

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902056554A1

Publication Date

20131204

Applicant

DE PAOLI AMBROSI GIANFRANCO

Title

MISCELA PER L'INIBIZIONE DELLA BIOSINTESI DELLA MELANINA

Titolo: Miscela per l'inibizione della biosintesi della melanina

DESCRIZIONE

5 Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda il settore tecnico dell'industria cosmetica e farmaceutica ed in particolare si riferisce ad una miscela per l'inibizione della biosintesi della melanina.

10 Stato dell'arte

Come è noto, la melanina è la sostanza che più contribuisce a determinare la colorazione della pelle umana. La melanina, o le melanine come anche usualmente indicato, sono in pratica pigmenti neri, bruni o rossastri di natura biologica che conferiscono una colorazione propria alla pelle.

La melanina è prodotta dai melanociti, specifiche cellule localizzate a livello dello strato basale dell'epidermide. I melanociti producono melanina mediante un processo biochimico, essenzialmente quando sono esposti alla luce e particolarmente alla radiazione ultravioletta.

Il processo di biosintesi della melanina, piuttosto complesso, ha origine dall'ossidazione dell'amminoacido tirosina che è un precursore della melanina.

Per quanto la melanina svolga un ruolo importante

nell'organismo, non sono infrequenti casi in cui vi è un'indesiderata iperpigmentazione cutanea, dovuta a fattori che possono avere una natura endogena oppure esogena, quali invecchiamento, patologie ad esempio della cute, macchie
5 della pelle dovute ad esposizione solare.

Pertanto, in questi come in altri casi vi è la necessità di controllare la biosintesi della melanina, ed in particolare di diminuirne la biosintesi, o comunque la necessità di avere un effetto depigmentante della pelle.

10 Al riguardo, la tecnica nota ha messo a disposizione numerosi composti che si basano principalmente, ma non solo, sulla capacità di inibire l'attività enzimatica della tirosinasi, l'enzima che unitamente all'ossigeno permette l'ossidazione della tirosina a dopachinone. Altri composti
15 ad attività depigmentante facilitano la degradazione proteolitica della tirosinasi, mentre altri ancora ne inibiscono la formazione.

Per quanto riguarda la tirosina, vi è da dire che la sua ossidazione è un passaggio fondamentale e cruciale
20 nella biosintesi della melanina, in quanto i passaggi successivi avvengono in modo spontaneo nell'organismo umano.

L'approccio all'inibizione dell'attività enzimatica della tirosinasi si basa generalmente su una inibizione
25 diretta del processo di ossidazione dei vari intermedi di

sintesi della melanina e principalmente consiste in una inibizione della sua capacità catalitica attraverso un meccanismo tipicamente di tipo competitivo.

I composti conosciuti inibitori della tirosinasi appartengono al gruppo dei polifenoli, tra cui flavonoli, 5 flavoni, flavononi, isoflavonoli, calconi, stilbeni, cumarine, oltre all'acido kojico, alla glabbridina ed in generale ai derivati della liquerizia.

Il documento WO 2007/077260 descrive l'attività 10 depigmentante del difenilmetano e suoi derivati, usati in associazione con svariate altre sostanze di cui è nota l'attività depigmentante e di protezione dalle radiazioni ultraviolette.

Ad ogni modo, il più potente depigmentante conosciuto 15 in tecnica nota è l'idrochinone. L'idrochinone agisce con meccanismo di tipo citotossico anche se la sua azione si esplica contemporaneamente nell'inibizione dello sviluppo dei melanosomi, inoltre inibisce la formazione del dopachinone e della diossifenilalanina, altro composto 20 ottenuto per ossidazione della tirosina ad opera dell'enzima tirosinasi.

L'efficacia dell'idrochinone è comunque sempre correlata ad un elevato potenziale di tipo tossico e citotossico che ne ha comportato il divieto di utilizzo in 25 campo cosmetico in molti Paesi, tra cui quelli dell'Unione

Europea, Giappone e Sud Africa.

