(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 670 618**

(51) Int. Cl.:

A61Q 19/02 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
C07C 237/22 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2010** **PCT/CN2010/001665**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2012** **WO12051741**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2010** **E 10858529 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017** **EP 2641894**

(54) Título: **Derivados de glicina que inhiben la producción de melanina y composición de blanqueamiento de los mismos**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2018

(73) Titular/es:

CORUM INC. (100.0%)
6F., No. 360 Ruei guang Rd.
Neihu Dist ,Taipei City 114, TW

(72) Inventor/es:

HSU, NAI-HSUAN;
HSU, CHIAO-YI;
WANG, SSU-CHING;
CHEN, TING-WAN y
PANG, CHU-YI

(74) Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 670 618 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

Derivados de glicina que inhiben la producción de melanina y composición de blanqueamiento de los mismos

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

1. Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere en general a un derivado de glicina, y más particularmente a un derivado de glicina capaz de inhibir la formación de melanina y a la composición utilizando el mismo.

2. Descripción de la técnica anterior

[0002] En general, se considera que la formación de melanina está relacionada con la tirosinasa. La tirosina existe de forma natural en células epidérmicas y es el precursor de la melanina. La formación de melanina comprende las siguientes etapas de tirosina -> Dopa -> Dopaquinona -> Dopacromo -> melanina, la melanina se forma y la tirosinasa es una enzima importante en el proceso de la formación de melanina. La actividad de la hidroxilasa de la tirosinasa cataliza la reacción de conversión de tirosina en dopa y la actividad de oxidasa de la tirosinasa cataliza la reacción de conversión de dopa en dopaquinona. Siempre que una sustancia pueda actuar eficazmente sobre células de la epidermis para inhibir la melanogénesis o inhibir la formación de cualquier producto en la secuencia de la formación de melanina, la sustancia se puede utilizar como un ingrediente eficaz para el blanqueamiento de la piel. La primera etapa para iniciar la formación de melanina es que la tirosinasa cataliza la reacción de conversión de tirosina en dopa y, de este modo, toda la secuencia de la formación de melanina puede ser inhibida por la inhibición de la actividad de la tirosinasa. El inhibidor de tirosinasa es uno de los ingredientes eficaces para blanquear la piel.

[0003] Sin embargo, los mecanismos de inhibición de la formación de melanina de varios ingredientes eficaces para blanquear la piel no todos son los mismos y tampoco se han desarrollado completamente. Los ingredientes conocidos para blanquear la piel, tales como el ácido kójico, derivados del ácido ascórbico, arbutina, etc., son compuestos capaces de inhibir la actividad de la tirosinasa.

[0004] El ácido kójico no es estable en una solución complicando el proceso de fabricación de la formulación (en referencia a la patente de Estados Unidos Nº 6.306.376) y puede causar alergia de la piel (en referencia a Contact Dermatitis, Jan 95, vol.42 (1), Página 9 ~ 13), mientras se aplica como un producto de cuidado de la piel. Los problemas mencionados anteriormente restringen la aplicabilidad de la formulación de blanqueamiento de la piel en la misma.

[**0005**] El ácido ascórbico es muy inestable y puede ser fácilmente oxidado y deteriorado. Por lo tanto, generalmente se utiliza un derivado de ácido ascórbico en lugar de mejorar la estabilidad de la formulación. Sin embargo, en la formulación, se añade un estabilizador como hidrógenosulfito de sodio o se utiliza una solución tampón para reducir el nivel de oxidación o el cambio de color (en referencia a realizaciones de la patente de Estados Unidos Nº 6.801.050). Sin embargo, usar el sulfito como estabilizador hace que el producto resultante tenga un problema de olor irritante (en referencia a la patente de Estados Unidos Nº 6.020.367). Por lo tanto, dicho procedimiento no puede resolver los problemas de color y olor en la formulación de blanqueamiento.

[0006] Aunque la arbutina tiene un efecto blanqueante, la estructura de la arbutina es hidroquinona glicosilada y la formulación que contiene arbutina puede tener un cambio de color debido a la oxidación de resto fenol aromático que provoca dificultades en la fabricación de la formulación. Además, la solubilidad en agua de la arbutina es baja para dar lugar a una baja concentración en la formulación, de manera que el efecto blanqueante resultante es bajo en la práctica (en referencia a la solicitud de patente de Japón No. 2009-67691). La solicitud de patente de Japón No. 2009-67691 da a conocer cosméticos para blanqueamiento que contienen nanoarbutina pero tiene problemas de ser muy difícil de producir, inconvenientes en el uso y dificultad para ser absorbidos por la piel.

