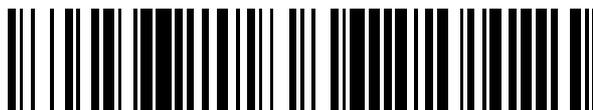


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 665**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/37** (2006.01)

**A61Q 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2013 PCT/JP2013/080832**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14077334**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2013 E 13855672 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2921161**

54 Título: **Inhibidor de la producción de melanina**

30 Prioridad:

**15.11.2012 JP 2012251422**

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

**07.05.2018**

73 Titular/es:

**SHISEIDO COMPANY LTD. (100.0%)  
5-5, Ginza 7-chome, Chuo-ku  
Tokyo 104-0061, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAMURA, MIO;  
HAZE, SHINICHIRO;  
ITO, AKIRA;  
FUJIWARA, RUMIKO y  
SHIBATA, TAKAKO**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 666 665 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Inhibidor de la producción de melanina

**Campo técnico**

5 La presente invención se relaciona con un inhibidor de la formación de melanina o agente blanqueador de la piel que se obtiene mediante la inclusión de cinamato de feniletilo como ingrediente activo de este.

10 **Antecedentes** La melanina es un pigmento marrón negruzco producido por melanocitos presentes en la epidermis, y es un compuesto de alto peso molecular insoluble formado por una reacción de condensación oxidativa por la acción de enzimas como tirosinasa utilizando el aminoácido, tirosina, como sustrato. Más específicamente, la melanina se clasifica en eumelanina, la cual exhibe color negro, y feomelanina, la cual exhibe color rojo. Después de ser producidas por los melanocitos, las melaninas se transfieren en la forma de gránulos que contienen melanina (melanosomas) a los queratinocitos epidérmicos presentes en la periferia de estas, y se excretan de la epidermis acompañando a su rotación. Sin embargo, como resultado de la producción excesiva de melanina por los melanocitos que han sido activados por dichos factores como la exposición a los rayos ultravioletas o estrés y su posterior deposición, la pigmentación, las manchas de edad, pecas o manchas cutáneas, y similares aparecen en la piel con posterioridad al bronceado, constituyendo un motivo de preocupación en términos de estética.

20 Anteriormente, además de la cisteína, el glutatión y la vitamina C, los productos derivados de microorganismos pertenecientes al género *Trichoderma* (Documento de patente 1), se ha informado que los hidrolizados de lactoferrina (Documento de patente 2), y los derivados de aminoácidos y derivados de péptidos de ácido fólico (Documento de patente 3) tienen una acción inhibitoria de la tirosinasa y pueden inhibir la formación de melanina, mientras que se ha informado que compuestos aromáticos específicos pueden utilizarse como inhibidores de la tirosinasa e inhibidores de la formación de melanina (Documentos de patente 4, 5 y 6)

Además, se ha informado que la alfa-irona, 4-(2,5,6,6-tetrametil-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona (Documento de patente 7),  $\gamma$ -irona, y los precursores de la  $\alpha$ -irona en la forma de iriflorental e iribaridal (Documento de patente 8) tienen efectos inhibitorios de la melanina.

25 Sin embargo, existen casos en que los inhibidores de la formación de melanina convencionalmente conocidos tienen problemas con la seguridad en la forma de hidroquinona, la cual ha llamado la atención recientemente como un agente blanqueador de la piel, o sus efectos pueden no ser adecuados en términos de uso práctico, lo que resulta en una necesidad continua de la búsqueda de un componente nuevo que tenga acción inhibitoria de formación de melanina.

30 Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

Documento de patente 1: N° de publicación de patente japonesa no examinada H2-14518

Documento de patente 2: N° de publicación de Patente japonesa no examinada H5-320068

Documento de patente 3: N° de publicación de patente japonesa no examinada H4-187618

35 Documento de patente 4: N° de publicación de patente japonesa no examinada 2000-302642

Documento de patente 5: N° de publicación de patente japonesa no examinada 2001-163719

Documento de patente 6: N° de publicación de patente japonesa no examinada 2001-240528

Documento de patente 7: N° de publicación de patente japonesa no examinada 2011-157286

Documento de patente 8: N° de publicación de patente japonesa no examinada H9-241154

40 **Divulgación de la invención**

Problemas que deben ser resueltos por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor de la formación de melanina nuevo que tiene una seguridad superior y acción significativa.

Medios para resolver los problemas

45 Como resultado de la realización de estudios exhaustivos para resolver los problemas anteriormente mencionados, el inventor de la presente invención descubrió que el cinamato de feniletilo tiene efectos inhibitorios superiores de la melanina sin demostrar citotoxicidad.

Por lo tanto, la presente solicitud incluye las invenciones indicadas a continuación.