Inoltre, in alcuni paesi Europei tra i quali l'Italia, il suo utilizzo è stato vietato anche in campo farmaceutico.

5 La tecnica nota descrive quindi diversi composti in grado di inibire la produzione del pigmento cutaneo melanina, ma in ogni caso ci si deve confrontare con efficacia non sempre soddisfacente e con la possibilità di avere effetti secondari indesiderati se non addirittura
10 effetti tossici e citotossici, mentre sarebbe auspicabile disporre di sostanze depigmentanti dall'elevata efficacia, vale a dire in grado di offrire una marcata azione depigmentante, superiore alle sostanze note, e che siano in grado di garantire nel contempo una riduzione se non
15 addirittura l'eliminazione di effetti secondari indesiderati, nonché e soprattutto gli effetti tossici e citotossici.

Sommario dell'invenzione

20 Il problema tecnico alla base della presente invenzione è stato quello di mettere a disposizione un prodotto depigmentante in grado di superare gli inconvenienti citati con riferimento alla tecnica nota ed avente le caratteristiche sopracitate.

25 Un simile problema è stato risolto, secondo l'invenzione, da una miscela comprendente acetilglucosamina

e 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol per l'uso come cosmetico e/o medicamento, particolarmente per l'inibizione della biosintesi della melanina.

Vantaggiosamente la miscela secondo l'invenzione può
5 essere utilizzata per uso cosmetico o farmaceutico mediante somministrazione esterna, ad esempio per applicazione sulla cute o sulle mucose, o mediante iniezione sottocutanea, sia in caso di tessuto integro sia in caso di tessuto lesò.

Vantaggiosamente la miscela secondo l'invenzione può
10 essere utilizzata in fase di prevenzione, in fase di contrasto o in fase curativa, nel controllo della produzione del pigmento cutaneo melanina, particolarmente per diminuire la produzione di melanina intesa come produzione di eumelanina e feomelanina, ad esempio nel
15 trattamento di lesioni iperpigmentate della cute di natura ad esempio ma non soltanto patologica, infiammatoria o infettiva, nella prevenzione e/o nel contrasto dei segni dell'invecchiamento cutaneo che si manifestano, tra l'altro, come alterazioni nell'uniformità del colorito
20 cutaneo, nella presenza di rughe e nella perdita di tonicità cutanea, e nel trattamento di macchie solari della pelle causate da esposizione a radiazione ultravioletta.

La presente invenzione ha sorprendentemente dimostrato che l'acetilglucosamina, quando associata al 4-(1-
25 phenylethyl)-1,3-benzenediol, un derivato del

difenilmetano, è in grado di esplicare una marcata azione di inibizione della biosintesi della melanina, notevolmente superiore a quella di ognuno di tali due principi attivi quando usati singolarmente.

5 In particolare, la miscela secondo l'invenzione ha evidenziato che l'associazione tra acetilglucosamina e 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol risulta essere non solo notevolmente più efficace rispetto all'azione esplicata singolarmente da ciascuno dei suddetti composti, ma risulta
10 addirittura comparabile a quella dell'idrochinone, il depigmentante più efficace conosciuto in tecnica nota, senza peraltro mostrare livelli di citotossicità apprezzabili valutati sulla dose utilizzata per contrastare il processo di formazione del pigmento cutaneo.

15 Preferibilmente la presente miscela comprende acetilglucosamina in una concentrazione in peso, sul peso totale della miscela, compresa tra 0,05% e 90%, più preferibilmente tra 0,5% e 10%, più preferibilmente ancora tra 2% e 5%.

20 Preferibilmente la presente miscela comprende 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol in una concentrazione in peso, sul peso totale della miscela, compresa tra 0,05% e 90%, più preferibilmente tra 0,1% e 5,0%, più preferibilmente ancora tra 0,5 e 2%.

