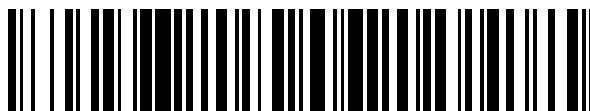


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 852**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2004** **E 07016471 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015** **EP 1872772**

54 Título: **Empleo de la biotina o un derivado de la biotina para el aclaramiento de la piel y/o para el alisado de irregularidades coloreadas de la piel**

30 Prioridad:

26.08.2003 EP 03018730

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

09.10.2015

73 Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)

HET OVERLOON 1

6411 TE HEERLEN, NL

72 Inventor/es:

JERMANN, ROLAND y

LUTHER, HELMUT

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 547 852 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

Empleo de la biotina o un derivado de la biotina para el aclaramiento de la piel y/o para el alisado de irregularidades coloreadas de la piel

5 La presente invención se refiere al empleo cosmético, no terapéutico, de la biotina o un derivado de la biotina solo, pero preferentemente juntamente con la vitamina C o un derivado de la vitamina C, para el alisado de irregularidades coloreadas de la piel y/o para el aclaramiento del color natural de la piel.

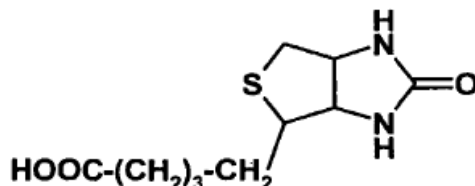
10 Las manchas de la piel por vejez son manchas oscuras sobre la piel, que aparecen con el envejecimiento de la piel. Dichas manchas son una consecuencia de los distintos procesos de envejecimiento, los cuales se aceleran mediante la irradiación de la luz. La piel aparece por ello coloreada inhomogéneamente.

15 El bronceado de la piel es una función de protección natural de la piel, la cual se manifiesta en los diferentes grupos étnicos de manera muy diferente. En muchos círculos culturales un color claro de la piel resulta atractivo, de forma que existe la necesidad de un aclaramiento del color natural de la piel.

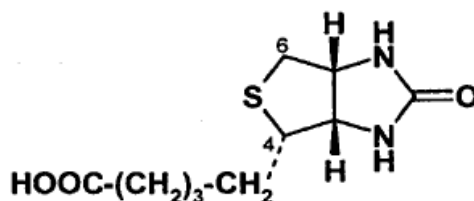
20 Son ya conocidos determinados agentes para el aclaramiento de la piel, como p. ej. La hidroquinona, el ácido cójico, la arbutina, la vitamina C, así como diversos extractos vegetales. Un inconveniente de muchos de los agentes citados consiste en que, junto con un aclaramiento de la piel o una eliminación de las manchas de vejez pueden aparecer efectos secundarios como p. ej. irritaciones cutáneas. Los extractos vegetales que son menos irritantes para la piel, muestran la mayoría de las veces un efecto de aclaramiento, insuficiente.

25 Existe la necesidad de otros agentes, en particular de agentes cosméticos que sean compatibles con la piel y que sean efectivos para el aclaramiento de la piel y para el alisamiento de irregularidades coloreadas de la piel. Dichos agentes deben tener por lo menos una efectividad igualmente buena, de preferencia mejor, que los agentes conocidos para el aclaramiento de la piel.

30 La biotina es una sustancia activa ya conocida, la cual está presente en numerosas formulaciones cosméticas y medicamentos. Se trata del compuesto:



35 la cual puede encontrarse en ocho diferentes formas estereoisómeras. En particular se entiende como biotina, la D-(+)-biotina, a saber, el compuesto ácido (3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidrotieno(3,4-d)-imidazol-4-valeriano, de fórmula:

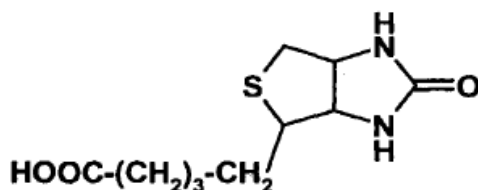


40 Una acción de la biotina para el aclaramiento de la piel no se conoce hasta el presente.

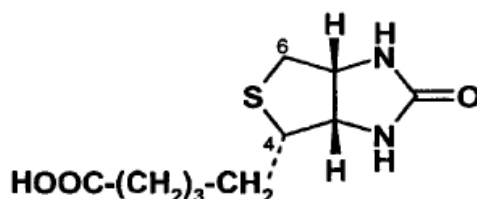
Según la invención, se ha descubierto sorprendentemente, que la biotina tiene un efecto de aclaramiento de la piel y pueden ser utilizadas para el alisamiento de irregularidades coloreadas de la piel así como el aclaramiento del color natural de la piel.

