

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 911 516**

(51) Int. Cl.:

**A61K 8/49** (2006.01)  
**A61K 8/55** (2006.01)  
**A61Q 19/02** (2006.01)  
**A61Q 19/08** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2017 PCT/SG2017/050030**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.07.2017 WO17127025**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2017 E 17741744 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2022 EP 3405193**

---

(54) Título: **Una composición cosmética y el uso de la misma para regular la calidad de la piel**

(30) Prioridad:

**19.01.2016 SG 10201600391R**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.05.2022**

(73) Titular/es:

**ACHROMAZ PTE. LTD. (100.0%)  
No. 1 Cleantech Loop 03-13 CleanTech One  
Singapore 637141, SG**

(72) Inventor/es:

**CHEETHAM, PETER SAMUEL JAMES;  
LANGWALLNER, CHRISTOPH;  
LANGWALLNER, MARGIT y  
TAN, WEN JUE AMELIA**

(74) Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones:**

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

**ES 2 911 516 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

Una composición cosmética y el uso de la misma para regular la calidad de la piel

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de composiciones y métodos para aclarar la piel.

10 Antecedentes de la invención

15 La siguiente discusión de los antecedentes de la invención se destina únicamente a facilitar una comprensión de la presente invención. Sin embargo, se apreciará que la discusión no es un reconocimiento o admisión de que cualquiera de los materiales mencionados sea publicado, conocido o parte del conocimiento general común en la técnica como en la fecha de prioridad de la solicitud.

20 Los cosméticos y productos de cuidado personal que aclaran la piel son importantes en muchos países del mundo y especialmente en Asia. Los productos para aclarar la piel actúan previniendo el oscurecimiento de la piel debido a la acción de la luz solar y de las hormonas endógenas. El bronceado y oscurecimiento de la piel se debe a la formación de melanina en las células de melanocitos en la capa de la dermis de la piel por una vía metabólica que comienza con la fenilalanina y luego con la tirosina, y se transfiere en forma de melanosomas a los queratinocitos que migran a la epidermis para proporcionar protección contra la luz ultravioleta (UV) a las células más abajo de ellos. Se puede producir un intervalo de melaninas que varían en color de individuo a individuo en dependencia de su genética y exposición a la luz solar. Hay dos tipos generales, las eumelaninas que son de color marrón oscuro y luego las feomelaninas que son de color marrón rojizo o incluso de color más claro que se forman por la incorporación de cisteína y a veces, otros compuestos como el glutatión y la cisteína en el polímero de melanina.

25 La vía metabólica de la melanogénesis tiene lugar en las células de los melanocitos y comienza con la tirosina que se convierte en dopaquinona a través de L-3, 4-dihidroxifenilalanina (L-dopa) por la cresolasa y luego las actividades de catecolasa de la enzima tirosinasa. Entonces, la dopaquinona reacciona de dos maneras, ya sea incorporando cisteína o glutatión para formar cisteinildopa, por ejemplo, que conducen a la formación de feomelaninas, o la dopaquinona se convierte en ácido dihidroxiindol carboxílico (DHICA o leucodopacromo) por la proteína 2 similar a la tirosinasa (TLP2-DHICA isomerasa o tautomerasa). Luego, DHICA reacciona con la proteína 1 similar a la tirosinasa (TLP1-DHICA oxidasa) para formar dopacromo, que luego se descarboxila espontáneamente formando dihidroxiindol y luego se oxida a 5,6-dihidroxiquinolona. Estos diversos indoles se polimerizan para formar melaninas de diversas formas en dependencia de los diversos intermedios de indol producidos como se mencionó anteriormente.

30 Los aclaradores de la piel pueden funcionar en varias etapas de esta vía. Uno de los sitios de acción más comunes de los aclaradores de la piel es la inhibición de la enzima tirosinasa que convierte la tirosina en L-dopa. Los ingredientes activos para aclarar la piel de uso común en los cosméticos incluyen el ácido kójico (KA), que inhibe la tirosinasa y posiblemente otras proteínas similares a la tirosinasa que actúan en las etapas posteriores de la vía de la melanogénesis. Otros ingredientes activos aclarantes de la piel tienen diferentes mecanismos de acción, por ejemplo, la niacinamida inhibe la transferencia de melanina de los melanosomas a los queratinocitos y las alfa y beta-arbutinas que son glucósidos de hidroquinona que tienen una acción blanqueadora sobre la propia melanina.

35 45 Otro enfoque para lograr aclarar la piel es usar materiales que afecten las vías de señalización que controlan la melanogénesis. Se han identificado varias vías de señalización, como la participación de compuestos como el óxido nítrico que activa la guanilato quinasa para producir monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) que estimula la melanogénesis y los diacilglicéridos que se forman por la radiación UV y que activan la proteína quinasa C  $\beta$  (PKC beta) que fosforila y de esta manera activa la tirosinasa.

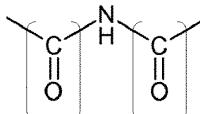
40 50 La vía metabólica de la melanogénesis se inicia de dos formas principales, ya sea de forma endógena o iniciada por UV. En el primero, la glándula pituitaria produce la hormona estimulante de melanocitos alfa ( $\alpha$ -MSH) por la escisión selectiva de los péptidos precursores pro-opiomelanocortina (POMC) y luego la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).  $\alpha$ -MSH y ACTH se unen al receptor de melanocortina 1 (MC1-R), que se encuentra en la superficie de la membrana del melanocito, que activa la adenilil ciclase para producir monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) que activa la proteína quinasa A para activar el factor de transcripción, proteína de unión al elemento de respuesta AMPc (CREB) y para estimular el factor de transcripción asociado a microtúbulo (MITF) que a su vez estimula la síntesis de la tirosinasa y otras proteínas involucradas en la producción de melanina, así como también el gen Rab27a y la producción de la proteína melanofilina que está involucrada en el transporte de melanina en forma de melanosomas a lo largo de las dendritas del melanocito, desde donde se transfiere a los queratinocitos por fagocitosis, un proceso que está controlado por el receptor acoplado a proteína G (GPCR) receptor 2 activado por proteasa (PAR-2).

55 60 65 El papel de MC1-R en la melanogénesis es complejo. En ausencia de estimulación por  $\alpha$ -MSH, tiende a producir feomelaninas y parece haber una heterogeneidad considerable en los MC1-R presentes en diferentes personas, lo

que también da como resultado la formación de diferentes melaninas y de esta manera, la posesión de pieles de diferentes tonos y grados de oscuridad y luz.

