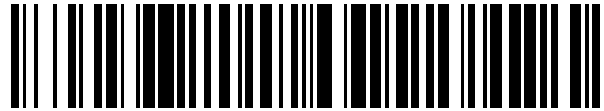


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 920**

51 Int. Cl.:

A61K 8/37 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2007 E 07739599 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2042153**

54 Título: **Producto cosmético para la piel**

30 Prioridad:

30.03.2006 JP 2006093872

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

16.01.2015

73 Titular/es:

**KAO CORPORATION (100.0%)
14-10, Nihonbashi-Kayabacho, 1-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8210, JP**

72 Inventor/es:

**SUGITA, JUN;
NAKAHARA, MICHIO y
IKEMOTO, TAKESHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 526 920 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

Producto cosmético para la piel

Campo técnico

5 La presente invención se refiere aún producto cosmético para la piel que tiene un efecto blanqueante excelente para inhibir el bronceado de la piel por rayos ultravioletas y es muy seguro.

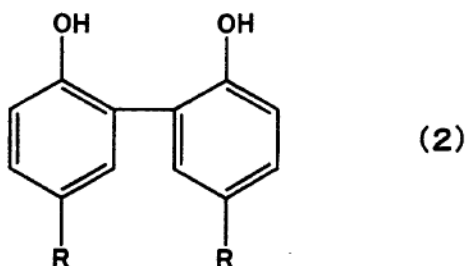
Técnica previa

10 Cuando la piel se expone a rayos ultravioletas, hay diversas influencias sobre la piel. Esto es, oxígeno activo, peróxidos lípidos o similares generados en la piel por la exposición a rayos ultravioletas, causan inflamación y gran daño en los tejidos de la piel. El daño causa una pérdida de humedad o brillo de la piel, textura de la piel, o similar. Además, cuando influencia sobre la dermis, se causan arrugas o similares debido al fotoenvejecimiento. El oxígeno activo generado por rayos ultravioletas y diversos factores se liberan de las células de la piel por esta influencia propiciando la actividad de la tirosina en los melanocitos. La melanina implicada en el color de la piel está producida por la oxidación de la tirosina en tirosinasa en los melanocitos. Por lo tanto, se asume que cuando la tirosinasa se activa por rayos ultravioletas, la melanina se produce en exceso y se transfiere a las células epidérmicas, dando como resultado un cambio en el color de la piel o bronceado de la piel.

15 Por consiguiente, es esencial inhibir la melanogénesis para exhibir un efecto blanqueante. Convencionalmente, los productos cosméticos blanqueantes que incluyen ácido kójico, arbutina, monobencil éter hidroquinona, peróxido de hidrógeno o similar, se han propuesto para evitar bronceado de la piel, manchas, pecas y mantener la claridad original de la piel. Se han propuesto otros productos cosméticos que incluyen vitamina C o similar para inhibir la inflamación por rayos ultravioleta.

20 Los productos cosméticos que incluyen arbutina, ácido kójico, monobencil éter hidroquinona, o similar tienen un efecto de clarear la piel oscura ligeramente; sin embargo, el efecto no ha logrado el nivel deseado. Tales productos no tienen un efecto de inhibir la inflamación por rayos ultravioletas y pueden tener un problema en seguridad de la piel. Los productos cosméticos que incluyen vitamina C o similar tienen un efecto blanqueante y un efecto antiinflamatorio; sin embargo, hay espacio para mejorar en términos de grado y estabilidad de los efectos. Como se describió anteriormente, es extremadamente difícil obtener un producto cosmético blanqueante que tenga efectos excelentes de inhibición de la inflamación y suficiente estabilidad en almacén.

25 Por otro lado, magnolol, honokiol o similar que tienen una estructura bifenol se sabe que inhiben la actividad de tirosinasa (documento patente 1). Sin embargo, tales compuestos de bifenol tienen un enlace insaturado como una estructura parcial y esto es un problema para la seguridad y estabilidad. Los actuales inventores ya han encontrado que un compuesto bifenol representado por la siguiente fórmula general (2) tiene un efecto inhibidor de melanogénesis (documento patente 2, documento sin patente 1). Sin embargo, el compuesto de bifenol tiene solubilidad pobre y cristalización alta, y por tanto hay una limitación en el ámbito del uso farmacéutico para incluirlo para un producto farmacéutico, un cuasi medicamento o un producto cosmético. Además, el compuesto de bifenol tiene alta polaridad y por tanto tiene un problema de baja permeabilidad en la piel.



En donde, R es un átomo de hidrógeno o un grupo de hidratos de carbono saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

Documento de patente 1: publicación de patente japonesa sin examinar número Hei 4-82814.

40 Documento de patente 2: patente japonesa número 2719300.

Documento sin patente: "desarrollo de cosméticos blanqueantes con magnolignan o efecto inhibitorio de la maduración de tirosinasa", Fragrance Journal, vol 34, num 2, pp 80-83, 2006.

Descripción de la invención.

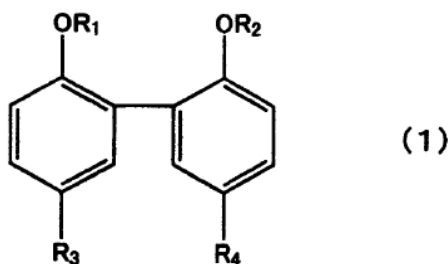
Problemas a resolver con la invención.

Bajo tales circunstancias, un objetivo de la presente invención es desarrollar un inhibidor de melanogénesis que tiene excelente seguridad y estabilidad, que es ampliamente usado en diversas preparaciones, y tiene alto efecto inhibitorio de melanogénesis, y por lo tanto proporciona un producto cosmético para la piel que tiene un excelente efecto blanqueante para inhibir el bronceado de la piel por rayos ultravioleta y tiene alta seguridad.

5 Medios para solucionar problemas.

Como resultado de estudios extensos para mejorar los inconvenientes en la técnica convencional en vista de tales circunstancias, los actuales inventores han encontrado que un compuesto de bifenol acilado obtenido acilando un compuesto bifenol específico tiene excelente efecto inhibitorio de melanogénesis y seguridad y tiene excelentes propiedades como un inhibidor de melanogénesis, y por tanto el compuesto bifenol acilado es un compuesto oleoso y tiene propiedades mejoradas remarcables para incluir en diversas preparaciones. Se sabe que cuando se acila un compuesto de bifenol, tal compuesto que tiene un grupo acilo con una cadena larga de carbono generalmente es un compuesto oleoso. Sin embargo, el compuesto bifenol acilado de la presente solicitud es un caso extremadamente raro donde tal compuesto con una cadena corta de carbono es un compuesto oleoso.

Como se describió anteriormente, los actuales inventores han encontrado que un compuesto bifenol acilado que tiene una estructura específica tiene propiedades excelentes como un inhibidor de melanogénesis y finalmente proporciona un producto cosmético para la piel que tiene un excelente efecto blanqueante y que tiene alta estabilidad y seguridad. Esto es, el primer invento de la presente solicitud es un inhibidor de melanogénesis que comprende como un ingrediente activo un compuesto bifenol acilado representado por la siguiente fórmula general (1):



En donde, R₁ y R₂ son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, siempre que R₁ y R₂ no sean átomos de hidrógeno; y

R₃ y R₄ son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo de hidratos de carbono saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo de hidratos de carbono saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y más preferentemente un grupo propilo.