[**0007**] La patente de Estados Unidos No. 6.365.135 da a conocer el uso de derivados de aminofenol amida como agentes de despigmentación. Además, las solicitudes de patente de Japón No. H07-061905 y H07-233022 también describen derivados de aminofenol amida como ingredientes de blanqueamiento. En los documentos, se sugiere que la tirosinasa es una polifenol oxidasa que contiene cobre y un compuesto que contiene la estructura o estructuras de fenol puede ser un ingrediente eficaz para inhibir la actividad de la tirosinasa debido a la similitud estructural con la tirosinasa. Sin embargo, la estructura de derivados de aminofenol amida comprende restos fenólicos aromáticos y derivados de los mismos que son fáciles de ser oxidados.

[0008] Las solicitudes de patente de Japón No. H05-032533, H06-345797 y H05-170637 describen diversos dipéptidos con efecto blanqueante. En estos documentos anteriores, las cadenas laterales de aminoácidos en los dipéptidos todos comprenden grupos tiol y derivados de los mismos, grupos aromáticos o grupos fenólicos aromáticos y derivados de los mismos. Los mecanismos de inhibición de la melanina de los dipéptidos descritos no están claros. Por ejemplo, las tasas de inhibición de la tirosinasa de dipéptidos descritas en la Tabla 1 de la solicitud

de patente de Japón No. H05-170637 están en el intervalo de 3% ~ 56%. Por lo tanto, no todos los dipéptidos son buenos ingredientes blanqueantes

[0009] Sin embargo, en la práctica, cuando se fabrica y se aplica la formulación para el cuidado de la piel blanqueante, excepto la eficacia de los ingredientes principales, la estabilidad en la formulación debe también ser considerada al mismo tiempo para evitar la generación de reacción cruzada con disolventes y otros aditivos en la formulación que causan un deterioro de la formulación para generar problemas de color y olor. En vista de los problemas anteriores, es necesario desarrollar un nuevo ingrediente blanqueante adecuado para diversos productos de cuidado blanqueante, tales como crema, emulsión, gel, loción, etc., y que tenga una estabilidad en una formulación que satisfaga las necesidades industriales.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

[0010] En vista de los antecedentes anteriores, con el fin de cumplir los requisitos de la industria, se proporciona un derivado de glicina capaz de inhibir la formación de melanina. El derivado de la glicina puede ser utilizado como un ingrediente para blanquear la piel y se puede aplicar en diversas composiciones de blanqueamiento.

[0011] Además, un objetivo de la presente invención es proporcionar un derivado de glicina que no comprenda un grupo aromático, fenol aromático y derivado del mismo, un grupo tiol y derivado del mismo y que no tenga actividad óptica. El derivado de glicina de la invención comprende una estructura que tiene una estabilidad oxidativa y bioactividad única. Además, el derivado de glicina de la invención tiene una excelente estabilidad del color.

[0012] El objetivo anterior se consigue mediante los derivados de glicina de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, la solución o solución tampón de acuerdo con la reivindicación 3 y el uso no terapéutico de una composición de blanqueamiento de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 8. Otras realizaciones de la presente invención se exponen en las reivindicaciones dependientes.

[**0013]** Según la presente invención, aunque el mecanismo de inhibición de la melanogénesis del derivado de glicina no está claro, el experimento demuestra que el derivado de glicina es capaz de inhibir la melanogénesis. Además, dado que la estructura del derivado de glicina de acuerdo con la invención no comprende un grupo aromático, fenol aromático y un derivado del mismo, un grupo tiol y un derivado del mismo, el derivado de glicina de acuerdo con la invención tiene una estructura derivada con estabilidad oxidativa. El derivado de glicina de acuerdo con la invención no se oxida fácilmente cuando se aplica en la fabricación de una formulación de blanqueamiento y también tiene estabilidad del color durante el almacenamiento. Además, el derivado de glicina de acuerdo con la invención no tiene citotoxicidad aparente y es inocuo para los seres humanos. Es conveniente usar el derivado de glicina de acuerdo con la invención en la fabricación, la aplicación y el almacenamiento de una formulación de blanqueamiento para aumentar así la estabilidad de la formulación. Además, el derivado de glicina de acuerdo con la invención tiene actividad óptica, es decir, no enantiómera. El derivado de glicina de acuerdo con la invención no tiene ninguna diferencia de bioactividad debido a otro enantiómero existente como impureza y por lo tanto toda la cantidad añadida del derivado de glicina es eficaz. Según la invención, el derivado de glicina es particularmente adecuado para ser aplicado en una formulación acuosa clara de cuidado cosmético.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

