliente
Primol® 352	Parafina líquida	2	Emoliente

* QSP: "tanto como sea suficiente para"

Ejemplo 3: ejemplo de la composición

Tabla 3: Composición despigmentante que comprende una mezcla de principios activos despigmentantes.

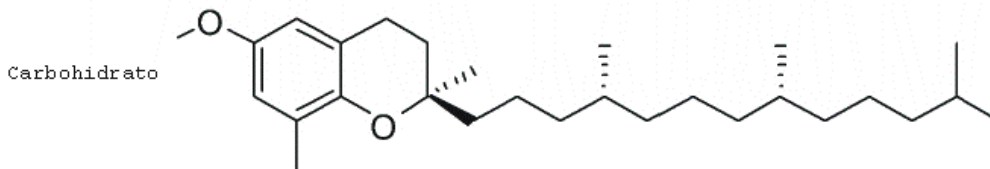
5

Ingredientes (marcas comerciales)	Designación INCI	Porcentaje en peso	Función
I. Agua purificada	Agua	QSP* 100%	
Hidrolite 5®	Pentilen glicol	3	Humectante, Conservante
EDTA, 2Na	EDTA Disodio	0,1	Agentes secuestrante
Microcare PM4®	Fenoxietanol-parabenos	0,8	Conservantes
PCL Soluble en agua	Tridecet-9 & PEG-5 Etilhexanoato	1,5	Emoliente acuoso
II. Pemulen® TR-1	Copolímeros alquil acrilato entrelazados con C ₁₀ -C ₃₀ acrilato	0,5	Agente de gelificación, agente estabilizante
III. Stearin TP	Ácido esteárico	2	Emulsionante, factor de consistencia
PCL Líquido	Cetearil etilhexanoato e isopropil miristato	3	Emoliente
Primol® 352	Parafina líquida	2	Emoliente
IV. Sustancia activa	1. Delta-tocoferil-glucopiranosido 2. 4-(1-feniletíl)-1,3-dihidroxibenceno 3. Retinaldehído 4. Aceite de onagra	0,1 0,5 0,05 1	Sustancia activa
V. Sosa	Sosa	0,08	Ajustador de pH
DC200®	Dimeticona	0,3	Emoliente
Primol® 352	Parafina líquida	2	Emoliente
IV. Sustancia activa	1. Delta-tocoferil-glucopiranosido 2. 4-(1-feniletíl)-1,3-dihidroxibenceno 3. Retinaldehído 4. Aceite de onagra	0,1 0,5 0,05 1	Sustancia activa
V. Sosa	Sosa	0,08	Ajustador de pH

* QSP: "tanto como sea suficiente para"

REIVINDICACIONES

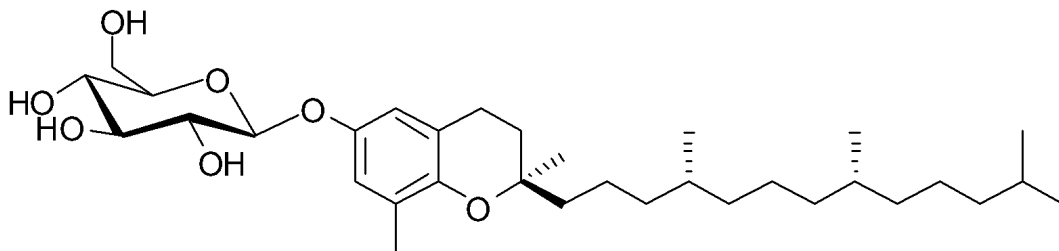
1. Composición cosmética despigmentante, caracterizada por que contiene, en un vehículo dermocosméticamente aceptable, entre 0,05% y 1% en peso de delta-tocoferil-carbohidrato de Fórmula I:



Fórmula I

siendo el porcentaje expresado en comparación con el peso total de dicha composición.

2. Composición cosmética despigmentante según la reivindicación 1, en la que dicho delta-tocoferil-carbohidrato tiene la siguiente Fórmula II:



Fórmula II

3. Composición cosmética despigmentante según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque el delta-tocoferil-carbohidrato está combinado con al menos otro agente despigmentante.

4. Composición cosmética despigmentante según la reivindicación 3, caracterizada por que el agente despigmentante combinado con delta-tocoferil- carbohidrato se selecciona de entre derivados difenil-metano hidroxilados, en particular 4-(1-feniletil)-1,3-dihidroxibenceno, retinoides, en particular retinal, 4-butil-resorcinol, ácido kójico, ácido linoléico y un aceite de plantas rico en ácido linoléico en forma de triglicérido, en particular, aceite de onagra, o una mezcla de los mismos.

5. Composición cosmética despigmentante según la reivindicación 4, caracterizada por rque el agente despigmentante combinado con delta-tocoferil- carbohidrato es 4-(1-feniletil)-1, 3-dihidroxibenceno.

6. Composición cosmética despigmentante según la reivindicación 4, caracterizada por que el agente despigmentante combinado con delta-tocoferil- carbohidrato es retinal.

7. Composición cosmética despigmentante según la reivindicación 4, caracterizada por que el agente despigmentante combinado con delta-tocoferil- carbohidrato es ácido linoléico.

8. Composición cosmética despigmentante según la reivindicación 4, caracterizada por que el agente despigmentante combinado con delta-tocoferil- carbohidrato es 4-butil-resorcinol.

9. Composición cosmética despigmentante según la reivindicación 4, caracterizada por que el agente despigmentante combinado con delta-tocoferil- carbohidrato es aceite de onagra.

10. Composición cosmética despigmentante según la reivindicación 4, caracterizada por que el agente despigmentante combinado con delta-tocoferil- carbohidrato es ácido kójico.

11. Composición cosmética despigmentante según la reivindicación 4, caracterizada por que como principio activo despigmentante contiene una mezcla de 4-(1- feniletil)-1,3-dihidroxibenceno, delta-tocoferil-carbohidrato, retinal y aceite de onagra.

12. Composición cosmética despigmentante según la reivindicación 4, caracterizada porque como principio activo despigmentante contiene una mezcla de 4-(1- feniletil)-1,3-dihidroxibenceno, delta-tocoferil-carbohidrato, retinal y ácido linoléico.