La segunda invención de la presente solicitud es un producto cosmético de la piel que incluye el inhibidor de melanogénesis. Los objetivos anteriores de la presente invención se logran mediante un inhibidor de melanogénesis que comprende el compuesto bifenol acilado anterior que tiene la estructura específica como un ingrediente activo, y un producto cosmético para la piel que incluye el compuesto bifenol acilado como un ingrediente activo.

Efecto de la invención.

El inhibidor de melanogénesis de la presente invención comprende un compuesto bifenol acilado que tiene una estructura específica como un ingrediente activo no solo tiene un excelente efecto inhibitorio de la producción del pigmento melanina como se pretendía inicialmente, si no que también presenta seguridad excelente sin irritación de la piel o similar. El compuesto bifenol acilado es un compuesto oleoso, tiene excelente estabilidad y se puede usar fácilmente en diversas preparaciones, y al mismo tiempo es excelente en absorción transdérmica. Por lo tanto, el producto cosmético de la piel que incluye el compuesto bifenol acilado muestra un excelente efecto blanqueante y también tiene excelente seguridad, y se puede proporcionar en una amplia variedad de formas dosificadas.

Breve descripción de los dibujos.

La figura 1 es un gráfico ¹H-NMR del derivado de monoacetil de la preparación del ejemplo 1.

La figura 2 es un gráfico ¹H-NMR del derivado de diacetil de la preparación del ejemplo 1.

La figura 3 es un gráfico ¹H-NMR del derivado de dipropionil de la preparación del ejemplo 2.

La figura 4 es un gráfico ¹H-NMR del derivado de monooctanoil de la preparación del ejemplo 3.

La figura 5 es diagrama orgánico convencional creado a partir de valores IOB de los respectivos derivados de acil obtenidos en la preparación de los ejemplos 1 a 3, propilbifenol usado en el ejemplo comparativo 1 y disolventes representativos donde O representa un valor IO de propilbifenol, Δ representa un valor IO del derivado de monoacetil, □ representa un valor IO del derivado de diacetil, x representa un valor IO del derivado de dipropionil, * representa un valor IO del derivado de monooctanoil, y ● representa un valor IO del disolvente representativo que se muestra en la tabla 2.

La figura 6 es una curva de inhibición de melanogénesis del derivado de monoacetil de la preparación del ejemplo 1.

La figura 7 es una curva de inhibición de melanogénesis del derivado de diacetil de la preparación del ejemplo 1.

Mejor modo de llevar a cabo la invención.

A continuación se ilustran realizaciones de la presente invención en detalle. El compuesto bifenol acilado representado por la fórmula general (1) que se usa en la presente invención se puede sintetizar fácilmente mediante procedimientos conocidos de síntesis química. Por ejemplo, el compuesto se puede preparar por dimerización de 4-propilfenol, un reactivo disponible comercialmente, según el método de J.C. Pew et al. (Journal of Organic Chemistry, vol. 28, p. 1048, 1963) y después hacer reaccionar el dímero con un anhídrido de ácido graso o un cloruro de ácido graso en presencia de piridina. Se puede usar cromatografía en columnas o destilación como un método para purificar el compuesto.

El producto cosmético para la piel puede incluir un inhibidor de melanogénesis que comprende el compuesto bifenol acilado según la presente invención como un ingrediente activo. La cantidad del compuesto bifenol acilado es preferentemente de 0,001 a 10,0 % en masa (de aquí en adelante simplemente descrito como "%"), y más preferentemente de 0,01 a 5,0% en base a la cantidad total de producto cosmético para la piel. Cuando la cantidad es menor que el límite inferior, el efecto que se pretende con la presente invención no es suficiente, desafortunadamente. Por otro lado, incluso cuando la cantidad es mayor que el límite superior, no hay mejora del efecto comparado con el incremento, desafortunadamente. En particular, ya que el compuesto bifenol acilado usado en la presente invención tiene alta solubilidad en un disolvente orgánico soluble en agua tal como etanol o un alcohol polihídrico, el producto cosmético de la piel de la presente invención puede ser un producto cosmético acuoso tal como una loción. En caso de un producto cosmético acuoso, la cantidad de compuesto bifenol acilado es preferentemente de 0,01 a 8,0%, y más preferentemente de 0,1 a 5,0% en base a la cantidad total del producto cosmético. La cantidad del disolvente orgánico soluble en agua es preferentemente de 1 a 40%, y más preferentemente de 5 a 20% en base a la cantidad total del cosmético. Aquí, el disolvente orgánico soluble en agua significa disolvente compatible con agua, específicamente incluyen alcoholes de cadena corta o alcoholes polihídricos. El disolvente orgánico soluble en agua es uno o más alcoholes de cadena corta seleccionados a partir de etanol, propanol, isopropanol y butanol y/o uno o más alcoholes polihídricos seleccionados a partir de etilén glicol, dietilén glicol, trietilén glicol, propilén glicol, dipropilén glicol, polipropileno glicol, glicerol, diglicerol, poliglicerol, isopreno glicol y 1, 3-butilén glicol, y más preferentemente un disolvente orgánico que tenga un valor IOB en el intervalo de 1 a 7, y más preferentemente en el intervalo de 2 a 5. (El valor IOB se describirá más adelante).

El producto cosmético de la piel de la presente invención puede incluir varios inhibidores de melanogénesis, agentes blanqueantes, antioxidantes o similares conocidos convencionalmente, además del inhibidor de melanogénesis que comprende el compuesto bifenol acilado como un ingrediente activo. También una combinación con compuesto bifenol no acilado con el compuesto bifenol acilado de la presente solicitud no es problema siempre que los efectos de la presente invención no disminuyan.

El producto cosmético de la piel de la presente invención se puede usar no solo como un producto cosmético usado generalmente en la piel si no también como un agente de baño. La forma de dosificación puede ser una disolución acuosa, emulsión agua/aceite o aceite/agua, o gránulos además de polvo, tabletas, o similar usando un excipiente apropiado. Ejemplos específicos de la forma de dosificación incluyen cremas, leches de la piel, lociones, paquetes, geles, barras, láminas o cataplasmas. Cuando el producto cosmético de la piel es una leche de la piel, por ejemplo, se puede preparar mediante un método convencional en el que se disuelven una fase oleosa y una fase acuosa por calentamiento respectivamente, se dispersan por emulsión, y se enfrían.

El producto cosmético de la piel de la presente invención se puede fabricar en la forma de dosificación deseada descrita anteriormente incluyendo una base cosmética convencionalmente usada en la industria cosmética. La cantidad de la base cosmética es preferentemente de 90 a 99,999%, y más preferentemente de 95 a 99,999% en base a la cantidad total del producto cosmético. Ejemplos de la base cosmética incluyen, además de agua y los disolventes orgánicos solubles en agua descritos anteriormente, grasas y aceites, ceras, hidratos de carbono, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes de cadena larga, ésteres, aceites de silicona, pigmentos de color tales como colorantes de alquitrán y óxido de hierro, conservantes tales como parabeno, surfactantes aniónicos tales como jabón de ácido graso y sulfato cetil sódico, surfactantes no iónicos tales como éter alquil de polioxietileno, éster polioxietilén de ácido graso, éster de ácido graso polioxietilén alcohol polihídrico, polioxietileno de aceite de ricino hidrogenado, éster de ácido graso de alcohol polihídrico y éster de ácido graso poliglicerol, surfactantes catiónicos tal como sales tetraalquilamonio, surfactantes de sulfobetaina, surfactantes de ácido sulfoamino y sodio N-estearoil-L-glutamato, surfactantes naturales tales como lecitina y lisofosfatidilcolina, polímeros naturales tales como gelatina,

caseína, almidón, goma arábica, goma karaya, goma guar, goma de algarroba, goma tragacanto, goma de membrillo, pectina, carragenato y alginato de sodio, polímeros semisintéticos tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y etilcelulosa, polímeros sintéticos, tales como polivinil alcohol, polivinil metil éter, copolímeros injertados polivinil alcohol-polietilén glicol, polivinilpirrolidona, poliacrilato de sodio, polímeros carboxivinil y polímeros de óxido de polietileno, espesantes tal como goma xantana, pigmentos tal como óxido de titanio, y antioxidantes tal como dibutilhidroxitolueno. Estos se pueden incluir apropiadamente hasta el punto de que el objetivo de la presente invención no se limite.