25 Ancora in accordo con l'invenzione, si è

sorprendentemente constatato che l'effetto della presente miscela è ulteriormente accresciuto in caso sia presente, insieme ai suddetti principi attivi acetilglucosamina e 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol, l'etil linoleato.

5 Preferibilmente l'etil linoleato è presente nella miscela secondo l'invenzione in una concentrazione in peso, sul peso totale della miscela, compresa tra 0,1% e 35%, più preferibilmente tra 0,23% e 20%, più preferibilmente ancora tra 2% e 15%.

10 In accordo a quanto sopra esposto e sempre secondo l'invenzione, la presente miscela è utilizzata per la produzione di una formulazione cosmetica e/o farmaceutica per il trattamento di inibizione della biosintesi della melanina, e più in generale utilizzata per la preparazione
15 di un cosmetico e/o di un medicamento per l'inibizione della biosintesi della melanina.

Pertanto l'invenzione mette a disposizione anche una formulazione cosmetica e/o farmaceutica comprendente la suddetta miscela ed un veicolo o vettore fisiologicamente
20 accettabile, particolarmente per l'inibizione della biosintesi della melanina.

Con miscela è qui intesa l'associazione dei suddetti principi attivi acetilglucosamina e 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol, con o senza etil linoleato, in una qualsiasi
25 forma chimico-fisica, solida, liquida o gassosa, ad esempio

un miscuglio, una soluzione, una dispersione, un'emulsione, una sospensione, un aerosol, un sol, un gel una schiuma.

Con formulazione è qui inteso un qualsiasi prodotto atto alla somministrazione della presente miscela, per
5 somministrazione esterna o sottocutanea, ad esempio in forma di un unguento, una crema, una pomata, una pasta, un gel, un latte, una lozione, uno spray, una soluzione, un'emulsione, una sospensione, un sapone e simili forme tipiche utilizzate in cosmesi e/o farmacologia.

10 Ulteriori caratteristiche e vantaggi dell'invenzione risulteranno meglio evidenziati dall'esame della seguente descrizione dettagliata di alcune forme di realizzazione preferite, ma non esclusive, illustrate a titolo indicativo e non limitativo.

15 **Descrizione dettagliata dell'invenzione**

Una miscela secondo la presente invenzione comprende acetilglucosamina e 4-(1-fenilettil)-1,3-benzendiolo (conosciuto anche come 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol oppure 4-(1-Phenylethyl)benzene-1,3-diol oppure 4-(1-
20 Phenylethyl)resorcinol oppure 4-(alpha-Methylbenzyl)resorcinol), quali principi attivi per uso cosmetico e/o come medicamento, particolarmente per l'inibizione della biosintesi della melanina.

L'acetilglucosamina è l'ammide acetica della
25 glucosamina, un amino zucchero che è in grado di ostacolare

la glicosilazione dell'enzima tirosinasi, inibendo di conseguenza la maturazione di tale enzima (la tirosinasi è una glicoproteina e per essere attiva necessita di essere glicosilata).

5 Il 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol è un derivato del difenilmetano in grado di comportarsi da inibitore diretto dell'attività catalitica della tirosinasi e, contemporaneamente, di comportarsi nel processo ossidativo da substrato preferenziale (sempre riguardo alla
10 tirosinasi) rispetto alla tirosina. Il 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol è caratterizzato, tra l'altro, da attività antiossidante e di scavenger di radicali liberi, caratteristiche mostrate per altro anche dall'acetilglucosamina e pertanto, come quest'ultima, è
15 utile nel contrastare in senso più generico l'invecchiamento cutaneo sia foto indotto che cronologico.

Sorprendentemente l'invenzione ha mostrato che l'uso combinato dei suddetti composti mostra un effetto ampiamente sinergico, e consente di ottenere una marcata
20 azione di inibizione della biosintesi di melanina a livelli non citotossici.