[1] Una composición que comprende cinamato de feniletilo como un ingrediente activo de este, donde el cinamato de feniletilo se incorpora en entre un 0,0001% en peso y un 0,1% en peso sobre la base del peso total de la composición.

5 [2] Un procedimiento cosmético para inhibir la formación excesiva de melanina en la piel que comprende: aplicar cinamato de feniletilo a una persona que requiere la inhibición de formación excesiva de melanina en la piel.

[3] Un procedimiento cosmético para blanquear la piel que comprende: aplicar cinamato de feniletilo a una persona que requiere blanqueamiento cutáneo.

[4] Un uso cosmético de cinamato de feniletilo para inhibir la formación excesiva de melanina.

[5] Un uso cosmético de cinamato de feniletilo para blanquear la piel.

10 Efectos de la invención

De conformidad con la presente invención, la formación excesiva de melanina en la piel se puede inhibir significativamente.

15 Por lo tanto, el inhibidor de la formación de melanina de la presente invención se puede utilizar como un agente blanqueador de la piel que es efectivo para prevenir y/o mejorar la pigmentación, las manchas de edad, pecas, o manchas de la piel y similares con posterioridad al bronceado. Además, como el aromático sintético contenido como componente del inhibidor de la formación de melanina de la presente invención es idéntico al natural (NI) en que su presencia se observa frecuentemente al natural y casi no demuestra citotoxicidad, es seguro para uso en cosmética o ámbito farmacéutico.

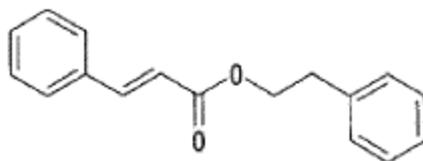
#### Modo de aplicar la invención

20 Como se describirá en detalle en los siguientes ejemplos, la búsqueda de componentes aromáticos del inhibidor de la formación de melanina se llevó a cabo permitiendo la acción de varios aromáticos candidato en el melanoma B16, y evaluando la citotoxicidad y la relación de la cantidad de melanina (%) en comparación con un control (adición de un disolvente únicamente).

25 Como resultado de ello, se descubrió que el cinamato de feniletilo tiene efectos inhibitorios de la formación de melanina sin demostrar citotoxicidad.

\* Cinamato de feniletilo (Nombre CAS: Propenoato de 2-Feniletil 3-fenilo, N° CAS: 103-53-7) El cinamato de feniletilo es un compuesto que tiene la estructura química indicada a continuación.

(Fórmula química 1)



30 Se conoce como un compuesto que tiene fragancia balsámica que está presente en cantidades mínimas naturalmente, y suele utilizarse con frecuencia como saborizante.

35 La dosis, la forma de administración y la forma farmacéutica del inhibidor de la formación de melanina o agente blanqueador de la piel de la presente invención (también denominado el «presente agente») se puede determinar adecuadamente de conformidad con el objeto de uso. Por ejemplo, el compuesto aromático contenido en el presente agente como ingrediente activo se incorpora en entre un 0,0001% en peso y un 0,1% en peso sobre la base del peso total del fármaco. Aunque no hay limitaciones particulares en la forma de administración del presente agente, y se puede administrar por vía oral, parenteral, externa o mediante inhalación o similar, es preferentemente un agente cutáneo externo. Los ejemplos de las formas farmacéuticas incluyen preparaciones externas como ungüentos, cremas, lociones lechosas, lociones, estuches o aditivos de baño, preparaciones parenterales como inyecciones, infusiones intravenosas o supositorios, y preparaciones orales como comprimidos, polvos, cápsulas, 40 gránulos, extractos o jarabes. En particular, se prefieren los cosméticos como perfumes, colonias, champús, enjuagues, productos para el cuidado de la piel, champús corporales, enjuagues corporales, polvos para el cuerpo, ambientadores, desodorantes, aditivos para el baño, lociones, cremas, jabones, pastas dentífricas, o productos en aerosol, y otras formas comúnmente utilizadas en aromáticos.

45 Asimismo, este agente también puede incorporar adecuadamente, en la medida de lo necesario, otros componentes además de los componentes esenciales anteriormente mencionados como componentes normalmente utilizados en alimentos y productos farmacéuticos en la forma de excipientes, desecantes, fortificantes, espesantes, emulsionantes, antioxidantes, endulzantes, agentes ácidos, saborizantes, colorantes o aromáticos, así como

componentes normalmente utilizados en cosmética en la forma de agentes blanqueadores de la piel, humectantes, componentes óleos, absorbentes ultravioleta, tensioactivos, espesantes, alcoholes, componentes en polvo, agentes colorantes, componentes acuosos, agua o varios tipos de nutrientes de la piel.