Ejemplos.

Las presentes invenciones se han ilustrado en detalle por medio de los siguientes ejemplos, ejemplos de preparación y ejemplos comparativos. Sin embargo, las presentes invención no deben estar limitadas a ellos.

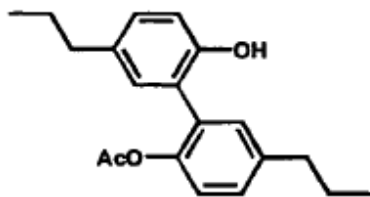
Ejemplo de preparación 1.

Se añadió anhídrido de tetrahidrofurano a 5,0 g de 2, 2'-dihidroxi-5, 5'-di-n-propil-bifenil usado como una materia prima cosmética (de aquí en adelante abreviado como "propilbifenol"), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento por hielo. Además, se añadió secuencialmente 1,0 ml de piridina y 6,0 g de cloruro de acetil. Después de cuatro horas, la mezcla se calentó según un método convencional para dar 5,2 g de un producto crudo.

El producto resultante se fraccionó por cromatografía de gel de sílice [fase móvil: etil acetato/n-hexano (1:5)] usando gel de sílice 60N (100 a 210 μm) fabricado por Kanto Chemical Co., Inc. para dar 3,0 g de derivado de monoacetil y 1,9 g de derivado de diacetil como compuestos oleosos amarillo claro, respectivamente.

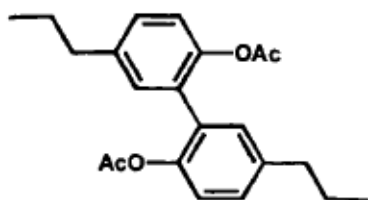
Los derivados de monoacetil y diacetil de propilbifenol resultantes se identificaron por $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (figuras 1 y 2). Las señales NMR detectadas se muestran a continuación.

Derivado de monoacetil.



δ (ppm); 0,94 (m, 6H), 1,63 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 2,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 5,29 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 6,93 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,05 (d, 7,7 Hz, 1H), 7,19 (m, 2H)]

Derivado de diacetil.



δ (ppm); 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 1,65 (q, J = 7,5 Hz, 4H), 1,99 (s, 6H), 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (s, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H)]

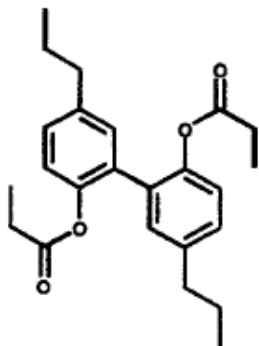
Ejemplo de preparación 2.

Se añadió anhídrido de tetrahidrofurano a 2,2 g de propilbifenol y la mezcla se agitó bajo enfriamiento por hielo del mismo modo que en el ejemplo de preparación 1. Además, se añadió secuencialmente 0,5 ml de piridina y aproximadamente 3,5 ml de cloruro de propionil. Después de cuatro horas, la mezcla se calentó según un método convencional para dar 2,2 g de un producto crudo.

El producto crudo resultante se fraccionó por cromatografía de columna de gel de sílice [fase móvil: etil acetato/n-hexano (1:4)] usando gel de sílice 60N (100 a 210 μm) fabricado por Kanto Chemical Co., Inc. para dar 1,47 g de un derivado de dipropionil como un compuesto oleoso sin color.

El derivado de dipropionil de propilbifenol resultante se identificó por $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (figura 3). Las señales NMR detectadas se muestran a continuación.

Derivado de dipropionil.



- 5 $[\delta$ (ppm); 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 0,98 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,64 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 2,28 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (s, 2H), 7,16 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 2H)]

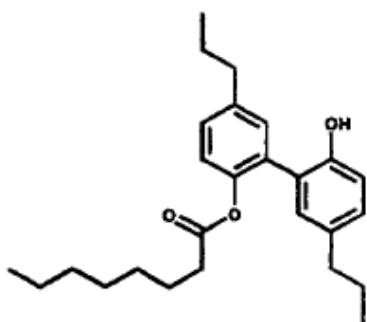
Ejemplo de preparación 3.

- 10 Se añadió anhídrido de tetrahidrofurano a 1,0 g de propilbifenol y la mezcla se agitó bajo enfriamiento por hielo del mismo modo que en el ejemplo de preparación 1. Además, se añadió secuencialmente 0,5 ml de piridina y aproximadamente 2,5 ml de cloruro de octanoil. Después de cuatro horas, la mezcla se calentó según un método convencional para dar 1,5 g de un producto crudo.

El producto crudo resultante se fraccionó por cromatografía de columna de gel de sílice [fase móvil: etil acetato/n-hexano (1:10)] usando gel de sílice 60N (100 a 210 μm) fabricado por Kanto Chemical Co., Inc. para dar 1,25 g de un derivado de monoctanoil como un compuesto oleoso amarillo claro.

- 15 El derivado de monoctanoil de propilbifenol resultante se identificó por $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (figura 4). Las señales NMR detectadas se muestran a continuación.

Derivado de monoctanoil.



- 20 $[\delta$ (ppm); 0,85-0,97 (m, 9H), 1,14-1,26 (m, 8H), 1,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,58-1,69 (m, 4H), 2,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,49-2,63 (m, 4H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 2H)]

Ejemplo 1 (método de prueba de solubilidad).

- 25 La siguiente prueba se llevó a cabo para examinar la solubilidad de los respectivos derivados acil obtenidos en los ejemplos de preparación 1 a 3 en agua o en un disolvente orgánico. Se pesó 0,1 g de cada muestra y se añadió exactamente 1 ml de agua o de un disolvente orgánico. Después de agitar la mezcla con una batidora de tubos de ensayo (VORTEX), se dejó permanecer a temperatura ambiente y el estado se observó visualmente. La solubilidad se evaluó como "O", cuando una muestra se disolvía completamente. La solubilidad se evaluó como "Δ", cuando una muestra se disolvía aproximadamente la mitad. La solubilidad se evaluó como "x", cuando una muestra casi no se disolvía. El propilbifenol que era una material de inicio para cada ejemplo de preparación también se evaluó como el ejemplo comparativo 1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

30

Tabla 1.

Compuesto de muestra	Característica	Agua	Metanol	Etil acetato	n-hexano
Ejemplo comparativo 1 propilbifenol	Polvo blanco	x	Δ	O	X
Ejemplo de preparación 1 derivado de monoacetil	Compuesto oleoso	x	O	O	O
Ejemplo de preparación 1 derivado de diacetil	Compuesto oleoso	x	O	O	O
Ejemplo de preparación 2 derivado de dipropionil	Compuesto oleoso	x	O	O	O
Ejemplo de preparación 3 derivado de monoctanoil	Compuesto oleoso	x	O	O	O

5 A partir de los resultados anteriores se observó que cada uno de los derivados acil obtenidos en los ejemplos de preparación 1 a 3 mostraba una solubilidad mejorada en metanol como un disolvente de alta polaridad y hexano como un disolvente de baja polaridad en comparación con el ejemplo comparativo 1.