Senza per questo volersi legare ad alcuna teoria o dimostrazione scientifica, si ritiene che l'uso associato di acetilglucosamina e 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol
25 consente di controllare il processo di biosintesi della

melanina attraverso un meccanismo di azione sincronizzato, in cui l'acetilglucosamina inibisce il processo di glicosilazione della tirosinasi, e quindi la biodisponibilità del medesimo enzima nella forma attiva, ed
5 il 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol ne ostacola l'attività catalitica.

In particolare, i dati sperimentali ottenuti hanno mostrato che l'associazione tra acetilglucosamina e 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol permette di ottenere
10 un'elevata azione depigmentante, superiore a quella ottenuta da ciascuno di tali composti usati singolarmente.

Come sopra anticipato, si ritiene che l'effetto sinergico sia determinato dal diverso meccanismo d'azione dei due composti nel modulare il processo di biosintesi
15 della melanina.

In dettaglio, si ritiene che l'acetilglucosamina agisca principalmente inibendo la glicosilazione della tirosinasi e di conseguenza la maturazione dell'enzima e, quindi, è in grado di diminuirne la biodisponibilità nella
20 forma attiva e glicosilata, mentre si ritiene che il 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol agisca da inibitore dell'attività enzimatica e quindi dell'attività catalitica della tirosinasi.

I due meccanismi portano ad una inibizione della
25 biosintesi della melanina, da non intendere come una

semplice sommatoria dell'intrinseca attività dei due composti ma, probabilmente agendo con un meccanismo biochimico sincronizzato, portano ad una considerevole, inaspettata, diminuzione di melanina prodotta dai melanociti.

Si è verificato infatti che l'utilizzo singolo di acetilglucosamina valutata a diverse concentrazioni di 25 µg/ml, 50 µg/ml e 75 µg/ml non è in grado di determinare una riduzione apprezzabile della biosintesi di melanina, mostrando una riduzione media sulle suddette tre concentrazioni dell' 8%.

Il 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol, invece, utilizzato ad una concentrazione di 10 µg/ml determina una riduzione percentuale della biosintesi della melanina di circa il 50%.

Sorprendentemente, quando i due composti acetilglucosamina e 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol sono associati ed utilizzati congiuntamente rispettivamente ad una concentrazione di 75 µg/ml e di 10 µg/ml, la riduzione del processo di melanogenesi raggiunge una percentuale di inibizione della biosintesi di melanina del 72%, con un aumento di circa il 44% quando comparato al solo 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol e di circa il 25% quando comparato alla miscela di 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol e acetilglucosamina.

Sempre secondo l'invenzione, si è sorprendentemente dimostrato che quando la presente miscela comprende anche etil linoleato l'inibizione della biosintesi della melanina è ulteriormente sensibilmente accresciuta.

5 In particolare, si è verificato che una miscela comprendente anche etil linoleato ad una concentrazione di 50 µg/ml, oltre ad acetilglucosamina e 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol nelle concentrazioni sopra indicate, ha portato ad una inibizione della biosintesi di melanina
10 vicina al 82%, con un aumento dell'attività di inibizione della biosintesi della melanina del 15% circa calcolato sulla capacità di inibizione della biosintesi di melanina data dall'associazione di acetilglucosamina e 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol alle suddette concentrazione,
15 vale a dire 75 µg/ml e rispettivamente 10 µg/ml.

Il suddetto composto etil linoleato può pertanto essere considerato specifico agente sinergista della miscela secondo l'invenzione avendo dimostrato, tra l'altro, che l'utilizzo dell'etil linoleato associato al
20 solo 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol in concentrazioni di 50 µg/ml e rispettivamente di 10 µg/ml determina un'inibizione della biosintesi di melanina di circa il 50%, dato sovrapponibile rispetto alla percentuale del 50% sopra indicata per 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol.