Otra forma en que se inicia la melanogénesis es mediante los fotones UV de la luz solar. Estos tienen tres efectos principales. Los rayos UV generan oxígeno singlete, una forma altamente reactiva de dioxígeno en la piel, especialmente a través de fotosensibilizadores en la piel como las porfirinas. Además, la UVB en particular daña el ADN en las células de la piel y como resultado, la reparación por escisión produce productos de degradación diméricos de la timina base de pirimidina. Se forman dos tipos principales, los más comunes son los dímeros de ciclobutano (CBD) junto con fotoproductos 6,4 menos numerosos pero supuestamente más activos, los cuales contienen una subestructura común basada en amida -C(=O)-NH-C(=O)-,

10



15

y con la formación de CBD y la melanogénesis que tienen el mismo espectro de acción, lo que demuestra que los rayos UV inducen la melanogénesis. Los CBD estimulan la melanogénesis al regular y activar el sistema supresor de tumores p53 en los queratinocitos, con el p53 actuando como un factor de transcripción que se une al promotor de POMC y estimula la formación de POMC que se cataboliza selectivamente para formar  $\alpha$ -MSH, ACTH y endorfinas. La unión de  $\alpha$ -MSH a MC1-R también tiene el efecto de activar el sistema MITF de manera similar a las citoquinas como se indicó anteriormente. Además, la  $\alpha$ -MSH también se une a los receptores en la superficie de los melanocitos, como MC1-R, que luego activa la adenilil ciclasa y finalmente, MITF, como se describió anteriormente, lo que activa la tirosinasa y otras enzimas, como las proteínas similares a la tirosinasa 1 y 2 que son esenciales para la formación de melanina. Otra vía por la cual los rayos UV estimulan la melanogénesis es estimulando directamente los queratinocitos y fibroblastos en la piel, que producen el factor de células madre (SCF) en respuesta, que luego se une a su receptor cKit (cKitR) que induce proteínas quinásas activadas por mitógenos (MAPK) que fosforilan y de esta manera activan MITF que activa la vía de la melanogénesis como se describió anteriormente.

20

25

30

Se sabe que estos procesos que involucran a MC1-R son antagonizados por péptidos de señalización de agutí, que actúan como antagonistas de la unión de  $\alpha$ -MSH a MC1-R, y tienen el efecto de reducir la formación de melanina y de aumentar la proporción de feomelaninas que son producido en ausencia de  $\alpha$ -MSH, y de esta manera la modificación del tono de la piel de las personas a un tono más rojo.

35

El oxígeno singlete estimula los queratinocitos y fibroblastos para producir citoquinas, especialmente el receptor de endotelina tipo B-1 (ETB1), SCF y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). Estos se unen a los receptores de los melanocitos con ETB1 y SCF mediante la unión a los receptores tipo B-2 del receptor de endotelina (ETB2) y cKitR respectivamente. Una vez activados, estos receptores estimulan el sistema MITF en el núcleo de los melanocitos, por ejemplo, la unión de SCF a su cKitR induce la proteína quinasa activada por mitógeno que fosforila MITF y de esta manera lo activa. El MITF activado regula al alza la producción de una serie de proteínas, incluidas la tirosinasa, la proteína similar a la tirosinasa 1 (TLP1) y la proteína similar a la tirosinasa 2 (TLP2) que catalizan etapas esenciales en la vía metabólica de la melanogénesis y la melanofilita, que es una de las proteínas involucrada en la transferencia de melanina en forma de melanosomas a los queratinocitos, que implica su unión a Rab27a y se mueve a lo largo de las dendritas de los melanocitos a través de los filamentos de miosina. Además, la formación de la prostaglandina PGE2 es estimulada por el oxígeno singlete, que además de causar inflamación también estimula la producción de metaloproteasas de matriz (MMP) que juegan un papel importante en el envejecimiento de la piel debido a su reparación imperfecta de las proteínas de la piel dañadas durante muchos episodios de la exposición solar, y también más concretamente por la degradación del colágeno IV de la membrana basal de la piel que da lugar a la formación de manchas solares (*léntigo senil*).

40

45

50

Base de datos DPNG [En línea] MINTEL; 1 de diciembre de 2015, "Crema reparadora de manos y uñas día y noche", Número de acceso a la base de datos 3703613 describe un producto cosmético reparador que aclara las manchas oscuras y combate la hiperpigmentación de la piel que comprende inosina y guanosina.

55

Base de datos DPNG [En línea] MINTEL; 1 noviembre 2012, "Protector labial menta SPF 4", Número de acceso a la base de datos 1925308 describe un protector labial de menta que comprende sacarina y maltol.

US 2003/157176 A1 (Nakamura y otros) describe una pasta de dientes que comprende sacarina de sodio y guanina.

60

Si bien hay muchos productos cosméticos y de cuidado personal disponibles en el mercado, el desarrollo de formulaciones mejoradas y eficientes en productos cosméticos y de cuidado personal para aclarar la piel y la calidad de la piel ha recibido y continúa recibiendo un interés público significativo. Junto con esto, ha existido el deseo de establecer composiciones cosméticas que proporcionen las características de buena compatibilidad con la piel, especialmente bajo potencial de irritación, actividad mejorada, viscosidad reducida, actividad antimicrobiana mejorada sin conservantes adicionales y vida útil prolongada. Además, estas características y propiedades deben proporcionarse de manera segura, legal y rentable.

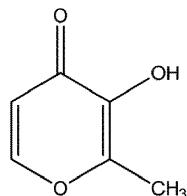
65

En consecuencia, existe la necesidad de proporcionar composiciones y métodos alternativos para regular la calidad de la piel que busquen abordar al menos algunos de los problemas descritos anteriormente, o al menos proporcionar una alternativa.

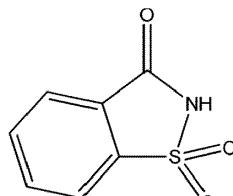
5 Resumen de la invención

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición que comprende: dos o más compuestos, seleccionados del grupo que consiste en sacarina, sacarina de sodio, maltol y teobromina que tienen las siguientes estructuras:

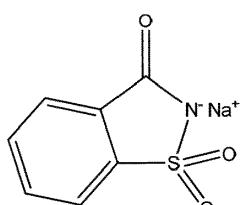
10



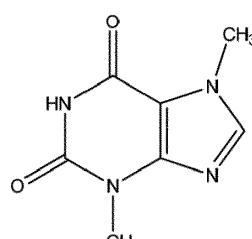
15



20



25



o sus sales, en una combinación seleccionada del grupo que consiste de:

30

- i. sacarina y maltol;
- ii. sacarina de sodio y maltol;
- iii. maltol y teobromina;
- iv. sacarina, maltol y teobromina; y
- v. sacarina de sodio, maltol y teobromina

35

para aclarar la piel.

De acuerdo con una modalidad de la invención, se proporciona el uso de la composición para aclarar la piel, en el que la composición comprende maltol en una cantidad de 0,01 a 10 % en peso basada en el peso total de la composición.

40

De acuerdo con una modalidad de la invención, se proporciona el uso de la composición para aclarar la piel, en donde la composición comprende sacarina o sacarina de sodio en una cantidad de 0,01 a 70 % en peso basado en el peso total de la composición.

45

De acuerdo con una modalidad de la invención, se proporciona el uso de la composición para aclarar la piel, en donde cada uno de los dos o más compuestos se proporciona en forma de un extracto derivado de un material vegetal o levadura.

50

De acuerdo con una modalidad de la invención, se proporciona el uso de la composición para aclarar la piel, en donde el maltol y/o la teobromina se proporcionan en forma de un extracto derivado de un material vegetal o levadura.

55

De acuerdo con una modalidad de la invención, se proporciona el uso de la composición para aclarar la piel, en donde la composición comprende además zinc o catión de cobre que forma heterodímero de los dos o más compuestos.

60

De acuerdo con una modalidad de la invención, se proporciona el uso de la composición para aclarar la piel, en donde el aclaramiento de la piel incluye reducir la melanogénesis endógena y/o inducida por UV; actividades reductoras de la vía metabólica de la melanogénesis y/o una o más de las vías de señalización que controlan la actividad de la vía metabólica de la melanogénesis; reducir el contenido de melanina de la piel de un sujeto; aclaramiento de la piel, manchas pigmentadas, pecas, imperfecciones y círculos oscuros alrededor de los ojos del sujeto.