10 Un valor IOB (equilibrio inorgánico-orgánico) es un valor que indica la hidrofilia de un compuesto orgánico. A medida que el valor es más alto, la hidrofilia es más alta. El valor IOB se puede calcular mediante la fórmula "valor IOB = valor inorgánico (IV) / valor orgánico (OV)", en la que el valor orgánico y el valor inorgánico se calculan en base a la tabla orgánica/inorgánica descrita en "Organic Conceptual Diagram: Fundamentals and Applications" autor: Yoshio Koda (1984), Sankyo Publishing Co., Ltd.). Los valores OV, IV y IOB de los respectivos derivados acil obtenidos en los ejemplos de preparación 1 a 3, propilbifenol usado en el ejemplo comparativo 1 y los disolventes representativos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2.

Compuesto de muestra	Valor orgánico (OV)	Valor inorgánico (IV)	Valor IOB
Ejemplo comparativo 1: propilbifenol	360	230	0,64
Ejemplo de preparación 1: derivado de monoacetil	400	190	0,48
Ejemplo de preparación 1: derivado de diacetil	440	150	0,34
Ejemplo de preparación 2: derivado de dipropionil	480	150	0,31
Ejemplo de preparación 3: derivado de monoctanoil	520	190	0,37
Disolvente			
Metanol	20	100	5,00
Etanol	40	100	2,50
Octanol	160	100	0,63
Acetona	60	65	1,08
Etil acetato	80	60	0,75
Dietil éter	80	20	0,25
Cloroformo	140	30	0,21
Benzeno	120	15	0,13
Hexano	120	0	0,00

Se sabe que cuando se dibuja la misma línea proporcional que pasa a través del valor IO de un compuesto desde el punto original sobre un diagrama concepcional orgánico, un disolvente sobre la línea y en un lugar cerca del compuesto o un disolvente no en la misma línea pero sobre una línea proporcional en una dirección cercana a la de la línea proporcional superior y en un lugar cerca al compuesto es un disolvente en el que mejor se disuelve el compuesto, generalmente. Se hizo un diagrama concepcional orgánico en base a los valores IO de los derivados acil respectivos obtenidos en los ejemplos de preparación de los ejemplos 1 a 3, propilbifenol usado en el ejemplo comparativo 1 y el disolvente representativo como se muestra en la tabla 2 (figura 5).

El propilbifenol del ejemplo comparativo 1 tiene baja solubilidad en metanol y n-hexano. Los derivados de acil que son los compuestos de la presente solicitud tenían valores IOB más bajos que en el ejemplo comparativo 1. Por consiguiente, a partir del diagrama concepcional se asumió que el derivado acil tenía solubilidad incrementada en un disolvente orgánico y solubilidad reducida en etanol. Sin embargo, como se muestra en los resultados de las pruebas de solubilidad, el derivado acil tenía solubilidad incrementada en n-hexano y también tenía excelente solubilidad en metanol.

Se llevó a cabo la siguiente prueba de inhibición de melanogénesis usando los derivados de monoacetil y diacetil de propilbifenol obtenido en el ejemplo de preparación 1.

Ejemplos 2 y 3, ejemplos comparativos 2 y 3 (prueba de inhibición de melanogénesis).

Se siembran en una placa células de melanoma B16 a 10^4 células/pocillo en medio MEM que contiene 10 %vol de suero fetal bovino en una placa de 12 pocillos y se precultivaron durante 24 horas. Después del precultivo, el medio se sustituyó por un medio obtenido por adición de una concentración predeterminada del compuesto de muestra al compuesto anterior al que se añade 2 mmol/l de teofilina, y el cultivo se llevó a cabo durante 72 horas. Las células se trataron con 10 % vol de ácido tricloroacético y posteriormente con etanol/dietil éter (1:1 vol/vol). Además, las células se disolvieron en una disolución de 1 mol/l de hidróxido de sodio acuoso que contenía 10 % vol de dimetil sulfóxido. Se midió el OD_{475} y el valor se usó como un indicador de la cantidad de melanina. A partir de ahí, se determinó la cantidad de proteína total en la disolución usando Coomassie Plus Protein Assay Reagent Kit (fabricado por PIERCE) para calcular la cantidad de melanina por cantidad de proteína. Se determinó el grado (%) de inhibición de melanogénesis en relación al control en el caso en el que el compuesto de muestra no se añade como el control. Los resultados de la prueba se muestran en el tabla 3.

Tabla 3.

	Compuesto de muestra (ejemplo de preparación 1)	Concentración añadida ($\mu\text{g/ml}$)	Grado de inhibición de melanogénesis (% frente a control)
Ejemplo 2	Derivado de monoacetil	1	-11,6
		3	-9,8
		10	100
Ejemplo 3	Derivado de diacetil	1	-15,5
		3	-16,6
		10	72,0
		30	83,8

Como queda claro de la tabla 3, el compuesto bifenol acilado de la presente invención tenía una concentración-dependiente, efecto inhibitorio remarcable de melanogénesis.

Las curvas de inhibición de melanogénesis de derivados de monoacetil y diacetil de propilbifenol del ejemplo de preparación 1 según la presente invención se hicieron en base a los resultados de la prueba de inhibición de melanogénesis (figuras 6 y 7). Se determinaron valores IC_{50} , que es los valores de la concentración que se supone que inhiben 50% de melanogénesis, a partir de las curvas de inhibición. El derivado monoacetil del ejemplo de preparación 1 tenía un valor IC_{50} de 7,0 ($\mu\text{g/ml}$), y el derivado diacetil del ejemplo de preparación 1 tenía un valor IC_{50} de 6,5 ($\mu\text{g/ml}$).

Además, la prueba de inhibición de melanogénesis anterior se llevó a cabo usando propilbifenol que tenía un material de inicio en cada ejemplo de preparación en cada ejemplo de preparación (ejemplo comparativo 2) y arbutina (ejemplo comparativo 3) como muestras, y los valores IC_{50} se determinaron por el mismo método. Los valores IC_{50} fueron 4,0 ($\mu\text{g/ml}$) y 20 ($\mu\text{g/ml}$), respectivamente.

Ejemplo 4, ejemplo comparativo 4 (prueba de inhibición de pigmentación ultravioleta).

El efecto inhibitorio de pigmentación ultravioleta del compuesto bifenol acilado de la presente invención se evaluó mediante la siguiente prueba de inhibición de pigmentación ultravioleta usando cerdos de guinea coloreados. Se usaron ocho cerdos de guinea A-1 por grupo (seis semanas de edad al inicio de la prueba) como animales de prueba.

1. método de irradiación ultravioleta y evaluación de pigmentación.

Se eliminó el pelo de la piel de la espalda. Se determinó un sitio de prueba de 4 cm² (2 x 2 cm) y se irradió con rayos ultravioletas en la región UVB. Se determinó la dosis por irradiación aproximadamente 1,5 veces la dosis de eritema mínimo, y la irradiación se llevó a cabo el primer, cuarto y séptimo día de la prueba. La pigmentación se evaluó usando luminosidad de la piel (valor L*) y un decremento en luminosidad de la piel (valor ΔL*) como indicadores. La luminosidad de la piel se midió usando un colorímetro CR-300 (fabricado por Minolta Co., Ltd.).

2. método de muestra y experimental.