45 A consecuencia de ello, la invención proporciona, el empleo de la biotina para la obtención de un agente para el aclaramiento del color natural de la piel y para el alisamiento de las irregularidades coloreadas de la piel.

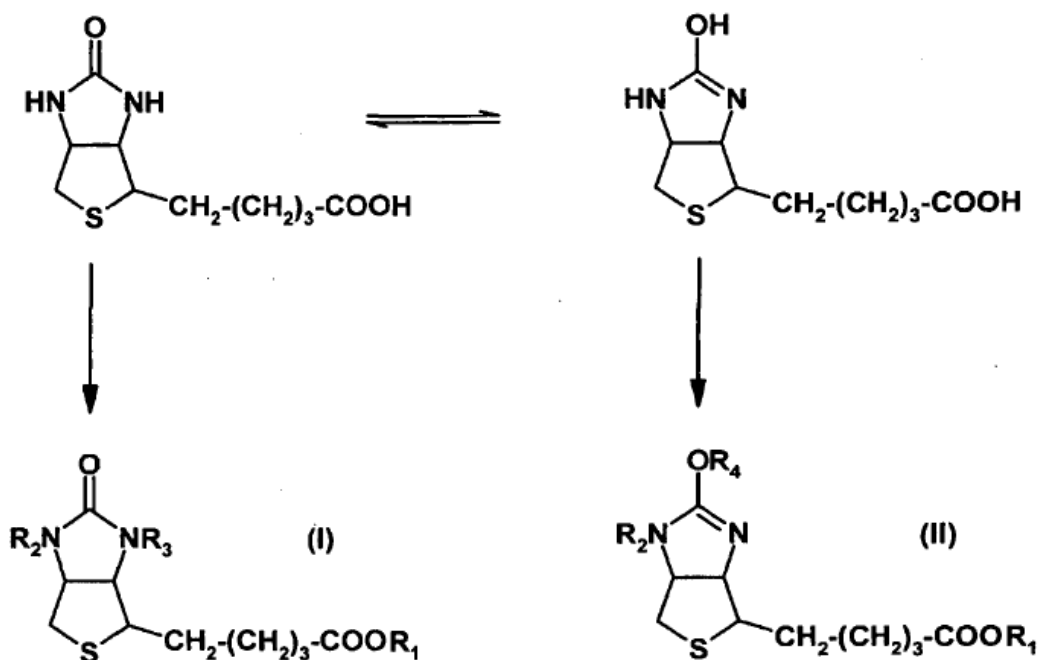
La denominación de "biotina" corresponde según la invención, a los ocho estereoisómeros de fórmula



bien sea en una forma estereoquímicamente pura o como una mezcla cualquiera de dos o varios estereoisómeros. Es particularmente preferida según la invención, la biotina D-(+), de fórmula



Los derivados de la biotina son ya conocidos por el experto. Entre los mismos se entienden ésteres de la biotina según la invención, de fórmula I y II que se derivan de la biotina como sigue:



R_1 = H, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, ciclo-alquilo de 5 a 7 átomos de carbono, arilo

R_2 y R_3 = independientemente entre sí, H, alcoxi-carbonilo de 1 a 5 átomos de carbono

R_4 = H, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alcoxi-carbonilo de 1 a 5 átomos de carbono.

Un radical alquilo de 1 a 20 átomos de carbono es de preferencia, un radical alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, con más preferencia un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, como p. ej. un grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, terc-butilo o iso-butilo.

Un radical cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono es de preferencia un grupo ciclohexilo.

Un radical arilo es de preferencia un radical arilo de 5 a 10 átomos de carbono, de preferencia un grupo fenilo.

Un radical alcoxicarbonilo de 1 a 5 átomos de carbono es de preferencia un radical alcoxicarbonilo de 1 a 3 átomos de carbono.

De preferencia, el radical R es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

De preferencia, por lo menos uno de los radicales R₂ o R₃ es un átomo de hidrógeno, con más preferencia los dos radicales R₂ y R₃ son átomos de hidrógeno. El radical R₄ es de preferencia un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, con más preferencia, un átomo de hidrógeno.

Es particularmente preferido que todos los radicales R₂, R₃ y R₄ sean átomos de hidrógeno, y el radical R₁ sea un radical de 1 a 6 átomos de carbono, como se ha definido anteriormente.

Entre los derivados de la biotina están también comprendidos según la invención, todas las formas estereoisómeras y todas las sales, bien sea aisladamente o bien sea en cualquier mezcla.