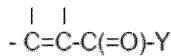
65

De acuerdo con una modalidad de la invención, se proporciona el uso de la composición para aclarar la piel, en donde los dos o más compuestos tienen propiedades antibacterianas y propiedades reductoras de la viscosidad cuando se formulan en la composición.

## Temática divulgada en la presente descripción

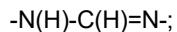
El objeto descrito en la presente descripción no forma parte de la invención. Los términos "divulgación" y "ejemplo" tal como se describen en la presente descripción se refieren a información que puede ser útil en el contexto de la presente invención pero que no forma parte de la invención.

En la presente descripción, se proporciona el uso de una composición que comprende dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene una subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica que tiene la siguiente estructura I:



en donde Y es una segunda subestructura inmediatamente adyacente a la subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica y se selecciona de uno de los siguientes grupos que consisten en:

- (i) grupo basado en hidroxilo que incluye -OH o -C(=)-OH;
- (ii) grupo éter, -O-;
- (iii) grupo sultama, -N(H)-S(=O)<sub>2</sub>-;
- (iv) grupo lactama, -N(H)-C(=O)-;
- (v) grupo apolar que incluye estructuras cíclicas basadas en mentol o carotenoides;
- (vi) grupo secundario que contiene aldimina que incluye -N(H)-C(NH<sub>2</sub>)=N- o

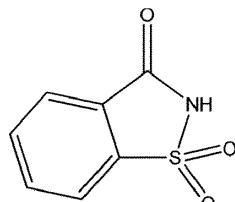
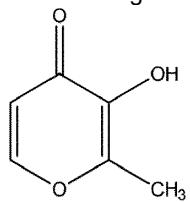


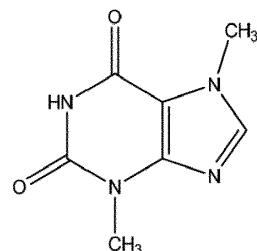
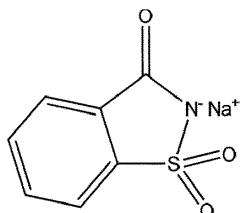
- (vii) grupo amina, -NH<sub>2</sub>;
- (viii) grupo basado en amina secundaria, -N(H)-; y
- (ix) grupo basado en amida que incluye -N(H)-C(=O)- o -N(H)-C(=O)-N(H)-;

en donde los dos o más compuestos tienen cada uno una subestructura Y diferente seleccionada de los diferentes grupos (i) al (ix) y/o diferentes subgrupos (a) al (f) definidos como sigue:

- (a) compuesto de gamma-pirona y sus sales que tienen la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica inmediatamente adyacente a la segunda subestructura Y que consiste en el grupo hidroxilo o basado en hidroxilo;
- (b) compuesto de sultama y sus sales que contienen la subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica inmediatamente adyacente a la segunda subestructura Y que consiste en el grupo sulfonamida que forma una estructura de anillo de sultama;
- (c) compuesto similar al indol y sus sales compuestas de anillos bicíclicos aromáticos y heterocíclicos de cinco miembros que contienen la subestructura carbonilo alílica inmediatamente adyacente a la segunda subestructura Y que consiste en un grupo amida y forma una estructura lactama;
- (d) compuesto similar a la ciclohex-2-enona y sus sales que tienen la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica inmediatamente adyacente a la segunda subestructura Y que contiene un segundo enlace insaturado que hace que el compuesto sea dialílico o parcialmente dialílico;
- (e) compuestos de tipo adenina y sus sales con estructuras heterobicíclicas de cinco y seis miembros que contienen la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica adyacente a la segunda subestructura Y que consta de uno o más grupos aldimina secundaria y uno o más grupos amina secundaria; y
- (f) compuesto similar a la purina o similar a la xantina y sus sales que contienen la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica inmediatamente adyacente a la segunda subestructura Y que consiste en un grupo amino secundario o el N(H)-C(=O)-N(H)-grupo, y

además, en donde los dos o más compuestos se seleccionan del grupo que consiste en sacarina, sacarina de sodio, maltol y teobromina que tienen las siguientes estructuras:





10 y sus derivados, isómeros, sales y/o combinaciones de los mismos, para aclarar la piel.

En un ejemplo de la presente descripción, se proporciona un uso de la composición para aclarar la piel, en donde la composición comprende sacarina y maltol, o sacarina de sodio y maltol.

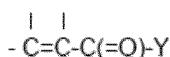
15 En otro ejemplo de la descripción, se proporciona un uso de la composición para aclarar la piel, en donde la composición comprende maltol y teobromina.

En otro ejemplo de la descripción, se proporciona un uso de la composición, en donde la composición comprende sacarina, maltol y teobromina, o sacarina de sodio, maltol y teobromina.

20 También se describe en la presente descripción un método para regular la calidad de la piel de un sujeto. El método comprende la etapa de aplicar tópicamente una cantidad efectiva de la composición cosmética o para el cuidado personal como se describe en la presente descripción sobre la piel de un sujeto.

25 También se describe en la presente descripción un método para aclarar la piel que comprende la etapa de aplicar tópicamente una cantidad efectiva de la composición cosmética o para el cuidado personal de la presente invención sobre la piel de un sujeto, para aclarar la piel.

30 También se describe en la presente descripción un método para determinar una composición para su uso en la regulación o mejora de la calidad de la piel de un sujeto. El método comprende medir la calidad de la piel de un sujeto; identificar dos o más compuestos con actividades inhibidoras de la melanogénesis seleccionando dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene una subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica que tiene la siguiente estructura I:



en donde Y es una segunda subestructura inmediatamente adyacente a la subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica y se selecciona de uno de los siguientes grupos que consisten en:

40 (i) grupo basado en hidroxilo que incluye -OH o -C(=)-(OH);  
 (ii) grupo basado en carbonilo que incluye -C(=)-C(=O)-CH<sub>3</sub>;

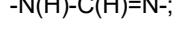
(iii) grupo éter, -O-;

(iv) grupo sultam, -N(H)-S(=O)<sub>2</sub>-;

(v) grupo lactama, -N(H)-C(=O)-;

45 (vi) grupo apolar que incluye estructuras cíclicas basadas en mentol o carotenoides;

(vii) grupo secundario que contiene aldimina que incluye -N(H)-C(NH<sub>2</sub>)=N- o



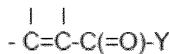
50 (viii) grupo amina, -NH<sub>2</sub>;

(ix) grupo basado en amina secundaria, -N(H)-; y

(x) grupo basado en amida que incluye -N(H)-C(=O)- o -N(H)-C(=O)-N(H)-; y

55 preparar una formulación basada en la calidad de la piel medida para mejorar la calidad de la piel mediante el uso de los compuestos identificados.

También se describe en la presente descripción un método para determinar una composición para su uso como agente para aclarar la piel. El método comprende determinar el tipo de piel de un sujeto; identificar dos o más compuestos con actividades inhibidoras de la melanogénesis mediante la selección de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene una subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica que tiene la siguiente estructura I:



65 en donde Y es una segunda subestructura inmediatamente adyacente a la subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica y se selecciona de uno de los siguientes grupos que consisten en:

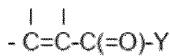
- (i) grupo basado en hidroxilo que incluye -OH o -C(=)-OH;  
 (ii) grupo éter, -O-;  
 (iii) grupo sultama, -N(H)-S(=O)<sub>2</sub>-;  
 (iv) grupo lactama, -N(H)-C(=O)-;  
 (v) grupo apolar que incluye estructuras cíclicas basadas en mentol o carotenoides;  
 (vi) grupo secundario que contiene aldimina que incluye -N(H)-C(NH<sub>2</sub>)=N- o

10 -N(H)-C(H)=N-;

- (vii) grupo amina, -NH<sub>2</sub>;  
 (viii) grupo basado en amina secundaria, -N(H)-; y  
 (ix) grupo basado en amida que incluye -N(H)-C(=O)- o -N(H)-C(=O)-N(H)-; y

15 preparar una formulación basada en el tipo de piel determinado del sujeto mediante el uso de los compuestos identificados.