Se preparó una muestra que contenía 0,5% del derivado de monoacetil de propilbifenol obtenido en el ejemplo de preparación 1 (ejemplo 4) con propilén glicol / etanol / agua (20:63:17) como una base. Se aplicó continuamente 0,1 ml de la muestra una vez al día durante dos semanas después de la irradiación ultravioleta inicial. Se aplicó de modo similar una muestra que contenía solo la base (ejemplo comparativo 4) como un control. Se midió la luminosidad de la piel antes de la irradiación ultravioleta y dos semanas después de la irradiación para evaluar el efecto de la aplicación de las muestras sobre pigmentación ultravioleta en los cerdos de guinea.

Los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 4. En este sistema de prueba, los resultados indican la pigmentación ultravioleta se inhibe de modo que el valor L* es grande y el valor absoluto de ΔL* es pequeño. De los resultados de esta prueba queda claro que el derivado de monoacetil de propilbifenol del ejemplo de preparación 1 que es el inhibidor de melanogénesis de la presente invención tiene un efecto de inhibir pigmentación ultravioleta.

Tabla 4.

Muestra	Valor L*	Valor ΔL*	Diferencia significativa (frente a ejemplo comparativo 1)
Ejemplo 4	59,59	-7,01	Si (p<0,05)
Ejemplo comparativo 4	56,14	-7,65	-

Método de prueba práctica de blanqueamiento.

Se expuso piel del flexor del antebrazo de cada uno de los 20 sujetos al sol en verano durante tres horas (1,5 horas por día, dos días). Se aplicó una muestra a la piel del flexor del antebrazo izquierdo y se aplicó una base a la piel del flexor del antebrazo derecho una vez por la mañana y una vez por la tarde durante 13 semanas desde el día de la exposición al sol. La evaluación fue indicativa por el número de sujetos en los que se confirmó el efecto blanqueante en el área de confirmación de la muestra más que en el área de aplicación de la base.

Ejemplo 5, ejemplo comparativo 5 (loción para la piel).

Se preparó una loción para la piel añadiendo un ingrediente activo descrito en la tabla 6 como el componente (B) en la composición de la materia prima en la tabla 5 para llevar a cabo dicha prueba práctica de blanqueamiento.

Método de preparación.

El componente B se disolvió homogéneamente en el componente C. Después, los componentes A y C se mezclaron homogéneamente con agitación, dispersando y posteriormente envasando en un recipiente.

Tabla 5.

Componente materia prima	Cantidad (% en masa)
(A)	
Etanol	10,0
Polioxietilen (20) sorbitan monolaurato	5,0
Dibutilhidroxitolueno	0,01

Componente materia prima	Cantidad (% en masa)
Sabor	0,05
(B)	
Componente descrito en la tabla 6 o 9	
(C)	
Glicerol	5,0
Goma xantana	0,1
Hidroxietil celulosa	0,1
Agua purificada	Cantidad residual

Tabla 6.

	Componente (B)	Cantidad (% en masa)	Resultado de la prueba práctica de blanqueamiento (número de personas)
Ejemplo 5	Derivado de monoacetil del ejemplo comparativo 1	1,0	15
Ejemplo comparativo 5	Arbutina	3,0	4

Propiedades.

- 5 Los resultados de la prueba práctica de blanqueamiento se describen en la tabla 6. Como se muestra en la tabla 6, se observó un resultado obviamente bueno en el ejemplo 5 usando el producto cosmético de la piel de la presente invención. Ningún sujeto mostró irritación de la piel o sensibilización de la piel.

Ejemplo 6, ejemplo comparativo 6 (crema para la piel).

- 10 Se preparó una crema para la piel añadiendo un ingrediente activo descrito en la tabla 8 como el componente (B) en la composición de materia prima de la tabla 7 para llevar a cabo la prueba práctica de blanqueamiento.

Método de preparación.

Se disolvió homogéneamente una mezcla de los componentes A y B por calentamiento de modo que la temperatura era 80°C, respectivamente. Después, el componente C se vertió ahí, seguido por emulsificación. Después, el producto se enfrió a 30°C con agitación.

- 15 Tabla 7.

Componente materia prima	Cantidad (% en masa)
(A)	
Glicerol monoestearato	2,0
Cera de abejas	1,0
Polioxietilén sorbitán monooleato	6,0
Vaselina	4,0
Parafina líquida	12,0
(B)	
Descrito en la tabla 8, 10 ó 11	

Componente materia prima	Cantidad (% en masa)
(C)	
N-estearoil-L-glutamato de sodio	1,0
Carragenato	0,3
Metil parabeno	0,3
Agua purificada	Cantidad residual

Tabla 8.

	Componente (B)	Cantidad (% en masa)	Resultado de la prueba práctica de blanqueamiento (número de personas)
Ejemplo 6	Derivado de diacetil del ejemplo comparativo 1	0,5	17
Ejemplo comparativo 6	Arbutina	3,0	5

Propiedades.

- 5 Los resultados de la prueba práctica de blanqueamiento se describen en la tabla 8. Como se muestra en la tabla 8, se observó un resultado obviamente bueno en el ejemplo 5 usando el producto cosmético de la piel de la presente invención. Ningún sujeto mostró irritación de la piel o sensibilización de la piel.

Ejemplo 7, ejemplo comparativo 7 (loción para la piel).

- 10 Se preparó una loción para la piel del mismo modo que en ejemplo 5 añadiendo un ingrediente activo descrito en la tabla 9 como el componente (B) en la composición de materia prima de la tabla 5 para llevar a cabo la prueba práctica de blanqueamiento.

Tabla 9.

	Componente (B)	Cantidad (% en masa)	Resultado de la prueba práctica de blanqueamiento (número de personas)
Ejemplo 7	Derivado de monoacetil del ejemplo de preparación 1	0,2	16
	Derivado de diacetil del ejemplo de preparación 1	0,2	
Ejemplo comparativo 7	Arbutina	2,0	3

Propiedades.

- 15 Los resultados de la prueba práctica de blanqueamiento se describen en la tabla 9. Como se muestra en la tabla 9, se observó un resultado obviamente bueno en el ejemplo 7 usando el producto cosmético de la piel de la presente invención. Ningún sujeto mostró irritación de la piel o sensibilización de la piel.

Ejemplo 8, ejemplo comparativo 8 (crema para la piel).

- 20 Se preparó una crema para la piel del mismo modo que en ejemplo 6 añadiendo un ingrediente activo descrito en la tabla 10 como el componente (B) en la composición de materia prima de la tabla 7 para llevar a cabo la prueba práctica de blanqueamiento.

Tabla 10.

	Componente (B)	Cantidad (% en masa)	Resultado de la prueba práctica de blanqueamiento (número de personas)
Ejemplo 8	Diacetil del ejemplo de preparación 1	0,1	20
	Propilbifenol	0,5	
Ejemplo comparativo 8	Ácido elálgico	2,0	2

Propiedades.

- 5 Los resultados de la prueba práctica de blanqueamiento se describen en la tabla 10. Como se muestra en la tabla 10, se observó un resultado obviamente bueno en el ejemplo 8 usando el producto cosmético de la piel de la presente invención. Ningún sujeto mostró irritación de la piel o sensibilización de la piel.

Ejemplo 9, ejemplo comparativo 9 (crema para la piel).

- 10 Se preparó una crema para la piel del mismo modo que en ejemplo 6 añadiendo un ingrediente activo descrito en la tabla 10 como el componente (B) en la composición de materia prima de la tabla 7 para llevar a cabo la prueba práctica de blanqueamiento.

Tabla 11.

	Componente (B)	Cantidad (% en masa)	Resultado de la prueba práctica de blanqueamiento (número de personas)
Ejemplo 9	Derivado de monoacetil del ejemplo de preparación 1	0,1	20
	Derivado de diacetil del ejemplo de preparación 1	0,2	
	Propilbifenol	0,5	
Ejemplo comparativo 9	Ácido kójico	2,0	2

Propiedades.