Según la invención, pueden utilizarse individualmente la biotina y los derivados de la misma, si bien es también posible utilizar una mezcla de biotina y uno o varios de sus derivados, por ejemplo la biotina en mezcla con uno o varios ésteres de biotina como se ha definido anteriormente. Igualmente pueden emplearse diferentes derivados de la biotina en mezcla entre sí.

La obtención de derivados de la biotina es ya conocida por el experto, y para ello pueden emplearse los habituales métodos estándar de la Química Orgánica, p. ej. la esterificación de la biotina con el alcohol deseado como el metanol o el etanol con separación de agua.

La biotina y los derivados de la biotina pueden emplearse igualmente en forma de sales. Las sales apropiadas de la biotina no están particularmente limitadas, pudiendo citarse las sales con metales alcalinos, alcalinotérreos y otros metales apropiados pero también con amonio y bases orgánicas, en particular sales de sodio, potasio, calcio y magnesio. Debido a los átomos de nitrógeno la biotina y en particular también los derivados de la biotina pueden estar también en forma de una sal de adición ácida por reacción con un ácido apropiado, como un ácido inorgánico u orgánico, en particular un ácido mineral, p. ej., con HCl. La sal del ácido clorhídrico es particularmente preferida. La obtención de las sales tiene lugar también de manera conocida p. ej. mediante reacción de la biotina o del derivado de la misma con la base correspondiente (p. ej. NaOH o KOH) o el ácido correspondiente (p. ej., HCl).

Cuando en el marco de esta descripción se habla de un "agente", sin que este tenga una exacta especificación, se trata en este caso, de un agente cosmético. Para determinar los límites entre agentes cosméticos y medicamentos nos referimos p. ej. a Römpp, Chemielexicon, 10ª edición y la bibliografía citada en el mismo. Según la invención, se prefiere emplear la biotina para la obtención de un agente cosmético, formulando la biotina juntamente con aditivos cosméticamente compatibles. En tanto en el marco de esta solicitud no se diga otra cosa, los citados aditivos son llamados aditivos cosméticamente compatibles.

Según la invención, se trata de preferencia de agentes en los cuales se formula la biotina, de agentes tópicos como p. ej. emulsiones de líquidos o sólidos aceite-en-agua, emulsiones de agua-en-aceite, emulsiones múltiples, microemulsiones, emulsiones PIT, emulsiones de Bickering, hidrogeles, geles alcohólicos, lipogeles soluciones de una o varias fases, espumas, pomadas, emplastos, suspensiones, polvos, cremas, limpiadores, jabones y otros agentes habituales, los cuales pueden también administrarse p. ej. mediante barritas, máscaras o como sprays.

Los agentes tópicos comprenden uno o varios soportes cosméticamente compatibles o respectivamente farmacéuticamente compatibles, y/o aditivos o respectivamente sustancias auxiliares, como se emplean habitualmente en los preparados de esta clase. Aquí pueden citarse, por ejemplo, grasas, aceites, ceras, siliconas, emulsionantes, alcoholes, polioles, espesantes, sustancias humectantes y/o para mantener la humedad, tensioactivos, plastificantes, antiespumantes, polímeros aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros, agentes alcalinizantes o acidificantes, endurecedores, adsorbentes, agentes protectores contra la luz, electrolitos, agentes secuestrantes, agua, disolventes orgánicos, conservantes, bactericidas, antioxidantes, vitaminas, agentes odoríferos, aromas, edulcorantes, colorantes y pigmentos.

Las formulaciones tópicas según la invención contienen de preferencia una o varias sustancias grasas habituales p. ej. aceites vegetales, aceites líquidos de parafina, aceites de isoparafina, hidrocarburos sintéticos, di-n-alkilésteres, ácidos grasos, alcoholes grasos, aceites de ésteres, ésteres alquílicos de ácidos hidroxicarboxílicos, ésteres de ácidos dicarboxílicos, ésteres de dioles, ésteres simétricos, asimétricos o cíclicos o ésteres de ácidos carboxílicos con alcoholes grasos, mono, di y triésteres de ácidos grasos con glicerina, ceras y compuestos de silicona.

Las sustancias grasas están presentes por regla general en una cantidad del 0,1 al 50 % en peso, de preferencia, del 0,1 al 20 % en peso, en particular, del 0,1 al 15 % en peso en el agente tópico (siempre referido al total del agente).

Los agentes tópicos pueden contener una o varias sustancias tensioactivas como emulsionantes o agentes dispersantes. Son conocidos, ejemplos adecuados de dichos emulsionantes o respectivamente, agentes dispersantes.