También se describe en la presente descripción un método para identificar un compuesto con actividades inhibidoras de la melanogénesis. El método comprende seleccionar un compuesto que contiene una subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica que tiene la siguiente estructura I:



25 en donde Y es una segunda subestructura inmediatamente adyacente a la subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica y se selecciona de uno de los siguientes grupos que consisten en:

- (i) grupo basado en hidroxilo que incluye -OH o -C(=)-OH;  
 (ii) grupo basado en carbonilo que incluye -C(=)-C(=O)-CH<sub>3</sub>;  
 (iii) grupo éter, -O-;  
 (iv) grupo sultam, -N(H)-S(=O)<sub>2</sub>-;  
 (v) grupo lactama, -N(H)-C(=O)-;  
 (vi) grupo apolar que incluye estructuras cíclicas basadas en mentol o carotenoides;  
 (vii) grupo secundario que contiene aldimina que incluye -N(H)-C(NH<sub>2</sub>)=N- o

35 -N(H)-C(H)=N-;

- (viii) grupo amina, -NH<sub>2</sub>;  
 (ix) grupo basado en amina secundaria, -N(H)-; y  
 (x) grupo basado en amida que incluye -N(H)-C(=O)- o -N(H)-C(=O)-N(H)-.

Otros aspectos de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de la siguiente descripción de modalidades específicas de la invención junto con las figuras adjuntas.

45 Breve descripción de las figuras

En las figuras, que ilustran, únicamente a manera de ejemplo, modalidades de la presente invención, en las que:

50 La figura 1 es un gráfico que muestra los resultados obtenidos en un ensayo clínico. El gráfico muestra la comparación del costo en uso entre una composición de producto que contiene niacinamida y una composición de producto que contiene maltol y sacarina de sodio.

La figura 2 muestra la relación entre la mejora del tono de la piel a lo largo del tiempo en una aplicación de ensayo de la composición del producto que contiene maltol y sacarina de sodio.

La figura 3 muestra el efecto de una composición de producto que contiene maltol (1,5 %) y sacarina de sodio (1,5 %) sobre las ojeras y las líneas finas alrededor de los ojos después de 28 días de aplicación.

La figura 4 muestra las actividades antimicrobianas del maltol y la sacarina juntas sobre la estabilidad de vida útil de diversas composiciones durante un período de 28 días.

La figura 5 muestra la estabilidad del color y la emulsión de las diversas muestras de prueba después de 30 días de almacenamiento a 45 °C.

La figura 6 muestra los efectos del maltol y la sacarina de sodio sobre las viscosidades de diversas composiciones de formulación.

La figura 7 muestra la mejora de diversas composiciones sobre los cambios en el índice de melanina de la piel durante 14 y 28 días.

La figura 8 es un gráfico de regresión lineal que compara el grado de reducción del índice de melanina de la piel (SMI) con el uso de maltol y sacarina de sodio (M+SS) frente a la reducción media del SMI para aquellos que usan M o SS solos. Se calculó la diferencia en el número de personas entre M+S versus la media (M o S) para

cada categoría de reducción de SMI, específicamente (<0, <5, <10, <15, <20, <25, <30, <35, <40, <45, <50, <55) en el punto de tiempo de 28 días.

5 La figura 9 es un gráfico de regresión lineal que compara el grado de reducción del índice de melanina de la piel (SMI) con el uso de maltol y sacarina de sodio (M+SS) frente a la reducción media del SMI para quienes usan M solo. Se calculó la diferencia en el número de personas entre M+S versus M para cada categoría de reducción del SMI, específicamente (<0, <5, <10, <15, <20, <25, <30, <35, <40, <45, <50, <55) en el punto de tiempo de 28 días.

10 La figura 10 es un gráfico de regresión lineal que compara el grado de reducción del índice de melanina de la piel (SMI) con el uso de maltol y sacarina de sodio (M+SS) frente a la reducción media del SMI para aquellos que usan SS solo. Se calculó la diferencia en el número de personas entre M+S versus SS para cada categoría de reducción de SMI, específicamente (<0, <5, <10, <15, <20, <25, <30, <35, <40, <45, <50, <55) en el punto de tiempo de 28 días.

15 La figura 11 es un gráfico que muestra los resultados de las pruebas de citotoxicidad realizadas en algunos de los compuestos de la presente descripción, en base a la fluorescencia, a varias concentraciones de 75 µM, 100 µM y 300 µM.

#### Descripción detallada de la invención

##### (A) Definiciones

20 A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece el tema en la presente descripción. Tal como se utilizan en la presente descripción, se proporcionan las siguientes definiciones para facilitar la comprensión de la presente invención.

25 Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera.

30 Como se usa en la memoria descriptiva, el término "alquilo" se refiere a un grupo saturado o insaturado que comprende un átomo de carbono e hidrógeno.

Como se usa en la memoria descriptiva, el prefijo "ciclo" se refiere a la estructura en forma de anillo.

35 A lo largo de este documento, a menos que se indique de otra forma, los términos "que comprende", "que consiste en" y similares, deben interpretarse como no exhaustivos o, en otras palabras, con el significado de "incluido, pero no limitado a".

##### (B) Métodos de cribado

40 Hasta hace relativamente poco tiempo, los clientes solo requerían productos que fueran lo más efectivos posible para aclarar la piel. Pero ahora han surgido nuevas necesidades. Ya no es suficiente buscar compuestos aclaradores de la piel más efectivos o materiales que produzcan una piel más clara o que actúen más rápidamente, sino compuestos o materiales que también den mejoras significativas a las características radiantes y juveniles de la piel, que también tengan excelentes propiedades cosméticas beneficios como la sensación en la piel y la uniformidad de la aplicación. También son deseables otras ventajas relacionadas con la comercialización, como el uso de fuentes de ingredientes naturales o tradicionales y la ausencia de conservantes sintéticos. Además, estos beneficios y propiedades deben brindarse de manera conveniente, estable, segura, legal y rentable. Por lo tanto, la solución a las necesidades anteriores no es solo un aclarador de la piel más activo que contenga un ingrediente activo como un compuesto que inhibía la tirosinasa de manera más eficaz, sino un ingrediente que satisfaga los requisitos de los clientes que comúnmente se denominan antienvejecimiento de la piel.