5 Asimismo, en caso de utilizar este agente como agente cutáneo externo, los asistentes comúnmente utilizados en agentes cutáneos externos se pueden incorporar adecuadamente, ejemplos de ellos incluyen agentes secuestrantes como edetato de disodio, edetato trisódico, citrato de sodio, polifosfato de sodio, metafosfato de sodio o ácido glucónico, extractos de agua caliente como cafeína, tanina, verapamil, ácido tranexámico y derivados de estos, glabridin o membrillo, varios tipos de hierbas naturales, fármacos como acetato de tocoferol, ácido glicirrónico y derivados de este, y sales de este, agentes blanqueadores de la piel como vitamina C, fosfato de ascorbilo y 10 magnesio, glucósido de ácido ascórbico, albúmina o ácido kójico, azúcares como glucosa, fructosa, manosa, sucrosa, trehalosa, y vitamina A como ácido retinoico, retinol, acetato de retinol o palmitato de retinol.

A continuación, se brinda una explicación más detallada de la presente invención mediante indicación de los ejemplos de esta. Además, la presente invención no se limita a dichos ejemplos.

Ejemplos

15 1) Sembrado de células y adición de sustancia de ensayo

Se diseminaron células de melanoma B16 de ratón en una placa de 6 pocillos en 100.000 células/pocillo. Al día siguiente, se agregó una solución de sustancia de ensayo (disolvente: alcohol etílico) y se utilizó en el ensayo de proliferación celular y en el ensayo de inhibición de la formación de melanina. Se utilizó un aromático sintético idéntico al natural en la forma de cinamato de feniletilo (Toyotama International Inc.) para la sustancia de ensayo, y se utilizó en los ensayos indicados a continuación.

20

2) Ensayo de proliferación celular

Después de aspirar el medio 3 días tras la adición de la solución de sustancia de ensayo, se agregó 1 ml de medio EMEM que contenía un 10% de solución azul alamar y se dejó reaccionar a 37°C. 30 minutos después, se transfirieron 100 µl a una placa de 96 pocillos seguido de la medición de la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 544 nm y una longitud de onda de medición de 590 nm. La relación del número de células (% de células) de un grupo de adición de sustancia de ensayo sobre la base de un valor de 100 para un grupo de no adición de sustancia de ensayo (adición de disolvente únicamente), se calculó utilizando dicho valor como valor relativo del número de células viables. Un valor mayor para un % de células significa un nivel menor de citotoxicidad.

25

3) Ensayo de inhibición de la formación de melanina

El medio se aspiró 3 días después de la adición de la sustancia de ensayo y después del lavado utilizando un tampón (50 mM de tampón de fosfato, pH 6.8), se agregó solución 1 M de de NaOH para lisar las células seguido por la medición de absorbancia a 475nm. La relación de la cantidad de melanina (%) de un grupo de adición de sustancia de ensayo sobre la base de un valor de 100 para un grupo de no adición de sustancia de ensayo (adición de disolvente únicamente) se calculó utilizando dicho valor como valor relativo de la cantidad de melanina. Un valor menor para la relación de la cantidad de melanina significa mayores efectos inhibitorios de la formación de melanina.

35

Los resultados del ensayo de proliferación celular anteriormente mencionado y del ensayo de inhibición de la formación de melanina se indican a continuación.

[Tabla 1]

Compuesto de ensayo	Sustancia de ensayo Concentración final (ppm)	Relación de cantidad de melanina (%)	N° de células (%)
Cinamato de feniletilo	1	82	94
	2	74	92

40 Como queda claro a partir de los resultados anteriores, el cinamato de feniletilo demostró efectos inhibitorios superiores de la formación de melanina a la vez que casi no demuestra citotoxicidad.

Aunque a continuación se indican los ejemplos de formulación del presente agente, la ejecución de la invención no se limita a los siguientes ejemplos.

## ES 2 666 665 T3

### Loción lechosa

Fórmula	(% en peso)
(1) Ácido esteárico	2,0
(2) Alcohol etílico	1,5
5 (3) Vaselina	4,0
(4) Escualano	5,0
(5) Tri-2-etilhexanoato de glicerol	2,0
(6) Monooleato de sorbitán	2,0
(7) Dipropilenglicol	5,0
10 (8) PEG1500	0,3
(9) Trietanolamina	0,1
(10) Conservante	Según fuere adecuado
(11) Inhibidor de la formación de melanina de la presente invención: Cinamato de feniletilo	0,0005
15 (12) Agua purificada	Equilibrado