Los emulsionantes pueden estar presentes en los agentes tópicos, por ejemplo en una proporción del 0,1 al 25 % en peso, con más preferencia, del 0,5 al 15% en peso, referidos al total del agente.

5 Los agentes tópicos pueden contener también, agentes protectores de la luz habituales, por ejemplo filtros UV-A y/o filtros UV-B habituales. Una composición de filtros UV-A y UV-B habituales que pueden también emplearse en los agentes según la invención, se encuentran por ejemplo en la patente EP-A 1 081 140. Según la invención pueden naturalmente emplearse también los nuevos filtros de protección solar dados a conocer por primera vez en este documento, en los agentes según la invención.

10 Filtros de protección contra la luz orgánicos, minerales o minerales modificados, se dan a conocer en la patente WO 01/64177, los cuales se toman también en la presente como referencia.

15 Si se desea, los agentes según la invención pueden contener también, hidrolizados de proteína o derivados de los mismos, así como mono, oligo o polisacáridos adecuados, o sus derivados, como p. ej. se dan a conocer en la patente WO 01/64177. Otras sustancias auxiliares y aditivos adecuados como vitaminas, provitaminas y precursores de vitaminas, alantopina, bisabolol, antioxidantes, ceramidas y pseudoceramidas, triterpenos, catequinas monómeras, espesantes, glicósidos vegetales, agentes estructurantes, dimetilisorburo, disolventes, sustancias auxiliares para el hinchamiento y penetración, esencias de perfumes, pigmentos y colorantes para la coloración del agente, sustancias para el ajuste del valor del pH, formadores de complejos, agentes de enturbiamiento, agentes de brillo perlífero, fermentos, formadores de film, estabilizantes de emulsiones, polímeros espesantes o adhesivos, en particular polímeros catiónicos, aniónicos así como no-iónicos, se dan también a conocer en la patente WO 01/64177, los cuales se toman en la presente, como referencia.

25 Los agentes se formulan de preferencia de manera que sean apropiadas para la administración tópica. La administración tópica tiene lugar de preferencia por lo menos una vez al día, p. ej. dos o tres veces por día. La duración del tratamiento es por regla general por los menos de dos días hasta alcanzar el efecto deseado. La duración del tratamiento puede también comportar varias semanas o meses.

30 La cantidad del agente a aplicar se ajusta según la concentración de la sustancia activa en el agente, así como al efecto cosmético deseado. Una cantidad adecuada para la aplicación depende de la naturaleza de la piel, de la persona que ha de ser tratada, así como de la gravedad y naturaleza de la coloración de la piel a tratar, y de otros factores los cuales son conocidos por el experto cosmético que aplica el tratamiento. Por ejemplo, la aplicación puede efectuarse de manera que se aplica una crema sobre la piel. Una crema se aplica habitualmente en una cantidad de 2 mg de crema/cm² de piel. La cantidad aplicada no es sin embargo crítica y en caso de no obtener ningún resultado positivo en el tratamiento con una determinada cantidad de sustancia activa aplicada, la cantidad aplicada se puede aumentar sin problemas, por ejemplo, empleando formulaciones tópicas de concentración más alta.

40 Según la invención, la sustancia activa como tal puede formularse también en forma encapsulada, por ejemplo en forma liposómica. Los liposomas se preparan ventajosamente con lecitinas sin o con adición de esteroides o fitoesteroides. La encapsulación de la sustancia activa puede efectuarse sola o juntamente con otras sustancias activas.

45 La biotina está presente en el agente según la invención en una cantidad del 0,0001 % en peso hasta aproximadamente el 50 % en peso referido al peso total del agente. Con mayor preferencia la biotina está presente en una cantidad del 0,01 % en peso hasta aproximadamente el 20 % en peso, todavía con más preferencia en una cantidad del 0,01 % en peso hasta aproximadamente el 1 % en peso, en particular en una cantidad de aproximadamente un 0,1 % en peso, referido al peso total del agente.

50 Para el tipo y preparación de composiciones tópicas así como para información sobre ejemplos de aditivos puede recurrirse a la bibliografía correspondiente, p. ej. en NOWAK G.A., "Die kosmetischen Präparate" ("Los preparados cosméticos"), - Tomo 2, Los preparados cosméticos -, formulaciones, materias primas, bases científicas (Editorial para la Industria Química H. Ziolkowsky KG, Augsburg).