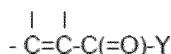
45 El envejecimiento de la piel se produce como consecuencia natural del envejecimiento, el llamado envejecimiento cronológico. Esto ocurre como resultado de la exposición a la luz solar y en particular, a la radiación UVA, lo que se denomina fotoenvejecimiento. Una causa común de estos tipos de envejecimiento es que ambos ocurren acumulativamente como resultado de la exposición a especies reactivas de oxígeno que poseen uno o más electrones despareados. En el envejecimiento cronológico, las ROS se producen por metabolismo, y en el fotoenvejecimiento, por la acción de los fotones UV. Los signos visibles del envejecimiento de la piel incluyen líneas finas y arrugas, manchas pigmentadas como las "manchas de la edad" y una pérdida general de elasticidad y firmeza de la piel. Fisiológicamente, el envejecimiento de la piel está asociado con la degradación de la matriz extracelular y un aplandamiento de la unión epidérmica-dérmica. Los mecanismos del envejecimiento de la piel incluyen cómo la luz ultravioleta estimula la producción de citocinas que, a su vez, estimula la formación de metaloproteinasas de la matriz, como la elastasa y la colagenasa. Esto degrada la matriz extracelular y daña la unión epidérmica-dérmica, lo que puede provocar la formación de manchas de la edad.

50 En respuesta a estos múltiples requisitos, se ha adoptado el siguiente enfoque, comenzando por el entendimiento de que, debido a los diferentes procesos fisiológicos que contribuyen a la apariencia de la piel y al envejecimiento de la

- piel, se requieren muchos ingredientes activos diferentes y porque ahora se sabe que la melanogénesis es un proceso complejo, tanto por el número de etapas de la vía metabólica implicada como por las vías de señalización que la controlan. Por lo tanto, para ser muy efectivo, un aclarador de la piel debe inhibir o antagonizar tantas etapas como sea posible en las vías metabólicas y de señalización de la melanogénesis, como las enzimas y los receptores. Para hacer esto, se necesitan una serie de ingredientes activos, pero idealmente cada ingrediente activo tenga múltiples mecanismos de acción diferentes para inhibir tantas etapas en las vías metabólicas y de señalización de la melanogénesis así como también para mejorar la calidad de la piel al aclarando la piel de una manera que realza el tono de la piel aclarada y logrando otras mejoras en la calidad de la piel tales como la mejora en la suavidad de la piel y la reducción de arrugas y líneas finas.
- En consecuencia, se buscaron e identificaron compuestos multifuncionales con un mínimo de dos o más de las actividades para aclarar la piel y mejorar la calidad de la piel, así como también con actividades específicas altas. Esto es para reducir tanto el número de compuestos que deben formularse conjuntamente como las concentraciones de ingredientes activos que deben formularse para reducir la posibilidad de que se produzcan efectos indeseables en la piel, como la irritación de la piel. Luego se idearon combinaciones complementarias de compuestos con diferentes estructuras y de esta manera, diferentes actividades, nuevamente para buscar más beneficios para la calidad de la piel, como su contribución a la fragancia y el aroma, la sensación en la piel y la facilidad de aplicación de los productos formulados.
- Entonces se pueden hacer variaciones en las combinaciones de alta actividad específica y compuestos multifuncionales para satisfacer los requisitos específicos de grupos particulares de consumidores y en última instancia, los requisitos de clientes individuales. Luego, los compuestos identificados se pueden envasar o formular en formas de un solo uso o de múltiples usos, como cápsulas o frascos; y en diferentes actividades apropiadas para clientes que desean mejorar la calidad de su piel rápidamente o más rápidamente y mantener la calidad de piel deseada lograda.
- Para obtener dichos ingredientes activos multifuncionales, los compuestos que se seleccionaron deben tener características y propiedades naturales, tradicionales, seguras, legales y rentables que hagan que los compuestos sean aceptables y asequibles para comercializar en masa para los clientes y hacerlos utilizables en la calle así como también marcas de lujo. A continuación, se examinó la presencia de múltiples mecanismos de acción en los compuestos, que pueden estar en una o más etapas de la propia vía de la melanogénesis y/o en las vías de señalización que controlan la síntesis y distribución de la melanina, junto con efectos beneficiosos sobre la calidad de la piel factores como la luminosidad, el tono de la piel, la reducción de las arrugas y las manchas de la edad, las propiedades antiirritantes y la mejora de la suavidad, tersura, uniformidad del tono y elasticidad que contribuyen a un efecto antienvejecimiento de la piel y una apariencia radiante y juvenil. También es deseable la reducción del crecimiento microbiano en la piel para reducir el daño por la luz ultravioleta debido a los microorganismos que depositan materiales sobre la piel que acentúan los efectos de la radiación ultravioleta, como las porfirinas.
- El método de selección utilizado en la presente descripción se ve favorecido por la comprensión de las características estructurales y/o subestructuras que están asociadas con y que al menos en parte dictan, los mecanismos de acción de los compuestos en los que ocurren, relativa e independientemente de la completa estructuras químicas de los compuestos. Cualquier estructura o subestructura individual puede ejercer dos o más mecanismos de acción diferentes. Por ejemplo, subestructuras particulares tienden a ser responsables de uno o más mecanismos de acción que incluyen los siguientes tipos generales: captura de especies reactivas de oxígeno producidas por la acción de la luz ultravioleta sobre la piel; actuando como antagonistas en las vías de señalización tales como versus agonistas, por ejemplo, α-MSH en los receptores MC1-R; enzimas inhibidoras tales como tirosinasa o TLP1 y TLP2; o regulando a la baja la síntesis de proteínas como citocinas y enzimas implicadas en la melanogénesis, especialmente a través de factores de transcripción como MITF; y el empaquetamiento de melanina en los melanosomas y la transferencia a los queratinocitos. Las ventajas de este enfoque son que selecciona compuestos activos que no se detectarían en pantallas simples basadas en la inhibición de una sola enzima, o que no permiten probar las vías inducidas por UV.
- El método de detección comprende además la detección de compuestos con beneficios cosméticos adicionales, como la capacidad de dar productos estables que, cuando se formulan, no decoloran el producto, no separan el producto en diferentes fases, no se contaminan, oxidan o manchan con microbios o ropa teñida. Otros beneficios incluyen mejorar la estabilidad física de la formulación, reduciendo la viscosidad de la formulación para que se puedan agregar ingredientes activos adicionales sin reducir la facilidad de aplicación y la sensación en la piel del producto cosmético.
- Los usos de los compuestos identificados luego se evaluaron en combinación para determinar la capacidad de lograr un aclarado de la piel rápido y efectivo y una piel aclarada de alta calidad, lograda de una manera suave y delicada que se lleva a cabo mejor inhibiendo solo parcialmente varias etapas en la vía de la melanogénesis y/o vías de señalización u otros procesos fisiológicos, de modo que el efecto acumulativo general sobre la luminosidad y la calidad de la piel es mayor que si se utiliza un solo ingrediente activo con un solo mecanismo de acción. Mientras que cuando se usa una combinación de diferentes ingredientes activos para aclarar la piel, actúan rápidamente para producir una piel visiblemente aclarada de alta calidad, junto con otros beneficios como se detalla anteriormente.

Mediante el uso de este enfoque en la selección de un candidato adecuado para su uso en el aclarado de la piel y la mejora de la calidad de la piel, se ha identificado un intervalo de compuestos estructuralmente diversos que tienen beneficios de aclarado, tono y calidad de la piel y/o beneficios de formulación. Los compuestos poseen varios mecanismos de acción diferentes pero complementarios.