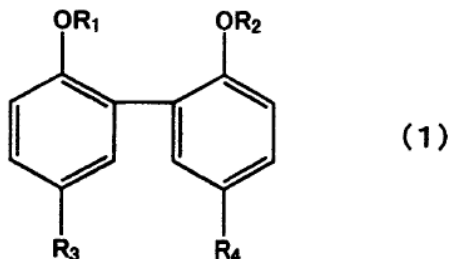
- 15 Los resultados de la prueba práctica de blanqueamiento se describen en la tabla 11. Como se muestra en la tabla 11, se observó un resultado obviamente bueno en el ejemplo 9 usando el producto cosmético de la piel de la presente invención. Ningún sujeto mostró irritación de la piel o sensibilización de la piel.

Aplicación industrial.

- 20 Como se describió anteriormente, el inhibidor de melanogénesis de la presente invención tiene un efecto excelente de inhibir la producción de pigmento melanina, no irrita la piel, es un compuesto oleoso, y también es excelente en estabilidad y absorción transdemal. La presente invención puede proporcionar un producto cosmético para la piel en diversas formas de dosificación que tiene un efecto blanqueante excelente y alta seguridad.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un producto cosmético de un compuesto de bifenol acilado representado por la siguiente fórmula general (1):

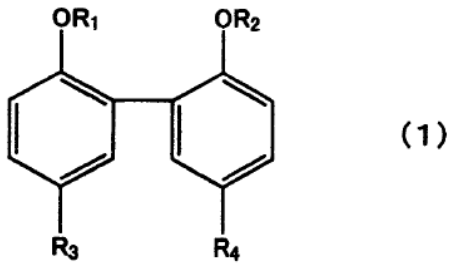


5 en donde,

R1 y R2 son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, siempre que R1 y R2 no sean átomos de hidrógeno; y

10 R3 y R4 son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo de hidratos de carbono saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, en un método de inhibición de la actividad de melanogénesis, en donde el producto es un producto cosmético acuoso que incluye un disolvente orgánico soluble en agua.

- 15 2. El uso según la reivindicación 1, en donde R1 y R2 son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, siempre que R1 y R2 no sean átomos de hidrógeno; y R3 y R4 son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo de hidratos de carbono saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, en un método de inhibición de la actividad de melanogénesis.
3. El uso según la reivindicación 2, en donde R1 y R2 son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, siempre que R1 y R2 no sean átomos de hidrógeno; y ambos R3 y R4 son grupos propilo en un método de inhibición de la actividad de melanogénesis.
- 20 4. Un producto cosmético para la piel que comprende un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el producto es un producto cosmético acuoso que incluye un disolvente orgánico soluble en agua, en el que la cantidad de dicho producto es de 0,001 a 10% en masa en base al peso total del producto cosmético para la piel.
5. Un producto cosmético para la piel según la reivindicación 4, en donde la cantidad de compuesto bifenol acilado es de 0,01 a 5% en masa en base al peso total del producto cosmético para la piel.
- 25 6. Un producto cosmético para la piel según la reivindicación 4, en donde la cantidad de compuesto bifenol acilado es de 0,01 a 8% en masa, y la cantidad de disolvente orgánico soluble en agua es de 1 a 40% en masa, en base al peso total del producto cosmético acuoso.
- 30 7. Un producto cosmético para la piel según la reivindicación 4, en donde el disolvente orgánico soluble en agua es uno o más alcoholes de cadena corta seleccionados a partir de etanol, propanol, isopropanol y butanol y/o uno o más alcoholes polihídricos seleccionados a partir de etilén glicol, dietilén glicol, trietilén glicol, propilén glicol, dipropilén glicol, polipropileno glicol, glicerol, diglicerol, poliglicerol, isopreno glicol y 1, 3-butileno.
8. Un producto cosmético para la piel según la reivindicación 4, en donde un valor IOB (equilibrio inorgánico-orgánico) del disolvente orgánico soluble en agua está en el intervalo de 1 a 7.
- 35 9. El uso de un compuesto de bifenol acilado representado por la siguiente fórmula general (1):



en donde,

R1 y R2 son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, siempre que R1 y R2 no sean átomos de hidrógeno; y

5 R3 y R4 son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo de hidratos de carbono saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, para la fabricación de una composición cosmética para la inhibición de la actividad de melanogénesis,

en donde el producto cosmético es una composición cosmética acuosa que incluye un disolvente orgánico soluble en agua.