55 También es posible formular la biotina como un agente oral, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, cápsulas, las cuales p. ej. contienen un granulado o pequeñas bolitas, como formulaciones orales líquidas o como aditivo para productos alimenticios, como es sabido en principio por el experto. Procedimientos y aditivos apropiados, con los cuales pueden prepararse composiciones para administración oral, se dan a conocer p. ej. en la obra estándar "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" ("La Ciencia y Práctica de la Farmacia"), Lippincott, Williams y Wilking (editor) 2000, la cual se toma en la presente como referencia.

65 Como aditivos habituales para composiciones orales, en particular para comprimidos, pueden emplearse los excipientes habituales, como p. ej. la celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato disódico o fosfato dipotásico, fosfato de sodio o fosfato de potasio, glicina, agentes de disgregación como el almidón o el ácido alginico, agentes aglomerantes como la polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica, lubricante como el estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio o talco para el prensado de comprimidos. Si los agentes se envasan en

cápsulas de gelatina, se emplean productos auxiliares habituales para la preparación del granulado, lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicol de alto peso molecular. Otras sustancias auxiliares y aditivos así como sustancias auxiliares y aditivos para otras formulaciones orales, en particular también para la formulación como aditivos para los productos alimenticios, son ya conocidos por el experto y pueden encontrarse en la bibliografía especializada, p. ej. "Grundzüge der Lebensmitteltechnik" ("Rasgos fundamentales de la técnica de productos alimenticios"), Horst-Dieter Tschuschner (editor) 2., edición revisada de Hamburg: Behr's 1996.

En el caso de un agente oral, el contenido en materia activa (es decir, biotina, o respectivamente derivado de biotina) en el agente es habitualmente del 1 % al 90 %, de preferencia, del 10 % al 80 %, p. ej. de un 50 % o más. La administración se efectúa de manera que se consiga el efecto deseado, y depende del estado del paciente, el tipo y la gravedad de la coloración de la piel que hay que tratar, etc., los cuales pueden determinarse fácilmente por el especialista. Una dosificación diaria habitual está en un margen de 0,1 µg/día a 50 mg/día, p. ej. 20 µg/día a 2 mg/día.

Según la invención, se descubrió además inesperadamente, que la biotina, a la vez que tiene su propio efecto de aclaramiento sobre la piel, muestra un inesperado alto efecto de aclaramiento de la piel cuando se administra juntamente con la vitamina C o un derivado de la vitamina C.

Los derivados de la vitamina C son ya conocidos, y entre los mismos están comprendidos según la invención todos los compuestos que in vivo o in vitro liberan vitamina C, así como solvatos, hidratos y sales de la misma. Como ejemplos de derivados de la vitamina C pueden citarse los glucósidos del ácido ascórbico y fosfatos del ácido ascórbico y en particular el ascorbilfosfato de magnesio, ascorbilfosfato de sodio, ascorbilfosfato de calcio, ascorbilfosfato de potasio y mezclas de sales como p. ej. ascorbilfosfato de sodio y magnesio o ascorbilfosfato de sodio y calcio. En particular, los fosfatos están presentes a menudo como hidratos, en los cuales la forma dihidrato es la más habitual. Es particularmente preferido según la invención, el empleo de la biotina juntamente con el ascorbilfosfato de sodio, y con mayor preferencia en forma de dihidrato como se encuentra por ejemplo, con la denominación de STAY-C50, en la Firma Roche Vitamins AG.

Se sabía hace tiempo que la vitamina C poseía una actividad de aclaramiento sobre la piel, pero no se sabía que una combinación de biotina y vitamina C o respectivamente un derivado de la vitamina C, poseyera una actividad de aclaramiento sobre la piel mucho más acentuada que la actividad de aclaramiento de la vitamina C, sola.

Según la invención, la vitamina C o respectivamente el derivado de la misma puede incorporarse a la misma formulación en la cual está presente la biotina. La vitamina C o respectivamente el derivado de la misma, se emplea en una cantidad de 0,001 % en peso hasta aproximadamente el 50 % en peso referido al peso total del agente cuando se incorpora a un agente tópico. Con más preferencia, la vitamina C o respectivamente el derivado de la misma se encuentra en un agente tópico en una cantidad del 0,01 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso, todavía con mayor preferencia en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 15 % en peso, p. ej. 1 a aproximadamente 5 % en peso, como aproximadamente 3 % en peso, referido al peso total del agente. Con respecto a la cantidad de vitamina C o respectivamente el derivado de la misma en un agente oral, nos referimos a las versiones existentes para la biotina, las cuales sirven igualmente para la cantidad y dosificación de la vitamina C o respectivamente el derivado de la misma.