En la presente descripción se describe un método para identificar un compuesto con actividades inhibidoras de la melanogénesis. El método comprende seleccionar un compuesto que contiene una subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica que tiene la siguiente estructura I:



en donde Y es una segunda subestructura inmediatamente adyacente a la subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica y se selecciona de uno de los siguientes grupos que consisten en:

- (i) grupo basado en hidroxilo que incluye -OH o -C(=)-OH;
- (ii) grupo basado en carbonilo que incluye -C(=)-C(=O)-CH<sub>3</sub>;
- (iii) grupo éter, -O-;
- (iv) grupo sultam, -N(H)-S(=O)<sub>2</sub>-;
- (v) grupo lactama, -N(H)-C(=O)-;
- (vi) grupo apolar que incluye estructuras cíclicas basadas en mentol o carotenoides;
- (vii) grupo secundario que contiene aldimina que incluye -N(H)-C(NH<sub>2</sub>)=N- o  
-N(H)-C(H)=N-;
- (viii) grupo amina, -NH<sub>2</sub>;
- (ix) grupo basado en amina secundaria, -N(H)-; y
- (x) grupo basado en amida que incluye -N(H)-C(=O)- o -N(H)-C(=O)-N(H)-;

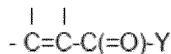
Se encontró que la eficacia del aclaramiento de la piel y las mejoras en la calidad de la piel se pueden maximizar mediante el uso de una combinación de compuestos, con cada compuesto que contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I y una segunda subestructura Y seleccionada de uno de los grupos (i)-(x) como se ha descrito anteriormente en la presente descripción. Se encontró que los compuestos funcionan mejor cuando se usan en combinación entre sí, particularmente cuando se combinan compuestos con diferente subestructura Y, ya que cada uno de los compuestos con diferente subestructura Y tendría diferentes mecanismos de acción y de esta manera, los compuestos pueden inhibir las vías de melanogénesis múltiple.

Las subestructuras identificadas como determinantes de las actividades aclaradoras de la piel de los compuestos de la presente descripción son esenciales para identificar y diseñar composiciones con actividades inhibidoras de la melanogénesis. Sin estas subestructuras, se requeriría un cribado de alto rendimiento y costoso, que consume tiempo y esfuerzo, mientras que, por el contrario, las subestructuras permiten llevar a cabo cribados de bajo rendimiento muy productivos.

Los compuestos de la presente descripción poseen actividades que mejoran el tono de la piel y la calidad de la piel y tienen ventajas de formulación. Los compuestos se pueden usar con ventaja en combinación entre sí y especialmente cuando se formulan en productos cosméticos y de cuidado personal en combinación con compuestos y materiales complementarios que potencian sus actividades aclaradoras de la piel, como potenciadores de la penetración epidérmica, o reducen la pigmentación de la piel, como los rayos UV absorbentes, bloqueadores de UV y con aclaradores de la piel utilizados actualmente y que tienen actividades rejuvenecedoras y antienvejecimiento y/o ventajas de formulación tales como actividades de prolongación de la vida útil.

#### (C) Compuestos y Composición

De acuerdo con la presente descripción, se proporciona el uso de una composición para aclarar la piel. La composición comprende dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene una subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica que tiene la siguiente estructura I:



en donde Y es una segunda subestructura inmediatamente adyacente a la subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica y se selecciona de uno de los siguientes grupos que consisten en:

- (i) grupo basado en hidroxilo que incluye -OH o -C(=)-OH;
- (ii) grupo éter, -O-;

- (iii) grupo sultama, -N(H)-S(=O)<sub>2</sub>-;  
(iv) grupo lactama, -N(H)-C(=O)-;  
(v) grupo apolar que incluye estructuras cílicas basadas en mentol o carotenoides;  
(vi) grupo secundario que contiene aldimina que incluye -N(H)-C(NH<sub>2</sub>)=N- o  
5 -N(H)-C(H)=N-;

(vii) grupo amina, -NH<sub>2</sub>;  
10 (viii) grupo basado en amina secundaria, -N(H)-; y  
(ix) grupo basado en amida que incluye -N(H)-C(=O)- o -N(H)-C(=O)-N(H)-;

sus derivados, isómeros, sales y/o combinación de los mismos; y un vehículo cosméticamente aceptable.

15 Los dos o más compuestos y/o sus derivados, isómeros, sales y/o combinación de los mismos que contienen la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica (ACSS) se seleccionan de uno o más de los siguientes grupos que consisten en:

20 (a) Compuestos de gamma-pirona y sus sales que contienen la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica inmediatamente adyacente a la segunda subestructura Y que consiste en el grupo hidroxilo. Los compuestos que pertenecen a este grupo actúan inhibiendo la tirosinasa, como antioxidantes, incluso como secuestrantes de especies reactivas de oxígeno, como el oxígeno singlete, e inhibiendo la formación de citocinas. Los ejemplos de tales compuestos incluyen, pero no se limitan a, maltol, etilmaltol, ácido acetilsalicílico, ácido aconítico y ácido protocatéquico;

25 (b) Compuestos de sultama y sus sales que contienen la subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica inmediatamente adyacente a la segunda subestructura Y que consiste en el grupo sulfonamida que forma una estructura de anillo de sultama. Los compuestos pertenecientes a este grupo actúan como antagonistas del receptor MC1-R. Los ejemplos de tales compuestos incluyen, pero no se limitan a, sacarina, sacarina de sodio y acesulfamo de potasio;

30 (c) Compuestos de tipo indol y sus sales compuestas de anillos bicíclicos aromáticos y heterocíclicos de cinco miembros que contienen la subestructura carbonilo alílica inmediatamente adyacente a la segunda subestructura Y que consta de un grupo amida y forma una estructura lactama. Los compuestos pertenecientes a este grupo inhiben la proteína tipo tirosina 1 y/o 2. El ejemplo de dicho compuesto incluye, pero no se limita a, fthalimida;

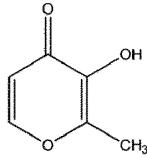
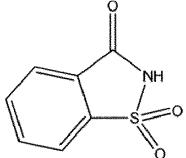
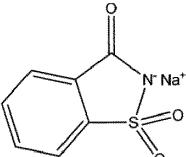
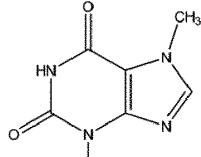
35 (d) Compuestos similares a ciclohex-2-enona y sus sales que tienen la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica inmediatamente adyacente a la segunda subestructura Y que contiene un segundo enlace insaturado que hace que el compuesto sea dialílico o parcialmente dialílico. Los compuestos que pertenecen a este grupo tienen mecanismos de acción que incluyen la eliminación de especies reactivas de oxígeno, como el oxígeno singlete, y la inhibición de la formación de citoquinas. El ejemplo de tales compuestos incluye, pero no se limita a, cantaxantina;

40 (e) Compuestos de tipo adenina y sus sales con estructuras heterobicíclicas de cinco y seis miembros que contienen la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica adyacente a la segunda subestructura Y que consta de uno o más grupos aldimina secundaria y uno o más grupos amina secundaria. Los compuestos que pertenecen a este grupo actúan por mecanismos que incluyen la inhibición de la adenilil ciclase. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen, pero no se limitan a guanina, guanosina, monofosfato de guanosina, inosina, monofosfato de inosina;

45 (f) Compuestos de tipo purina o xantina y sus sales que contienen la subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica inmediatamente adyacente a la segunda subestructura Y que consiste en un grupo amino secundario o el N(H)-C(=O)-N (H)-grupo. Se sabe que los compuestos que pertenecen a este grupo son antagonistas de los receptores de unión de adenosina. Los compuestos actúan mediante mecanismos que incluyen la inhibición de la adenilil ciclase, o que pueden inhibir la adenilil ciclase y de esta manera, actúan como inhibidores indirectos de la proteína quinasa privándolas de AMP cíclico, o pueden formar complejos con los dímeros de timina y evitar que se unan a sus receptores. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen, entre otros, teobromina, hipoxantina, xantina y uracilo.