10

Fig. 1

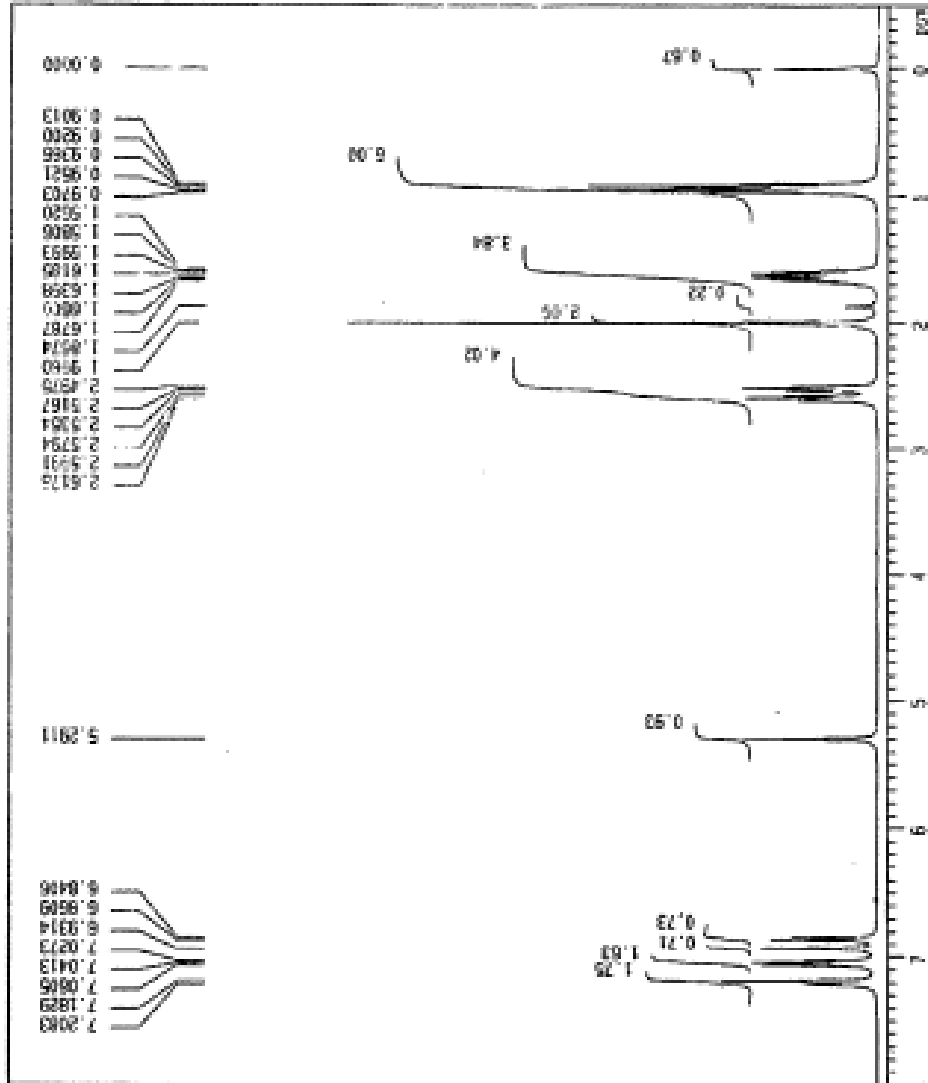


Fig.2

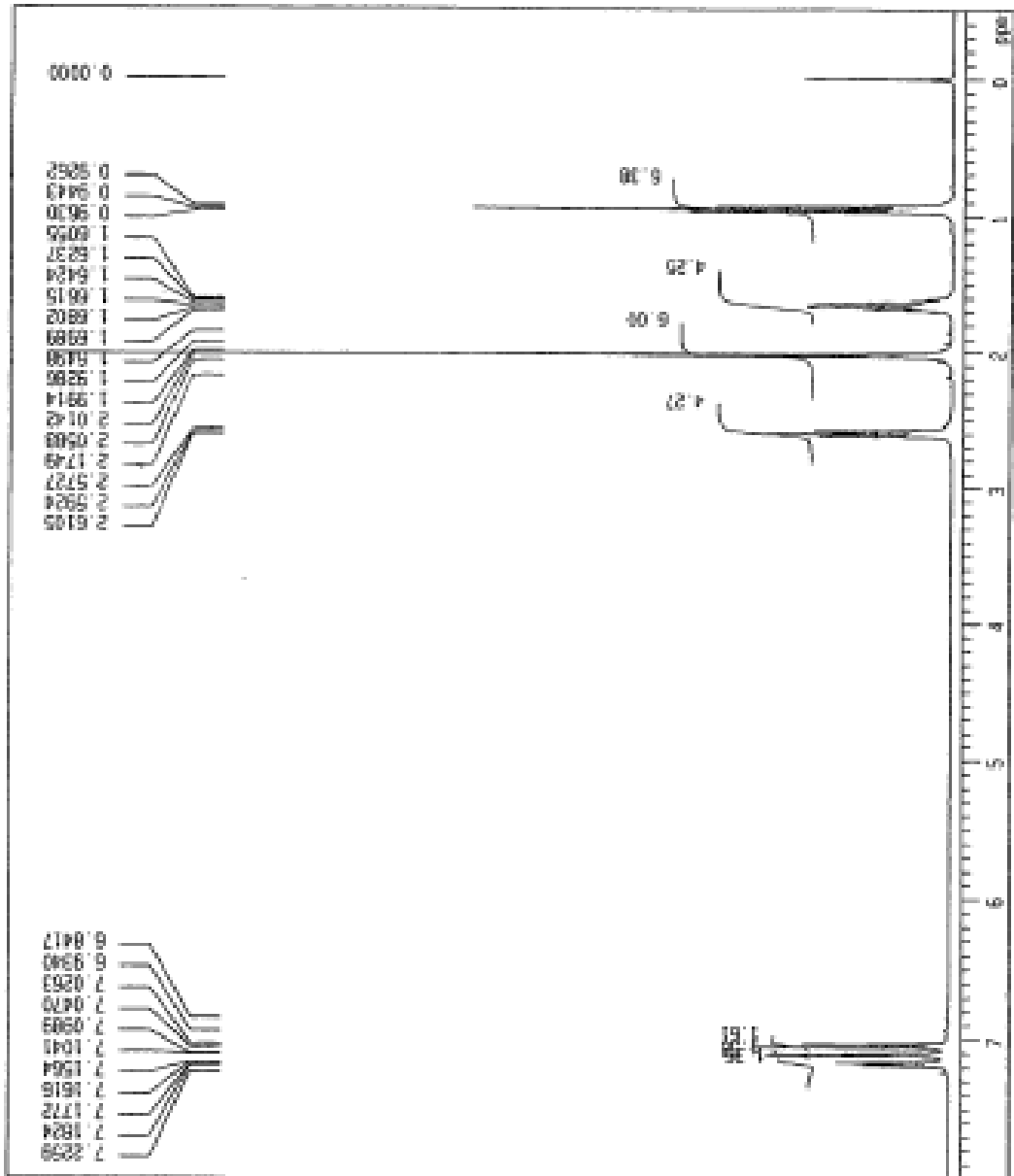


Fig.3

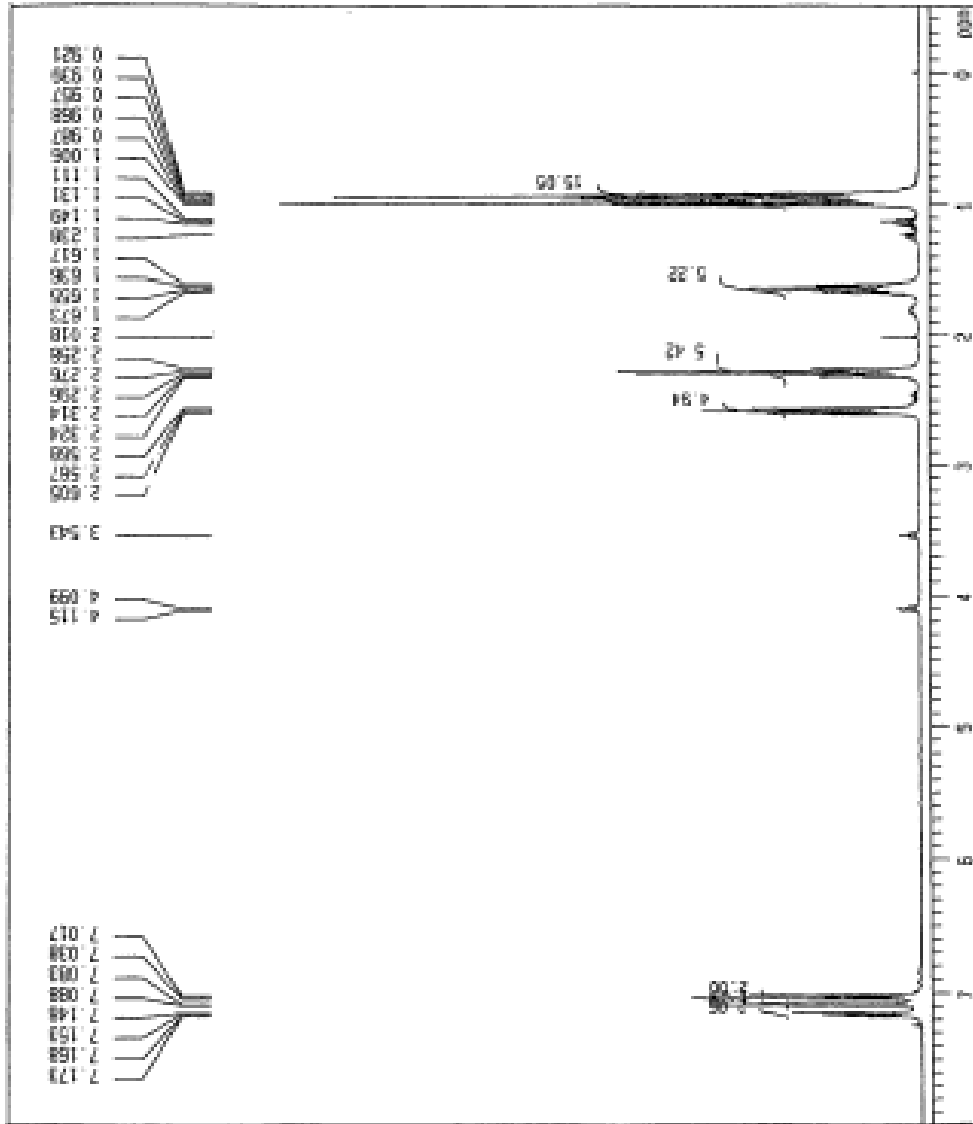