25 Ancora, quando l'etil linoleato è utilizzato in

associazione alla sola acetilglucosamina, in una concentrazione di 50 µg/ml e rispettivamente di 75 µg/ml, l'inibizione della biosintesi di melanina risulta di circa il 15%.

5 Pertanto, in accordo con l'invenzione e con i dati sperimentali riportati, risulta che la presente miscela, quando comprendente essenzialmente acetilglucosamina e 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol, permette di ottenere un sorprendente aumento della capacità di inibizione della
10 produzione di melanina pari a circa il 44% sull'inibizione ottenuta dall'utilizzo del solo 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol, e comunque significativa anche rispetto alla somma dell'inibizione ottenuta dall'uso dei due componenti singolarmente, ed ancora maggiore se calcolato
15 sull'inibizione conseguita dal solo impiego di acetilglucosamina e, inoltre, l'aumento relativo all'inibizione della melanina è ulteriormente sorprendentemente accresciuto in una miscela secondo
20 l'invenzione comprendente anche etil linoleato la cui capacità di inibire la sintesi di melanina, quando usato singolarmente, è significativamente inferiore a quella della presente miscela contenente lo stesso etil linoleato.

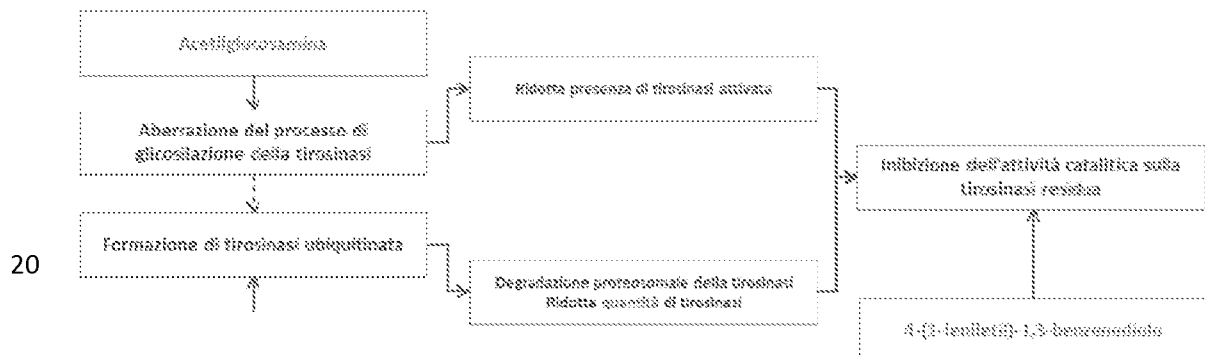
Tutte le composizioni si sono dimostrate non citotossiche.

25 Secondo lo stesso metodo sotto descritto la capacità

di inibire la biosintesi di melanina, indotta a concentrazioni non citotossiche da parte dell'idrochinone è risultata di circa il 40%.

Potrebbe quindi essere postulato un meccanismo d'azione specifico e sinergico in cui l'acetilglucosamina determina una diminuzione della tirosinasi glicosilata, e quindi attiva e contemporaneamente favorisce la digestione proteosomale che è di già stimolata dall'etil linoleato. In tale situazione si inserisce l'azione di inibizione dell'attività catalitica della tirosinasi (quella ancora attiva e biodisponibile) operata dal 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol.

Tale meccanismo d'azione, tra l'altro sostenuto dai dati sperimentali, può essere rappresentato dal seguente schema.



PARTE SPERIMENTALE

Per la valutazione dell'inibizione della biosintesi della melanina da parte della presente miscela è stato utilizzato il modello sperimentale in vitro che consiste di

colture secondarie di un melanoma murino denominato B16. Si tratta di cellule con morfologia fibroblastoide che producono melanina (Fonte: *European Collection of Cell Cultures, ECACC*).