Según la invención, con la expresión "agente" se entiende también una versión en la cual el agente está compuesto de dos partes separadas, en donde una parte contiene la sustancia activa biotina y la otra parte contiene la vitamina C o el derivado de la misma. En ambas partes separadas del agente se puede tratar cada vez de un agente aplicable tópicamente, o puede tratarse cada vez de un agente administrable oralmente, aunque también es posible que una parte separada del agente sea aplicable tópicamente y la otra parte del agente sea administrable oralmente, de manera que en la composición según la invención p. ej. una parte separada de la sustancia activa contenga la biotina y se administre tópicamente, mientras que la otra parte separada contenga la sustancia activa vitamina C o un derivado de la misma y sea administrable oralmente, o en donde la parte separada de la composición contenga la sustancia activa biotina para administración oral, y la parte separada de la composición, contenga la sustancia activa vitamina C o respectivamente el derivado de la misma, para administración tópica.

Para la preparación de las sustancias contenidas, los contenidos de sustancia activa y las dosificaciones de las partes separadas del agente, nos referimos a las versiones existentes para las formulaciones tópicas y orales con biotina, las cuales sirven también correspondientemente para las versiones según la invención, en las cuales el agente está presente en dos partes separadas, las cuales contienen en cada caso una sustancia activa. La cantidad de vitamina C o respectivamente el derivado de la misma, en la otra parte separada está en correspondencia con la versión en la cual el agente no está presente en forma de dos partes separadas sino que ambas sustancias activas están presentes mezcladas, de manera que pueden ser referidas a las versiones existentes.

Siempre que el agente contenga tanto biotina como vitamina C o un derivado de la misma, la relación en peso de la vitamina C respecto a la biotina es de preferencia, de 500:1 a 1:500, con más preferencia, de 100:1 a 1:100 y en particular de 30:1 a 1:30. Se prefiere además, que la cantidad de vitamina C o respectivamente el derivado de la

misma en el agente sea mayor que la cantidad de biotina. Los datos precedentes sirven tanto para las versiones en las cuales la biotina y la vitamina C o respectivamente un derivado de la misma, están presentes mezclados entre sí, como también para las versiones en las cuales el agente se compone de dos partes separadas, en donde una parte de la sustancia activa contiene la biotina y la otra parte de la sustancia activa contiene la vitamina C o respectivamente un derivado de la misma.

En tanto las sustancias activas aquí citadas puedan existir como hidratos o solvatos, también estos hidratos o solvatos están comprendidos en la presente invención.

- 10 Se prefiere según la invención una composición que contenga ambas sustancias activas mezcladas, con particular preferencia, un agente para ser administrado tópicamente.

Los siguientes ejemplos aclaran la invención:

15 1. Ejemplo de formulación

Se prepara una crema del tipo y forma ya conocidos, a partir de los siguientes componentes:

	Substancias contenidas	Denominación de la INCI	% p/p
A)	Brij 721	Steareth 21	4,00
	Brij 72	Steareth 2	2,00
	Lanette O	Cetearil alcohol	2,00
	Miristato de glicerilo	Miristato de glicerilo	3,00
	Acido oleico	Acido oleico	6,00
	Tegosoft M	Miristato de isopropilo	3,00
	Estol 1517	Palmitato de isopropilo	3,00
	Transcutol CG	Etoxidiglicol	5,00
	Phenonip	Fenoxietanol & metilparaben & etilparaben & propilparaben & butilparaben	0,80
	Dow Corning 200,350 cs	Dimeticona	0,50
	BHT	Hidroxitolueno butilado	0,05
B)	Agua desionizada	Agua	hasta 100
	Propilenglicol	Propilenglicol	5,00
	Edeta BD	EDTA disódico	0,10
	Keltrol T	Goma xantano	0,20
	Carbopol ETD 2001	Carbómero	0,30
C)	TEA 99%	Trietanolamina	c.s. pH 7
	Biotina	Biotina	0,10
	Agua desionizada	Agua	10,00
D)	Agua desionizada	Agua	6,00
	STAY-C 50	Ascorbilfosfato de sodio	3,00

- 20 Se calentaron las partes A) y B) separadamente entre sí, agitando a 75 °C en cada caso. En cuanto las partes A) y B) fueron homogéneas, se añadió la parte A) a la parte B) sin dejar de agitar. Se homogeneizó a 11000 rpm durante 30 segundos. La parte C) se mezcló a 65 °C precalentada y se añadió a la mezcla homogeneizada de A) y B). La mezcla de A), B) y C) se enfrió a 40 °C, y se añadió la parte D). Se enfrió agitando, a temperatura ambiente (25 °C).