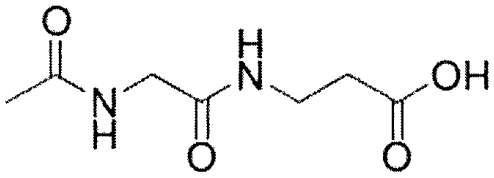
[0014] Los anteriores objetivos y otros objetivos, características y ventajas de la invención se comprenderán mejor a partir de las características tecnológicas adicionales dadas a conocer por las realizaciones de la invención, en las que se muestran y se describen realizaciones preferidas de esta invención, simplemente a modo de ilustración de los modos más adecuados para llevar a cabo la invención. Obviamente, la solicitud de la invención no se limita a los detalles específicos familiares para aquellos que son expertos en la técnica. Por otro lado, las estructuras y los elementos comunes que se son conocidos no se describen en detalle para evitar límites innecesarios de la invención. Algunas realizaciones preferidas de la presente invención se describirán ahora con mayor detalle a continuación. Sin embargo, se debe reconocer que la presente invención puede realizarse en una amplia variedad de otras realizaciones, además de las descritas explícitamente, es decir, esta invención también se puede aplicar ampliamente a otras realizaciones, y el alcance de la presente invención está limitado expresamente por las reivindicaciones adjuntas.

[0015] La presente invención se refiere a un compuesto como ingrediente de blanqueamiento eficaz. De acuerdo con la investigación de los inventores, se ha encontrado que el efecto blanqueante de los dipéptidos varía. Aunque hay informes que describen diversos dipéptidos que tienen un efecto blanqueante (por ejemplo, las solicitudes de patente de Japón No. H05-032533, H06-345797 y H05-170637), ya que un dipéptido está formado por la combinación de dos aminoácidos que comprenden un enlace peptídico, los inventores de la presente invención encontraron que la función de inhibir la carbonilación, la glicosilación y la oxidación de un dipéptido varía con la estructura del dipéptido. Especialmente, la inhibición de la actividad de la tirosinasa o polifenol oxidasa no puede determinarse solamente por el enlace peptídico, es decir, prácticamente se relaciona con la estructura del dipéptido o dos aminoácidos que comprenden el dipéptido. No puede determinarse que los dipéptidos tengan

automáticamente la función de inhibir la melanogénesis. Por ejemplo, la carnosina se conoce como un antioxidante, pero no tiene la función de inhibir la melanogénesis.

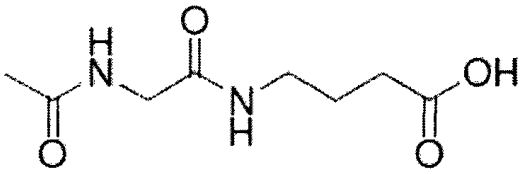
[0016] Además, por ejemplo, Girelli et al. (Inhibition of polyphenol oxidases activity by various dipeptides, A. Girelli, E. Mattei, A. Messina, y A. Tarola, J. of Agricultural and Food Chemistry, 2004, 52. 2741-2745) describen diversos dipéptidos que inhiben la actividad de polifenol oxidasas y el resultado muestra que no todos los dipéptidos pueden inhibir la actividad de las polifenol oxidasas. Por otra parte, por ejemplo, las tasas de inhibición de la tirosinasa de dipéptidos descritas en la Tabla 1 de la solicitud de patente de Japón No.H05-170637 están en el intervalo de 3% ~ 56%. Por lo tanto, la característica de inhibir la actividad de la tirosinasa no está determinada por el enlace peptídico pero en la práctica depende de la estructura del dipéptido.

[0017] En una realización, el derivado de glicina es ácido 3(2-acetilamino-acetilamino)propiónico que tiene una estructura que se muestra en la siguiente ecuación general (II):



(II)

[0018] En una realización, el derivado de glicina es ácido 4-(2-acetilamino-acetilamino)-butírico que tiene una estructura que se muestra en la siguiente ecuación general (III):



(III)

[0019] En una realización, una solución o una solución tampón que contiene el derivado de la glicina con una cantidad de adición de 0,05 ~ 10% en peso (relación en peso) tiene una transmitancia de la luz de más de o igual a 97% en el intervalo de longitud de onda de 420 ~ 500 nm.