5 Preparazione dei campioni

Per i test polveri dei principi attivi sono state sciolte in etanolo e glicole propilenico (1:1) al 10% (p/p) con successiva diluizione nel terreno di coltura DMEM high glucose + 10% FBS addizionato con antibiotici (Penicillina
10 2000 UI/ml, Streptomicina 1000 UI/ml, Gentamicina 10mg/ml) alle concentrazioni finali:

A) 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol: 10 µg/ml;

B) Acetilglucosamina: 25 µg/ml, 50 µg/ml, 75 µg/ml;

c) Etil linoleato: 50 µg/ml;

15 D) 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol ad una concentrazione di 10 µg/ml e Acetilglucosamina ad una concentrazione di 75 µg/ml;

E) 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol ad una concentrazione di 10 µg/ml, Acetilglucosamina ad una
20 concentrazione di 75 µg/ml ed etil linoleato ad una concentrazione di 75 µg/ml.

F) idrochinone ad una concentrazione di 5 µg/ml (concentrazione non citotossica)

Trattamento ed esposizione

25 Le suddette cellule sono state seminate al passaggio

30 in piastre da 6 pozzetti per 24 ore alla concentrazione di 80000 cellule per pozzetto. Quindi è stato aggiunto terreno di coltura fresco contenente i suddetti campioni. Cellule non trattate sono state utilizzate come controllo
5 negativo mentre come controllo positivo le cellule sono state trattate con idrochinone a concentrazione non citotossica di 5 µg/ml, come sopra indicato punto F).

Ogni campione è stato testato in doppio.

Dopo 72 ore di esposizione è stato effettuato il
10 dosaggio della melanina e delle proteine intracellulari.

Dosaggio della melanina

Le cellule sono state lavate una volta con tampone fosfato (PBS), quindi sono state lisate con NaOH 0,1N. Il lisato è stato scaldato a 60°C per 1 ora per consentire la
15 solubilizzazione della melanina.

La valutazione della quantità di melanina presente nel lisato cellulare è stata eseguita mediante lettura spettrofotometrica ad una lunghezza d'onda di 405nm con un colorimetro (Tecan modello Sunrise remote) equipaggiato con
20 un lettore di piastre.

È stata preparata una curva standard di melanina titolata da 15 a 500 µg/ml.

Dosaggio delle proteine totali

Il dosaggio proteico è stato effettuato secondo il
25 metodo di Bradford (Bradford M., 1975). Le cellule alla

fine del trattamento sono state lavate due volte con PBS sterile a 4°C e lisate tramite trattamento con 400 µl di acqua purificata a 4°C per 15'.

Al lisato sono stati aggiunti 100 µl di dye reagent
5 5X. Quindi è stata preparata con modalità analoghe una curva standard di albumina titolata a 20, 40, 80 e 100 µg/ml. Quindi 200 µl di ogni campione, dei controlli e degli standard, ognuno in triplicato, è stato trasferito in una piastra da 96 pozzetti.

10 La lettura è stata effettuata con un colorimetro (Tecan, Sunrise) equipaggiato con lettore di piastre, a 595 nm.

Interpretazione dei dati

Per quantificare le proteine e la melanina è stata
15 costruita una curva di taratura standard di albumina e melanina e sono state calcolate le concentrazioni nei campioni utilizzando la formula relativa alla curva di interpolazione e le assorbanze relative.

Sono state quindi calcolate le medie dei singoli dati,
20 e per ogni campione è stata calcolata la percentuale di riduzione della melanina, rispetto al controllo negativo:

$$\% \text{ riduzione melanina} = \frac{100 - \mu\text{g/ml melanina} / \mu\text{g/ml proteine campione} * 100}{\mu\text{g/ml melanina} / \mu\text{g/ml proteine controllo negativo}}$$

25

Esempi di formulazioni dell'invenzione

Formulazione 1: Emulsione farmaceutica per uso topico a base di 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol e acetilglucosamina:

	% peso
5	
- steareth 2	2,00
- steareth 21	3,00
- Ppg-15 stearyl etere	10,00
- acido stearico	5,00
10	
- butilidrossitoluolo (BHT)	0,01
- 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol	2,50
- Acetilglucosamina	5,00
- alcol etilico	5,00
- preservativi	q.b.
15	
- acqua	q.b.