- 25 La crema obtenida mostró un valor del pH de 7,0 y una viscosidad (Brookfield RVT, 25 °C, huso 5, 10 rpm) de aproximadamente 20.000 cP.

Se preparó un placebo del correspondiente tipo y manera de una crema según la invención, en la cual no estaban presentes ni el ascorbilfosfato de sodio ni la biotina, así como una crema con exclusivamente 0,1 % de biotina y una crema con exclusivamente 3 % de ascorbilfosfato de sodio.

2. Ejemplo de ensayo

- 35 Se efectuó un ensayo con 39 probandos femeninos distribuidos en tres grupos de 13 personas cada uno. A los probandos se les aplicó durante tres meses dos veces al día cada uno una formulación de ensayo, un primer grupo en la parte izquierda de la cara, y un segundo grupo en la mitad derecha de la cara, así como en el dorso de la mano izquierda y de la derecha. Las formulaciones de ensayo fueron codificadas y correspondían a una formulación

placebo y a una formulación con la sustancia de ensayo deseada. Se ensayaron en los tres grupos las cremas preparadas existentes con el 3% de ascorbilfosfato de sodio (STAY-C 50), 0,1 % de biotina y con una mezcla del 3% de ascorbilfosfato de sodio y 0,1% de biotina.

- 5 Para la medición del aclaramiento de las manchas de vejez se empleó un cromómetro CR-300. A los valores obtenidos se les dio un valor de ITA°. Los grados ITA (ITA°) representan el grado de pigmentación de la piel o respectivamente de las manchas de vejez. Los siguientes valores determinados repetidamente, corresponden a las diferencias de los valores de ITA° respecto al valor base antes del principio del estudio. Cuanto más alto es el valor, tanto más intenso es el aclaramiento de la piel. Se determinó el valor ITA° después de 29, 57 y 85 días, es decir,
- 10 después de aproximadamente un mes, después de aproximadamente 2 meses, y después de aproximadamente tres meses. Los resultados están resumidos en la siguiente tabla:

Producto	ITA°			Valores p –ITA°		
	Día 29	Día 57	Día 85	Día 29	Día 57	Día 85
Placebo	1,53	7,67	9,29	0,381	0,953	0,857
3% de NAP	4,46	7,53	8,80			
Placebo	2,75	5,93	8,07	0,156	0,480	0,217
0,1 % de biotina	5,57	7,55	11,16			
Placebo	3,32	6,89	9,70	0,055	0,006	0,045
3% de NAP + 0,1% de biotina	7,16	11,65	13,42			

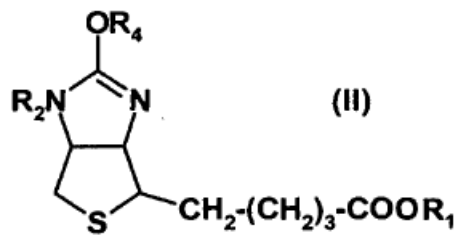
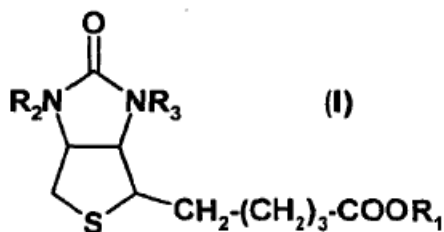
- 15 El estudio se efectuó durante los meses de invierno, y durante este tiempo la piel se aclaró de manera natural. Por este motivo debe aclararse que también las formulaciones placebo muestran un ligero aclaramiento de la piel. Sin embargo, el efecto de aclaramiento de la piel para las formulaciones de placebo, es solamente muy pequeño.

- 20 Sorprendentemente, la biotina muestra ya a una concentración del 0,1% un efecto de aclaramiento de la piel, el cual después de uno y tres meses es mayor, y después de dos meses es aproximadamente tan alto como el de la conocida composición para aclaramiento de la piel, de vitamina C. Particularmente sorprendente es la muy alta efectividad de aclaramiento de la piel conseguida con el 3 % de ascorbilfosfato de sodio y el 0,1 % de biotina.

Los resultados del estudio están representados en las figuras 1 a 3.