además, los dos o más compuestos se seleccionan del grupo que consiste en:

Nombre compuesto	del	Estructura química	Nombre compuesto	del	Estructura química
Maltol			Sacarina		

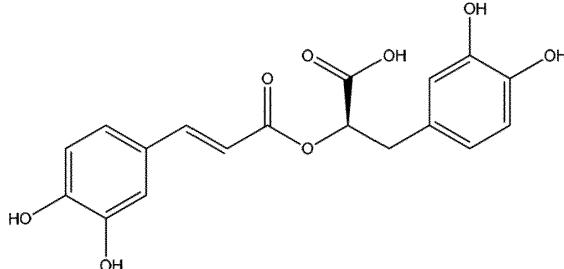
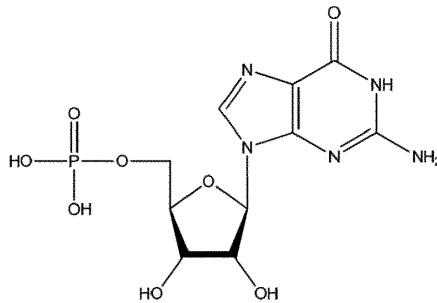
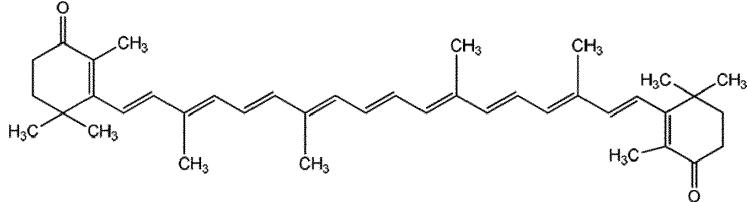
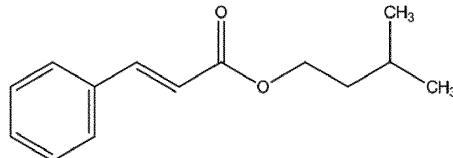
Nombre del compuesto	Estructura química	Nombre del compuesto	Estructura química
5		10	
10 Sacarina de sodio		15 Teobromina	

20 y sus derivados, isómeros, sales y/o combinación de los mismos.

A modo de referencia, los ejemplos de otros compuestos son los siguientes:

Nombre del compuesto	Estructura química	Nombre del compuesto	Estructura química
Ácido deshidroacético (DHAA)		Ácido isodeshidroacético	
Guanina		Inosina	
Monofosfato de Inosina (IMP)		Hipoxantina	
Etilmaltol		Ácido eritórbico	
Ácido citrazínico		Anhídrido isotónico	
Ácido protocatéquico (PCA)		Nootkatona	

Criptotanshinona		Acesulfamo K (acesulfamo de potasio)	
S-carvone		R-carvona	
Antranilamida		Beta-damascenona	
Xantina		Antranilato de metilo	
Ácido trans-aconítico		Ácido cis-aconítico	
Ftalimida		4-Cetoisoforona	
Uracilo		Guanosina	

	Ácido rosmarínico	
5		
10		
15	Monofosfato de guanosina	
20		
25	Cantaxantina	
30		
35	Cinamato de Isoamilo	
40		
45	Ácido acetilsalicílico	
50		

y sus derivados, isómeros, sales y/o combinación de los mismos.

55 Los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar en forma de un extracto derivado de un material vegetal o levadura. Los ejemplos de tales compuestos incluyen, pero no se limitan a maltol, teobromina, extractos de lúpulo y extractos de levadura que contienen inosina, monofosfatos de guanosina y/o purinas.

60 En un ejemplo de la descripción, los dos o más compuestos contienen cada uno subestructuras Y diferentes. En otro ejemplo, los dos o más compuestos contienen cada uno diferentes subestructuras Y, con cada una de las subestructuras Y seleccionada de diferentes grupos (i)-(ix).

En otros ejemplos, la composición comprende dos o más compuestos que contienen la misma o diferente subestructura Y, con cada una de las subestructuras Y seleccionada del mismo o diferentes grupos (i)-(ix), y uno o más agentes aclaradores de la piel.

Los compuestos descritos anteriormente en la presente descripción incluyen compuestos en los que la melanogénesis inducida por UV se reduce mediante alguna combinación de iniciadores inactivadores de las vías de señalización de la melanogénesis producidas por la acción de la luz solar, como la radiación UV y en particular la radiación UVB sobre la piel, mediante la inhibición de uno o más de las etapas en una vía de melanogénesis o una o más vías de señalización de melanogénesis, e inhibiendo una o más etapas en la vía de melanogénesis desde el aminoácido precursor hasta la melanina transferida a los queratinocitos.

5 Los compuestos descritos anteriormente en la presente descripción incluyen compuestos que poseen alguna combinación de inhibición de la melanogénesis, mejora del tono de la piel, efectos de mejora en uno o más aspectos 10 de la calidad de la piel, como mejorar la suavidad de la piel o reducir las arrugas o las ojeras alrededor de los ojos y uno o más beneficios de formulación tales como extender la vida útil de los productos cosméticos al prevenir el crecimiento de contaminantes microbianos.

15 Los dos o más compuestos de la presente descripción pueden poseer una combinación diferente de dos o más actividades diferentes de mejora de la calidad de la piel y con diferentes mecanismos de acción útiles debido a la complejidad del proceso de melanogénesis y el intervalo de efectos y propiedades deseables en la calidad de la piel. Los efectos y propiedades deseables en la calidad de la piel incluyen aclarar la piel, mejorar el tono de la piel y otras 20 características deseables de la piel, como la suavidad, la reducción de las arrugas y las ojeras alrededor de los ojos y las ventajas de la formulación para los productos cosméticos en los que se utilizan, como extender la vida útil o reduciendo la viscosidad de las cremas y mejorando así su facilidad de esparcimiento sobre la piel de manera que cada compuesto tiene diferentes propiedades multifuncionales para mejorar la calidad de la piel.

25 La composición de la presente descripción que comprende los dos o más compuestos como se describe anteriormente en la presente descripción tiene dos o más efectos de aclaramiento de la piel y mejora de la calidad de la piel tales como mejorar el tono de la piel aumentando a\* (tono rosado-rojo) y/o reduciendo b\* (tono de piel amarillo) respectivamente y/o reduciendo las líneas finas y las arrugas, la intensidad de las manchas pigmentadas o el daño microbiano; y/o mejorar la luminosidad de la piel, las propiedades antiirritantes, la suavidad, la tersura, la elasticidad, la regeneración de las células de la piel y la uniformidad de la apariencia y otras características de la piel joven. Los efectos se prueban e ilustran en los Ejemplos 5, 6 y 7 más abajo.

30 30 La composición de la presente descripción que comprende los dos o más compuestos descritos anteriormente posee una o más características o propiedades que brindan beneficios de calidad en forma de ventajas de formulación cuando los compuestos se usan en productos cosméticos o de cuidado personal. La composición posee propiedades de prolongación de la vida útil, un aroma positivo, una viscosidad reducida de las cremas sobre los 35 productos a los que se añade la composición y de esta manera, mejora la facilidad de esparcir las cremas sobre la piel o la resistencia a la formación de color durante el almacenamiento. Estas características o propiedades se ilustran en los Ejemplos 8, 9 y 10 más abajo.