Una miscela (detta fase A) comprendente 2% in peso di Steareth 2, 3% in peso di Steareth 21, 10% in peso di Ppg-15 stearyl etere, 5% in peso di acido stearico, 0,01% in peso di (BHT) e 2,50% in peso di - 4-(1-phenylethyl)-1,3-
20 benenediol venne riscaldata ad 80° C. A questa fase A vennero aggiunti quantità idonee di acqua e preservativi riscaldati a 75° C; alla miscela così ottenuta venne infine aggiunta una fase B costituita da una miscela comprendente 5% in peso di acetilglucosamina e 5% di alcol etilico
25 riscaldati a 40° C per ottenere la formulazione 1.

Formulazione 2. Emulsione per uso topico a base 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol, etil linoleato e acetilglucosamina:

		% peso
5	- steareth 2	2,00
	- steareth 21	3,00
	- Ppg-15 stearyl ether	10,00
	- acido stearico	5,00
	- butilidrossitoluolo (BHT)	0,01
10	- 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol	4,50
	- Etil linoleato	10,00
	- Acetilglucosamina	5,00
	- alcol etilico	5,00
	- preservativi	q.b.
15	- acqua	q.b.

La formulazione 2 venne preparata in modo analogo alla formulazione 1, con la differenza che la fase A comprendeva anche 10% in peso di Etil linoleato.

20 Pertanto, in accordo con l'invenzione, la presente miscela potrà comprendente i suddetti composti, nelle diverse combinazioni illustrate, in diversi rapporti ponderali, come sopra indicato, in funzione dell'effetto desiderato e della forma chimico-fisica utilizzata per
25 veicolare l'applicazione sulla cute mediante un veicolo o

vettore idoneo, quindi utilizzata nella realizzazione di formulazioni cosmetiche e/o farmaceutiche indirizzate al controllo della produzione di melanina ed indicate per il trattamento di lesioni iperpigmentate (quali ad esempio
5 lentigo solaris, age spots, melasma e cloasma), per uniformare il colorito cutaneo, per contrastare la formazioni di radicali liberi e contrastare o prevenire i segni dell'invecchiamento cutaneo quali rughe e mancanza di tonicità cutanea, e in generale per il miglioramento delle
10 condizioni estetiche della cute

I vantaggi della presente invenzione, già apparsi evidenti nel corso della descrizione sopra riportata, possono essere riassunti rimarcando che è messa a disposizione una miscela comprendente acetilglucosamina e
15 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol per l'uso come cosmetico e/o medicamento, ed in particolare per inibire la biosintesi di melanina, e una relativa formulazione cosmetica e/o farmaceutica comprendente la presente miscela, per il trattamento di lesioni iperpigmentate della
20 cute, quali ad esempio ma non soltanto lentigo solaris, age spots, melasma e cloasma, per uniformare il colorito cutaneo, per contrastare la formazioni di radicali liberi e contrastare o prevenire i segni dell'invecchiamento cutaneo quali rughe e mancanza di tonicità cutanea e in generale
25 per il miglioramento delle condizioni estetiche della cute,

dall'efficacia particolarmente marcata nel ridurre la produzione di melanina in assenza di citotossicità.

La presente invenzione rappresenta quindi un sostanziale ed innovativo miglioramento rispetto all'arte
5 nota fino ad oggi conosciuta, sia in termini di efficacia sia in termini di sicurezza di utilizzo.