[0020] En una realización, la solución tampón comprende ácido cítrico y sales de los mismos. La solución o la solución tampón que contiene el derivado de glicina con una cantidad de adición del 0,05 ~ 10% en peso (proporción en peso) tiene una transmitancia de la luz de más de o igual a 98% a una longitud de onda específica de 440 nm.

[0021] Otra realización de la invención es proporcionar el uso no terapéutico de una composición de blanqueamiento que comprende un derivado de glicina para inhibir la formación de melanina, en el que el derivado de glicina es ácido 3-(2-acetilamino-acetilamino)-propiónico, ácido 4-(2-acetilamino-acetilamino)-butírico o ácido [(2-acetilamino-acetil)-metil-amino]-acético.

[**0022]** En una realización, la composición de blanqueamiento comprende el derivado de glicina con una cantidad de adición del 0,1 ~ 2% en peso (proporción en peso) y tiene una función de inhibir la formación de melanina.

[0023] De acuerdo con el derivado de glicina de la invención, a través de los experimentos con células, se ha encontrado que el derivado de glicina tiene la función de inhibir la melanogénesis. Mientras el derivado de glicina se aplica a la piel, es fácilmente absorbido por la piel a causa del bajo peso molecular del derivado de glicina de la invención. Además, el derivado de glicina de la invención no tiene enantiómero, es decir, el derivado de glicina de acuerdo con la invención no presenta ninguna diferencia de bioactividad debido a otro enantiómero existente como impureza y por lo tanto toda la cantidad añadida del derivado de glicina es eficaz.

[0024] A continuación, se describe adicionalmente la presente invención en detalle a través de ejemplos. Al principio, se describe el procedimiento para preparar el derivado de glicina de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de ácido 3-(2-acetilamino-acetilamino)-propiónico o Acetil-Glicina-β–alanina

[0025] Se disolvieron Ac-Gly-OH ***a*** (3,77 g, 32,2 mmol) y trietilamina (6,7 ml, 48,1mmol) en 160 ml de THF y se enfriaron a -10ºC, y se añadió cloroformiato de isobutilo (5,02 g, 38,6 mmol). La mezcla se agitó a -10ºC durante 1 h. Se añadieron H-beta-Ala-OBzl.PTSA ***e*** (11,26 g, 32,0 mmol) y trietilamina (6,7 ml, 48,1 mmol) en 160 ml de THF, y se añadieron en solución de anhídrido mezclado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La sal se separó por filtración y el THF se eliminó a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo y heptano como eluyente para obtener 5,95 g de Ac-Gly- beta-Ala-OBzl ***f***.

[**0026**] Se disolvió Ac-Gly-beta-Ala-OBzl ***f*** en 200 ml de THF, y a continuación se añadió 10% de Pd/C. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno. Después de toda la noche, se eliminó el catalizador por filtración y el filtrado resultante se evaporó hasta 2,49 g de polvo blanco ***g***. (Rendimiento = 41,0%, pureza > 95%). El compuesto se caracterizó por H^1 RMN: 1,84, s, 3H; 2,35-2,38, t, 2H; 3,27-3,31, m, 2H; 3,61, d, 2H; 7,85-7,87, t, 1H; 8,03-8,05, t, 1H; 12,22, s, 1H. Se confirma que es ácido 3(2-acetilamino-acetilamino)propiónico que tiene una estructura que se muestra en la ecuación anterior (II).

Ejemplo 2: Preparación de ácido 4-(2-acetilamino-acetilamino)-butírico o ácido acetil-glicina-γ-aminobutírico

[0027] Se disolvieron Ac-Gly-OH **a** (2,52 g, 21,6 mmol) y trietilamina (5 ml, 36,1 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió a -10ºC, y se añadió cloroformiato de isobutilo (3,2 g, 23,8 mmol). La mezcla se agitó a -10ºC durante 1 h. Se disolvieron H-γAbu-OBzl.PTSA ***h*** (7,6 g, 20,8 mmol) y trietilamina (5 ml, 36,1 mmol) en THF (90 ml), y se añadieron en solución de anhídrido mezclado a -5ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La sal se separó por filtración y el THF se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo y heptano como eluyente para obtener Ac-Gly-GABA-OBzl ***i***.

[0028] La Ac-Gly-γAbu OBzl ***i*** (2,6 g) purificada en columna se disolvió en THF (100 ml), y a continuación se añadió 5% de Pd/C (0,26 g). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno. Después de toda la noche, se eliminó el catalizador por filtración y el filtrado resultante se evaporó a polvo blanco ***j*** (rendimiento = 43,3%, pureza> 95%). El compuesto se caracterizó por H^1 RMN: 1,58-1,64, m, 2H; 1,85, s, 3H; 2,19-2,22, t, 2H; 3,4-3,8, m, 2H; 3,61-3,62, d, 2H; 7,81-7,83, t, 1H; 8,02-8,04, t, 1H; 12,04, s, 1H. Se confirma que es ácido 4-(2-acetilamino-acetilamino)butírico que tiene una estructura que se muestra en la ecuación (III) anterior.