### Crema

Fórmula	(% en peso)
(1) Glicerina	10,0
20 (2) Butilenglicol	5,0
(3) Carbómero	0,1
(4) Hidróxido de potasio	0,2
(5) Ácido esteárico	2,0
(6) Gliceril estearato	2,0
25 (7) Gliceril isostearato	2,0
(8) Vaselina	5,0
(9) Conservante	Según fuere adecuado
(10) Antioxidante	Según fuere adecuado
30 (11) Inhibidor de la formación de melanina de la presente invención: cinamato de feniletilo	0,002
(12) Agua purificada	Equilibrado
(13) Agente quelante	Según fuere adecuado
(14) Pigmento	Según fuere adecuado
(15) Alcohol estearílico	2,0
35 (16) Alcohol behenílico	2,0
(17) Aceite de palma hidrogenado	2,0
(18) Escualeno	10,0
(19) 4-metoxisalicilato de potasio	3,0

## ES 2 666 665 T3

### Crema

Fórmula	(% en peso)
(1) Glicerina	3,0
5 (2) Dipropilenglicol	7,0
(3) Polietilenglicol	3,0
(4) Gliceril estearato	3,0
(5) Gliceril isostearato	2,0
(6) Alcohol estearílico	2,0
10 (7) Alcohol behenílico	2,0
(8) Parafina líquida	7,0
(9) Ciclotricona	3,0
(10) Dimeticona	1,0
(11) Octil metoxicinamato	0,1
15 (12) Hialuronato de sodio	0,05
(13) Conservante	Según fuere adecuado
(14) Antioxidante	Según fuere adecuado
(15) Damascenona	0,001
20 (16) Inhibidor de la formación de melanina de la presente invención: cinamato de feniletilo	0,0005
(17) Agua purificada	Equilibrado
(18) Agente quelante	Según fuere adecuado
(19) Pigmento	Según fuere adecuado
25 GEL	
Fórmula	(% en peso)
(1) Alcohol etílico	10,0
(2) Glicerina	5,0
(3) Butilenglicol	5,0
30 (4) Carbómero	0,5
(5) Aminometil propanol	0,3
(6) Aceite de ricino hidrogenado PEG-60	0,3
(7) Mentol	0,02
(8) Conservante	Según fuere adecuado
35 (9) Agente quelante	Según fuere adecuado
(10) Damascenona	0,0004
(11) Inhibidor de la formación de melanina de la presente invención: cinamato de feniletilo	0,0005

## ES 2 666 665 T3

(12) Agua purificada                      Equilibrado

### Aerosol

Fórmula                                      (% en peso)

- |    |  |       |                      |
|----|--|-------|----------------------|
| 5  | (1) Glicerina  | 2,0   |                      |
|    | (2) Dipropilenglicol   | 2,0   |                      |
|    | (3) Aceite de ricino hidrogenado PEG-60  | 2,0   |                      |
|    | (4) HP $\beta$ CD  | 1,0   |                      |
|    | (5) Conservante  |       | Según fuere adecuado |
| 10 | (6) Agente quelante  |       | Según fuere adecuado |
|    | (7) Colorante  |       | Según fuere adecuado |
|    | (8) Inhibidor de la formación de melanina de la presente invención: Cinamato de feniletilo |       |                      |
|    |  | 0,001 |                      |
|    | (9) Agua purificada  |       | Según fuere adecuado |
| 15 | (10) LPG   |       | Equilibrado          |

### Fragrancia

Fórmula                                      (% en peso)

- |    |  |        |                      |
|----|--|--------|----------------------|
|    | (1) Alcohol  | 75,0   |                      |
| 20 | (2) Agua purificada  |        | Equilibrado          |
|    | (3) Dipropilenglicol   | 5,0    |                      |
|    | (4) Damascenona  | 0,0005 |                      |
|    | (5) Inhibidor de la formación de melanina de la presente invención: Cinamato de feniletilo |        |                      |
|    |  | 0,002  |                      |
| 25 | (6) Conservante  | 8,0    |                      |
|    | (7) Pigmento   |        | Según fuere adecuado |
|    | (8) Absorbedor ultravioleta  |        | Según fuere adecuado |

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende cinamato de feniletilo como un ingrediente activo de este, donde el cinamato de feniletilo se incorpora en entre un 0,0001% en peso y un 0,1% en peso sobre la base del peso total de la composición.
- 5 2. Un procedimiento cosmético para inhibir la formación excesiva de melanina en la piel, que comprende: aplicar cinamato de feniletilo como un agente cutáneo externo.
3. Un procedimiento cosmético para blanquear la piel, que comprende: aplicar cinamato de feniletilo como un agente cutáneo externo.
4. El uso cosmético de cinamato de feniletilo como un inhibidor de la formación de melanina.
- 10 5. El uso cosmético de cinamato de feniletilo como un agente blanqueador de la piel.