In conclusione, la presente miscela, nelle diverse forme di realizzazione illustrate e descritte, ha sorprendentemente mostrato un effetto ampiamente maggiore,
10 quindi sinergico, rispetto all'effetto ottenuto da ciascun componente della miscela utilizzato singolarmente, ed anche rispetto alla somma degli effetti ottenuti utilizzando ciascun componente singolarmente, valutati sempre a livello non citotossico.

15 Alla presente invenzione, nelle sue forme di realizzazione illustrate e descritte, allo scopo di soddisfare esigenze contingenti e specifiche, un tecnico del ramo potrà apportare numerose modifiche, tutte peraltro contenute nell'ambito di protezione dell'invenzione, quale
20 definito dalle rivendicazioni di seguito riportate.

RIVENDICAZIONI

1. Miscela comprendente acetilglucosamina e 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol per l'uso come cosmetico e/o medicamento.
- 5 2. Miscela secondo la rivendicazione 1, in cui l'acetilglucosamina ha una concentrazione in peso, sul peso totale della miscela, compresa tra 0,05% e 0,90%, preferibilmente tra 0,5% e 10%, più preferibilmente tra 2% e 5%.
- 10 3. Miscela secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol ha una concentrazione in peso, sul peso totale della miscela, compresa tra 0,05% e 90%, preferibilmente tra 0,1% e 5,0%, più preferibilmente tra 0,5 e 2%.
- 15 4. Miscela secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente inoltre etil linoleato.
5. Miscela secondo la rivendicazione 4, in cui l'etil linoleato ha una concentrazione in peso, sul peso totale della miscela, compresa tra 0,1% e 35%, preferibilmente tra 20
20 0,23% e 20%, più preferibilmente tra 2% e 15%.
6. Miscela secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti per l'inibizione della biosintesi della melanina.
7. Miscela secondo una qualsiasi delle rivendicazioni
25 precedenti per il trattamento di lesioni iperpigmentate

della cute, tra cui lentigo solaris, age spots (macchie di invecchiamento), melasma, cloasma.

8. Miscela secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti per uniformare il colorito cutaneo e/o
5 contrastare la formazioni di radicali liberi e/o contrastare o prevenire i segni dell'invecchiamento cutaneo quali rughe e mancanza di tonicità cutanea.

9. Formulazione cosmetica e/o farmaceutica comprendente una miscela secondo una qualsiasi delle
10 rivendicazioni precedenti ed un veicolo fisiologicamente accettabile.

MIXTURE FOR THE INHIBITION OF MELANIN BIOSYNTHESIS

CLAIMS

1. Mixture comprising acetylglucosamine and 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol for use as a cosmetic and/or
5 medicament.

2. Mixture according to claim 1, wherein acetylglucosamine is at a concentration by weight of between 0.05% and 0.90%, preferably between 0.5% and 10%, more preferably between 2% and 5%, based on the total
10 weight of the mixture.

3. Mixture according to claim 1 or 2, wherein 4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol is at a concentration by weight of between 0.05% and 90%, preferably between 0.1% and 5.0%, more preferably between 0.5 and 2%, based on the
15 total weight of the mixture.

4. Mixture according to any one of the preceding claims, further comprising ethyl linoleate.

5. Mixture according to claim 4, wherein the ethyl linoleate is at a concentration by weight of between 0.1%
20 and 35%, preferably between 0.23% and 20%, more preferably between 2% and 15%, based on the total weight of the mixture.

6. Mixture according to any one of the preceding claims for the inhibition of melanin biosynthesis.

25 7. Mixture according to any one of the preceding claims for the treatment of hyperpigmented skin lesions

including lentigo solaris, age spots (spots of aging),
melasma, chloasma.

8. Mixture according to any one of the preceding
claims for rendering uniform the color of the skin and/or
5 counteracting the formation of free radicals and/or
counteracting or preventing signs of skin aging such as
wrinkles and lack of skin tone.

9. Cosmetic and/or pharmaceutical formulation
comprising a mixture according to any one of the preceding
10 claims and a physiologically acceptable carrier.