Fig.4

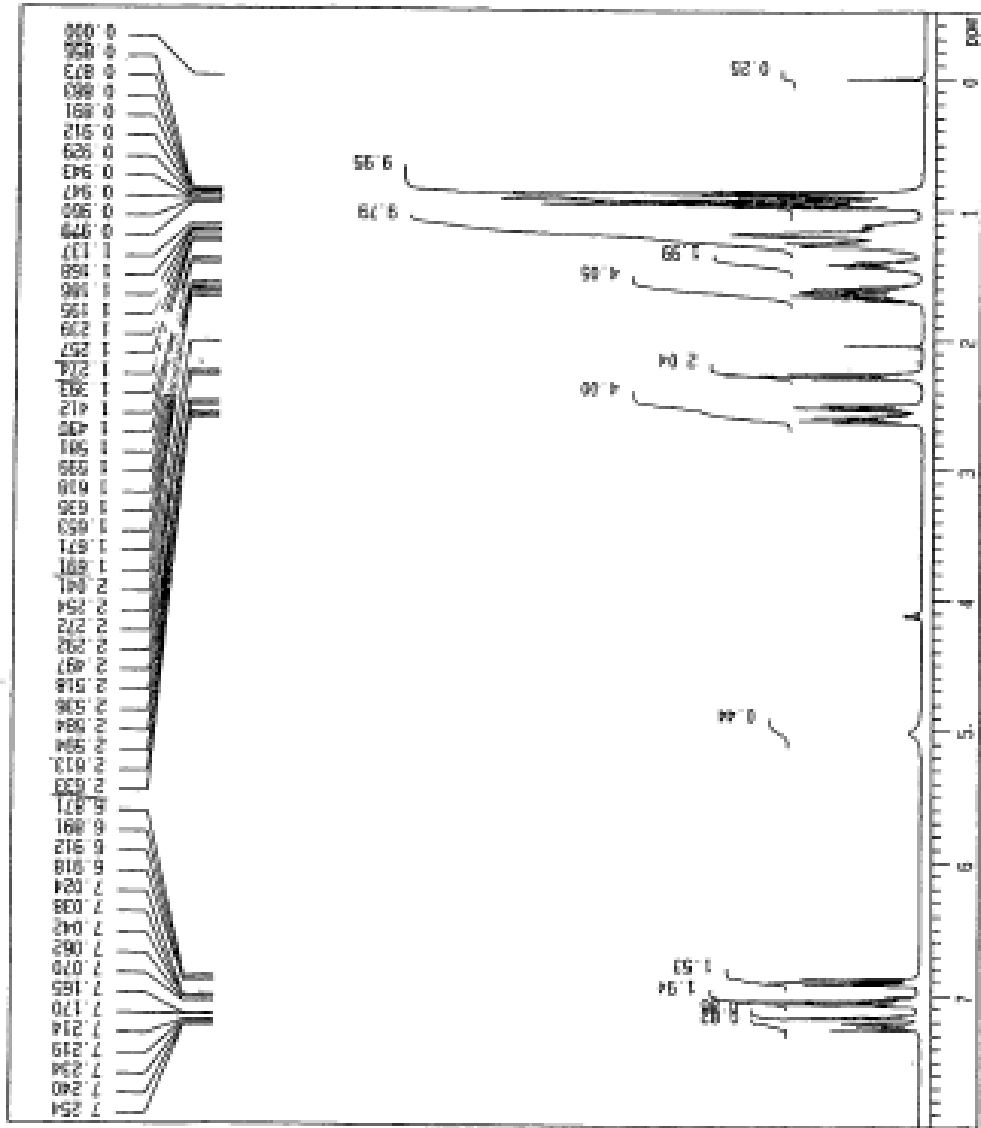


Fig.5

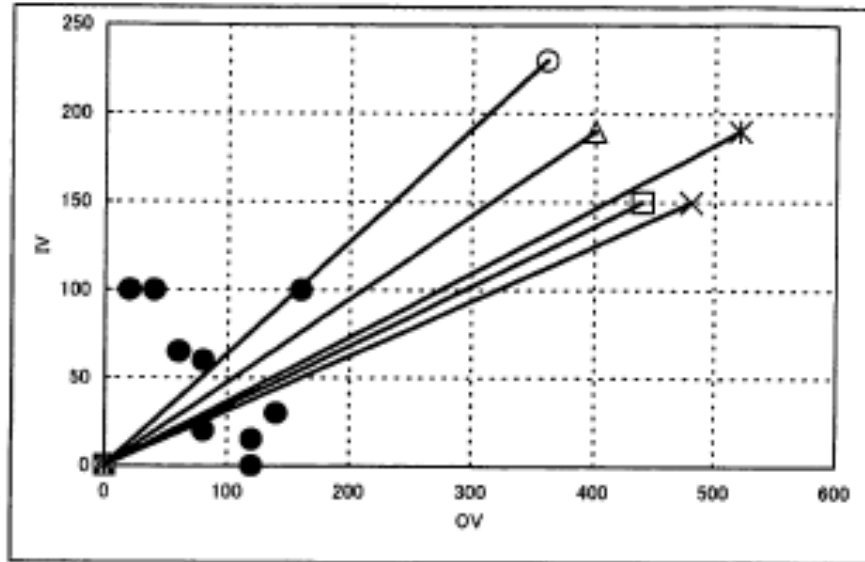


Fig.6

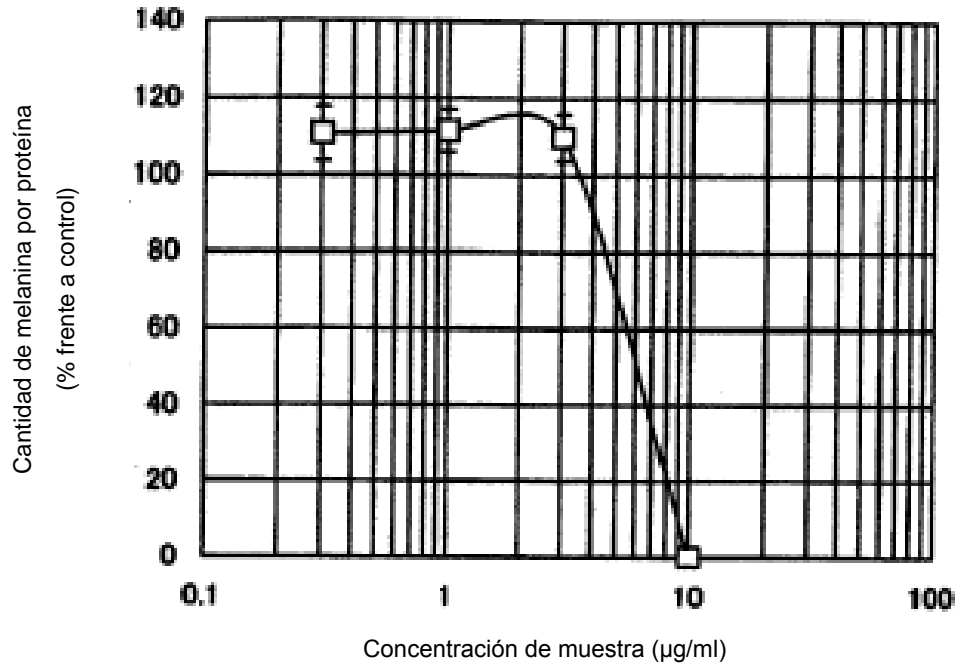


Fig.7