Ejemplo 3: Preparación de ácido [(2-acetilamino-acetil)-metil-amino]-acético o acetil-glicina-Sarcosina

[**0029**] Se agitaron Ac-Gly-OH ***a*** (4,10 g, 35,0 mmol), Sar-OBzl.PTSA ***b*** (11,71 g, 33,3 mmol), trietilamina (5,58 ml, 40,0 mmol), HOBt (1,35 g, 10 mmol) y DCC (8,25 g, 40,0 mmol) en 200 ml de THF durante la noche. La mezcla se filtró para descartar DCU y se eliminó el THF al vacío. El residuo concentrado se disolvió en 100 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de ácido cítrico al 10% (aq) dos veces, 100 ml de NaHCO3 (aq) al 5% dos veces y 100 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico dos veces, se secó sobre MgSO4, y se evaporó al vacío para obtener aproximadamente 9 g de Ac-Gly-Sar-OBzl ***c*** oleoso ligeramente amarillo.

[0030] Se disolvió Ac-Gly-Sar-OBzl en 200 ml de THF, y a continuación se añadió 10% de Pd/C. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno. Después de toda la noche, se añadió metanol para disolver el producto. El catalizador se eliminó por filtración y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo concentrado se recristalizó en THF para obtener 4,49 g de polvo blanco ***d*** (rendimiento = 71,6%, pureza> 95%). El compuesto se caracterizó por H^1 RMN: Principal: 1,86, s, 3H; 2,99, s, 3H; 3,96, d, 2H; 3,99, s, 2H; 7,94, s, 1H; 12,6-12,0, m, 1H. Menor: 1,85, s, 3H; 2,81, s, 3H; 3,82, d, 2H; 4,10, s, 2H; 7,93, s, 1H; 12,6-12,9, m, 1H. La muestra es una mezcla de isómeros rotacionales. [r1] Se confirma que es ácido ácido [(2-acetilamino-acetil)-metil-amino]-acético que tiene una estructura que se muestra en la ecuación anterior (IV).

[0031] A continuación, se realizan varias pruebas sobre los compuestos (II), (III), o (IV).

Prueba de inhibición de la melanogénesis

[0032] En la prueba de inhibición de la melanogénesis, el ácido kójico se utiliza como control positivo. Los compuestos (II), (III) y (IV) y el derivado de ácido ascórbico se evalúan con respecto a su efecto blanqueante a una concentración sin ninguna citotoxicidad para analizar la capacidad de inhibir la melanogénesis.

[0033] La prueba de citotoxicidad se evalúa mediante el ensayo de MTT. Los compuestos para la evaluación del efecto blanqueante tienen una LD_{50} (mitad de la dosis máxima letal) de 5.000 mg/kg a células 3T3 (fibroblastos de ratón albino suizo) y B16-F10 (melanoma de piel de Mus musculus) y la seguridad del uso de los compuestos (II), (III) y (IV) es la misma que la del derivado de ácido ascórbico que se sabe que no tiene citotoxicidad aparente y es inofensivo para los seres humanos.

[**0034]** Las células B16-F10 B16-F10 se colocan en una placa de 96 pocillos y cada pocillo comprende 5000 células (5000 células/pocillo). Las células se incuban a 37ºC en 5% de CO_2 y 10% de FBS DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco de suero bovino fetal) durante la noche para permitir que las células se unan a los pocillos.

[0035] La tasa de producción de melanina (%) se define por la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de producción de melanina} \quad (\%) = \left(\frac{OD_T - OD_B}{OD_N - OD_B} \right) \times 100\%$$

en la que OD_T representa la densidad óptica de la muestra de ensayo a la longitud de onda de 405 nm mediante el espectrofotómetro; OD_B representa la densidad óptica del control de blanco a 405 nm; OD_N representa la densidad óptica del control negativo a 405 nm. El control negativo comprende 0,1 mg/ml de tirosina y 1 μM de α-MSH (hormona estimulante de α-melanocitos). El blanco de control comprende 0,1 mg/ml de tirosina, pero no α-MSH alfa. La muestra de ensayo se prepara mediante el suministrp del 5% en peso del compuesto (II), (III), o (IV) en DMEM libre de rojo fenol y se prepara 5% en peso de FBS sin DMEM rojo fenol con 0,1 mg de tirosina/ml y 1 μM de α-MSH y se filtra mediante un filtro de 0,22 μm. 0,1 mg/ml de tirosina puede causar que se sobresature el medio y por lo tanto se requiere una filtración centrífuga. La muestra de ensayo se preparó en el medio mencionado anteriormente.