REIVINDICACIONES

1. Empleo cosmético, no terapéutico, de la biotina, de un derivado de biotina o de una sal de la misma para el aclaramiento de la piel y/o para el alisamiento de irregularidades coloreadas de la piel, en donde el derivado de biotina es un compuesto de fórmula I o de fórmula II:



en donde

- 10 R_1 = H, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, arilo
 R_2 y R_3 = independientemente entre sí, H, alcoxicarbonilo de 1 a 5 átomos de carbono, y
 R_4 = H, alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 1 a 5 átomos de carbono.
- 15 2. Empleo según la reivindicación 1, en donde se trata de un empleo tópico.
3. Empleo según la reivindicación 1 o 2, en donde la sal de biotina es una sal de metal alcalino, sal de metal alcalinotérreo o una sal de amonio o es un clorhidrato de la biotina o del derivado de biotina.
- 20 4. Empleo según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la biotina, el derivado de la biotina o la sal de la misma es componente de un agente y está presente en la misma en una concentración del 0,001 al 50 % en peso, referido al peso del agente.
- 25 5. Empleo según la reivindicación 4, en donde la biotina, el derivado de la biotina o la sal de la misma, se emplean en una concentración del 0,001 al 1 % en peso, referido al peso del agente.

Figura 1

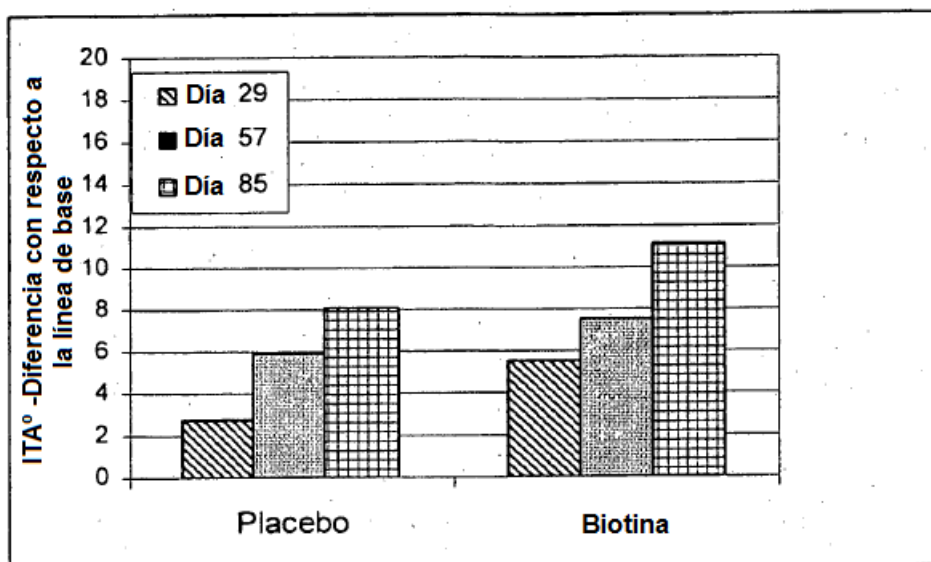


Figura 2

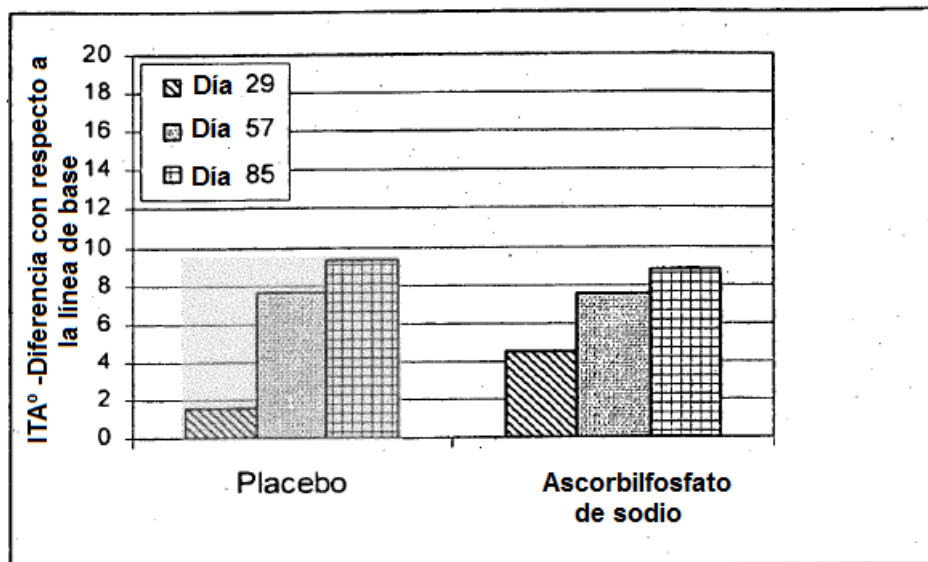


Figura 3