[0036] Hasta que las células estaban en plena confluencia, se trataron con muestras de ensayo y muestras de referencia (preparadas anteriormente) 100 μl en cada pocillo durante 3 días. Después de 3 días de incubación, se añaden 100 μl de NaOH 1N en cada pocillo. La solución se coloca sobre una mesa de agitación durante al menos 10 minutos. Se mide la densidad óptica de la muestra de ensayo a 405 nm.

[0037] El control positivo es ácido kójico (500 ppm de concentración). Basado en la prueba t de Student, el valor de P es menor que 0,05. El resultado de la prueba se muestra en la Tabla I.

Tabla I

Concentración de la muestra	0,2%	0,4%
	% tasa de producción de melanina ± desviación estándar	
ácido ascórbico 2-glucósido (AA2G)	86,8 ± 3,4	76,2 ± 10,5
ácido etilascórbico	86,4 ± 2,6	78,9 ± 6,3
ácido ascórbico 2-fosfato de magnesio	105,3 ± 3,4	88,4 ± 11,4
carnosina	129 ± 1,7	141 ± 10,5
compuesto (II)	64,7 ± 12,8	11,0 ± 2,9
compuesto (III)	70,4 ± 10,0	14,2 ± 3,0
compuesto (IV)	60,8 ± 22,3	15,0 ± 5,6

Ácido kójico (control positivo; 500 ppm): tasa de producción de melanina (%) = 33%

Prueba de estabilidad del color

[0038] Las muestras de ensayo (compuestos (II), (III) y (IV)) y la muestra de referencia se disuelven por separado en agua y una solución tampón con pH = 6 para preparar soluciones al 0,5% en peso. La solución tampón con pH = 6 es una solución de mezcla de 3,8 ml de ácido cítrico 0,1 M y 16,2 ml de citrato. 25 mg de una muestra de ensayo se disuelven en la solución de mezcla para preparar una solución al 0,5% en peso. A continuación, las soluciones se colocan en un horno de 45ºC para llevar a cabo una prueba de estabilidad de color acelerado. Después de 14 y 28 días, se utiliza el espectrofotómetro para medir la transmitancia de luz de estas soluciones a 440 nm. Después de 28 días, las soluciones se analizan por HPLC/DAD (detección con matriz de diodos) para medir la absorción en la longitud de onda de 400 ~ 500 nm y los resultados no muestran ninguna señal de absorción. La Tabla II muestra los resultados de las muestras de ensayo disueltas en agua y la Tabla III muestra los resultados de las muestras de ensayo disueltas en la solución tampón de pH = 6.

Tabla II

Duración	14 días	28 días
Solución de prueba	Solución acuosa	
Muestra de prueba	% de transmitancia (440 nm)	
Compuesto (II)	98,9	99,8
Compuesto (III)	99,6	99,5
Compuesto (IV)	99,7	100
ácido kójico	94,9	81
arbutina	96,7	95,4

AA2G	97,8	96,9
ácido ascórbico	37,8	20,8

Tabla III

Duración	14 días	28 días
Solución de prueba (pH = 6)	Solución tampón de ácido cítrico	
Muestra de prueba	% de transmitancia (440 nm)	
Compuesto (II)	99,4	99,3
Compuesto (III)	100	99,9
Compuesto (IV)	100	100
ácido kójico	34,8	4,0
ácido etil ascórbico	98,6	97,5
ácido ascórbico 2-fosfato de magnesio	85,6	80,9
ácido ascórbico	0,7	2,1

[0039] A continuación, se utilizan las realizaciones de formulaciones para ilustrar las aplicaciones de los compuestos de acuerdo con la invención, pero la invención no se limita estas realizaciones.

[**0040**] La primera realización de formulación es un ejemplo de la preparación de una loción de tonificación hidratante.

Grupo A	nombre	%
A	polimetacrilato de glicerilo (y) Propilenglicol	1,20
A	polimetacrilato de glicerilo (y) Propilenglicol (y) copolímero de PVM/MA	11,40
A	Polímero reticulado de PVM/MA decadieno	0,25
A	Agua	hasta 100,00
B	Goma esclerótica	3,90
B	Hialuronato de sodio	7,70
B	Compuesto (III)	0,20
B	Glicerina	3,80
B	Raíz de Lepidium Meyenii hidrolizada	3,80
B	Metilisotiazolinona	0,10
C	Octoxinol-11 (y) Polisorbato 20	0,30
C	Fragancia	0,10

[0041] El procedimiento de mezcla puede usar cualquier procedimiento bien conocido. Por ejemplo, los componentes del grupo A se mezclan juntos hasta ser uniforme y a continuación se añaden los componentes del grupo B por separado. Después de agitar, los componentes premezclados en el grupo C se añaden a la mezcla de los grupos A y B y se mezclan hasta ser uniforme.

[0042] La segunda realización de formulación es un ejemplo de la preparación de un suero de blanqueamiento.

Grupo	Nombre	%
A	Agua	Hasta 100,00
A	Hidroxietilcelulosa	30,00
A	Polímero reticulado de PVM/MA decadieno	13,00
B	Compuesto (II)	1,00
B	Propilenglicol (y) agua (y) extracto de flor de Chamomilla recutita (Matricaria)	2,00
B	Metilisotiazolinona	0,10
C	Agua	3,00
C	Goma de escleroglucano	2,00
D	Octoxinol-11 (y) Polisorbato 20	0,15
D	Fragancia/Perfume	0,10

[0043] El procedimiento de mezcla puede usar cualquier procedimiento bien conocido. Por ejemplo, los componentes del grupo A se mezclan juntos hasta ser uniforme y a continuación se añaden los componentes del grupo B por separado. Después de agitar, los componentes premezclados en el grupo C y D se añaden a la mezcla de los grupos A y B y se mezclan hasta ser uniforme.

[0044] La tercera realización de formulación es un ejemplo de la preparación de una loción de rejuvenecimiento de la piel.

Grupo	Nombre	%
A	alcohol cetílico (y) estearato de glicerilo (y) estearato de PEG-75 (y) Ceteth-20 (y) Steareth-20	4,00
A	miristato de miristilo	2,00
A	sebacato de dioctilo	4,00
A	Isononanoato de etilhexilo	3,00
A	Aceite de nuez de Macadamia integrifolia	5,00
B	Agua	Hasta 100,00
B	Carbómero (2%) hidróxido de sodio (10%)	15,00 0,80
C	Compuesto (III)	1,00
C	Hialuronato de sodio (1%)	2,00
C	Metilisotiazolinona	0,10
C	Fragancia	0,05

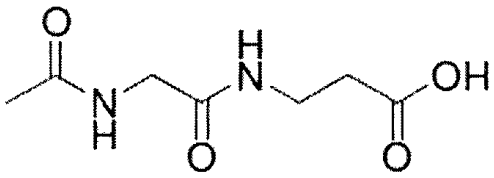
[0045] El procedimiento de mezcla puede usar cualquier procedimiento bien conocido. Por ejemplo, los componentes en los grupos A y B se calientan por separado a 80ºC y se agitó hasta ser uniforme. A continuación, se añade la mezcla de los componentes en el grupo B a la mezcla de los componentes en el grupo A. Después de agitar 5 min y enfriamiento, se añade NaOH para neutralizar la mezcla. Después de enfriar la temperatura hasta 45ºC, los componentes del grupo C se añaden uno por uno y se agitan hasta ser uniforme.

[0046] En conclusión, el derivado de glicina de acuerdo con la invención se puede utilizar como un ingrediente eficaz para inhibir la melanogénesis y se puede aplicar en varios productos de cuidado de la piel y cosméticos en forma de crema, loción, gel, loción de tonificación, etc. como ingrediente de blanquemiento. El efecto blanqueante del derivado de glicina de acuerdo con la invención se confirmó experimentalmente. Además, dado que la estructura del derivado de glicina de acuerdo con la invención no comprende un grupo aromático, fenol aromático y un derivado del mismo, un grupo tiol y un derivado del mismo, el derivado de glicina de acuerdo con la invención tiene una estructura derivada con estabilidad oxidativa. El derivado de glicina de acuerdo con la invención no se oxida fácilmente cuando se aplica en la fabricación de una formulación de blanqueamiento y el derivado de glicina también tiene una estabilidad del color durante el almacenamiento. Además, el derivado de glicina de acuerdo con la invención no tiene citotoxicidad aparente y es inocuo para los seres humanos. Además, el derivado de glicina de acuerdo con la invención tiene actividad óptica, es decir, no enantiómera. El derivado de glicina de acuerdo con la invención no tiene ninguna diferencia de bioactividad debido a otro enantiómero existente como impureza y por lo tanto toda la cantidad añadida del derivado de glicina es eficaz. Es conveniente usar el derivado de glicina de acuerdo con la invención en la fabricación, la aplicación y el almacenamiento de una formulación de blanqueamiento para aumentar de este modo la estabilidad de la formulación debido a su excelente estabilidad. El derivado de la glicina es particularmente adecuado para ser aplicado en una formulación de cuidado cosmética acuosa clara.

[0047] Obviamente son posibles muchas modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores. Por tanto, debe entenderse que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la presente invención puede realizarse de otro modo a como se describe específicamente en este documento. Aunque las realizaciones específicas se han ilustrado y descrito en el presente documento, es obvio para los expertos en la técnica que pueden realizarse muchas modificaciones de la presente invención sin apartarse de lo que se pretende que está limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

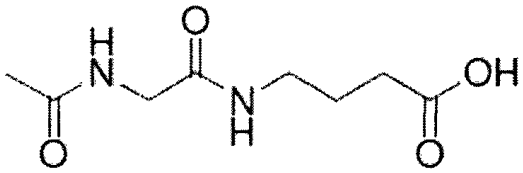
REIVINDICACIONES

1. Derivado de glicina capaz de inhibir la formación de melanina, dicho derivado de glicina es ácido 3(2-acetilamino-acetilamino)propiónico que tiene una estructura que se muestra en la siguiente ecuación (II):



(II)

2. Derivado de glicina capaz de inhibir la formación de melanina, dicho derivado de glicina es ácido 4-(2-acetilamino-acetilamino)butírico que tiene una estructura que se muestra en la siguiente ecuación (III):



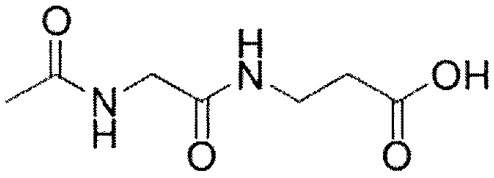
(III)

3. Solución o solución tampón que contiene un derivado de glicina, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la solución o la solución tampón que contiene el derivado de glicina, según la reivindicación 1 o reivindicación 2, con una cantidad añadida de 0,05 ~ 10% en peso (proporción en peso) tiene una transmitancia de la luz de más o igual al 97% en el intervalo de longitudes de onda de 420 ~ 500 nm.

4. Solución o solución tampón que contiene un derivado de glicina, según la reivindicación 3, en la que la solución tampón comprende ácido cítrico y sales del mismo.

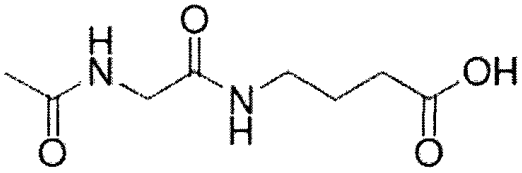
5. Solución o solución tampón que contiene un derivado de glicina, según la reivindicación 5, en la que la solución o la solución tampón que contiene el derivado de glicina, según la reivindicación 1 o reivindicación 2, con una cantidad añadida de 0,05 ~ 10% en peso (proporción en peso) tiene una transmitancia de la luz de más o igual al 98% a la longitud de onda específica de 440 nm.

6. Uso no terapéutico de una composición de blanqueamiento que comprende un derivado de glicina para la inhibición de la formación de melanina, en el que el derivado de glicina es ácido 3(2-acetilamino-acetilamino)propiónico que tiene una estructura que se muestra en la siguiente ecuación general (II):



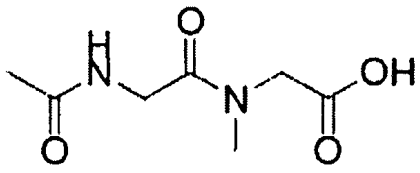
(II)

7. Uso no terapéutico de una composición de blanqueamiento que comprende un derivado de glicina para la inhibición de la formación de melanina, en el que el derivado de glicina es ácido 4-(2-acetilamino-acetilamino)butírico que tiene una estructura que se muestra en la siguiente ecuación general (III):



(III)

8. Uso no terapéutico de una composición de blanqueamiento que comprende un derivado de glicina para la inhibición de la formación de melanina, en el que el derivado de glicina es ácido [(2-acetilamino-acetil)-metil-amino]-acético que tiene una estructura que se muestra en la siguiente ecuación (IV):



(IV)