40 40 La composición de la presente descripción tiene actividades específicas altas, de manera que la composición puede producir una piel visiblemente mejorada dentro de una o dos semanas de uso, incluso cuando se usa en concentraciones bajas y sin ningún ingrediente adicional para mejorar las actividades, como potenciadores de la penetración epidérmica y para mejorar los productos de consumo en los que se utilizan, como poder hacer reivindicaciones sin conservantes, minimizando de esta manera cualquier irritación de la piel debido a los 45 conservantes químicos utilizados u otros efectos indeseables. Estas características o propiedades se ilustran en los Ejemplos 1 y 17.

50 50 La composición de la presente descripción puede reducir visiblemente el grado de pigmentación de la piel humana dentro de los 14 días cuando se aplica dos veces al día disuelta en una crema o alguna otra forma similar a una dosis de menos del 1 % p/p pero sin ningún otro material activo como ingredientes potenciadores de la penetración que están presentes en la crema que pueden potenciar la actividad de los compuestos, o que pueden reducir la pigmentación de la piel inducida por UV tales como absorbentes de UV, que generalmente están menos disponibles y de esta manera son más caros que los compuestos de esta invención para que se puedan hacer productos finales fáciles de formular y de bajo costo. Este efecto se ilustra en el Ejemplo 1 más abajo.

55 55 En algunos ejemplos de la presente descripción, el uso de la composición descrita en la presente descripción incluye compuestos con actividades para aclarar la piel que reducen la melanogénesis endógena y/o inducida por UV, junto con alguna combinación de tono de piel adicional, mejora de la calidad de la piel y/o cosmética y ventajas de formulación. Una modalidad ilustrativa de esta invención incluye el uso de una composición que comprende dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en sacarina, maltol, teobromina, sus derivados, isómeros, sales y/o combinación de los mismos. En una modalidad, la composición comprende sacarina y/o sus sales y maltol, preferentemente sacarina de sodio y maltol. En otra modalidad, la composición comprende maltol y teobromina. En otra modalidad más, la composición comprende sacarina y/o sus sales, maltol y teobromina.

65 También se ha demostrado que maltol es un aclarador de la piel in vivo y con una actividad reductora de la melanogénesis ex vivo, junto con actividad antioxidante, actividades que mejoran el tono y la calidad de la piel.

En el Ejemplo 3 más abajo, se muestra que el maltol (3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-ona) puede reducir eficazmente la actividad de la melanogénesis como resultado de probar el efecto aclarante del maltol en melanocitos cultivados (ver la Tabla X en Ejemplo 3) con una IC50 de 0,065 g/l en ensayos de melanocitos cultivados B16

5 La composición que comprende maltol no tiene una tendencia significativa a decolorarse cuando se formula en una concentración inferior al 2 % en productos cosméticos o de cuidado personal. La composición posee actividades antimicrobianas y antioxidantes suficientes para extender la vida útil de los productos cosméticos o de cuidado personal formulados sin necesidad de ningún otro ingrediente conservante. Las actividades de maltol como se describe en la presente descripción anteriormente se describen en las Tablas I, II, III, V, VI y X, y en los Ejemplos 1 y  
10 3 más abajo.

Se ha demostrado que la sacarina de sodio tiene actividades que mejoran el tono y la calidad de la piel, incluidas las propiedades que imparten luminosidad y luminosidad a la piel, junto con propiedades reductoras de la viscosidad cuando se formulan en productos, actividad antimicrobiana suficiente para extender la vida útil de los productos formulados sin necesidad de ningún otro conservantes y la capacidad de formar sacárido de zinc cuando la sacarina se formula con una fuente de zinc como hidróxido u óxidos de zinc, junto con actividad aclarante de la piel in vivo, con una actividad reductora de la melanogénesis ex vivo de IC50 de 0,055 g/l en Ensayos de melanocitos cultivados B16 (ver Tabla X y Ejemplo 3). Las actividades de la sacarina de sodio, tal como se han descrito anteriormente, se describen en las Tablas I, II, III, V, VI, X y los Ejemplos 1, 3 y 16 más abajo.

20 La sacarina de sodio, cuando se usa en combinación con maltol, forma una composición cosmética que produce una mejor actividad antimicrobiana en función del peso de la composición en comparación con la sacarina de sodio o el maltol que se usan individualmente, de esta manera la combinación prolonga la vida útil del cosmético formulado o producto de cuidado personal. En el Ejemplo 3 más abajo, se muestra que la sacarina de sodio cuando se usa en combinación con maltol puede reducir eficazmente la actividad de la melanogénesis como resultado de probar el efecto aclarante de la combinación en melanocitos cultivados (ver Tabla X en el Ejemplo 3), con una IC50 de 0,046 g/l en ensayos de melanocitos cultivados con B16, inferior a la que se obtendría si se utilizara solo maltol o sacarina de sodio. Las actividades de la sacarina de sodio cuando se usa en combinación con maltol como se describe anteriormente en la presente descripción se describen en las Tablas y Ejemplos relevantes más abajo.

25 30 35 Tanto el maltol como la sacarina (y la sacarina de sodio) tienen buenas actividades antimicrobianas, pero cuando se usan en ensayos de B16 o en piel humana (en estudios clínicos), ambos están expuestos a células de mamíferos que se esperaría que fueran más sensibles que las células microbianas. Sin embargo, las células de los mamíferos apenas se ven afectadas. Tanto el maltol como la sacarina o la combinación de maltol y sacarina no muestran actividades citotóxicas reales sobre las células B16 o sobre la piel humana intacta.

40 45 50 En cuanto a sus actividades inhibidoras de la melanogénesis, el maltol es un inhibidor de la tirosinasa y también un antioxidante, que incluye la eliminación del oxígeno singlete generado por la acción de la luz solar sobre la piel. Por el contrario, la sacarina (2H-1lamda 6, 2-benzotiazol-1,1,3-triona) no tiene actividad inhibidora de la tirosinasa ni antioxidante; pero contiene un grupo lipofílico en forma de anillo aromático combinado con sus grupos amida y sulfonamida, lo que le da una estructura análoga al 'farmacóforo' de los péptidos de señalización agutí (ASP) que contiene una fenilalanina y sus enlaces amida asociados. Dado que las ASP se han identificado como antagonistas endógenos de la unión de  $\alpha$ -MSH a MC1-R y de esta manera, actúan como un inhibidor fisiológico de la síntesis de melanina, es probable que la sacarina tenga un antagonista similar y actividades inhibidoras de la melanogénesis, particularmente como combinaciones de sus propiedades lipofílicas y tanto su grupo amida como su grupo sulfonamida, podrían imitar la actividad antagonista del farmacóforo ASP. Las actividades complementarias de mejora de la calidad de la piel del maltol y la sacarina pueden explicarse de manera similar. El oxígeno singlete estimula las citocinas que activan no solo la melanogénesis, sino también la formación de MMP, como colagenasas y elastasas que desempeñan un papel clave en el envejecimiento de la piel y en la formación de manchas de la edad. Igualmente, el antagonismo de la unión de  $\alpha$ -MSH a MC1-R no solo inhibe la melanogénesis sino que también aumenta la proporción de feomelaninas producidas, en lugar de eumelaninas, dando a la piel un aspecto más sonrojado y juvenil.

55 60 65 El uso de compuestos activos con mecanismos de acción y características diferentes pero complementarios se extiende a los beneficios de formulación de las combinaciones de los compuestos de la presente invención. Mientras que el maltol tiene actividad bactericida, la sacarina es bacteriostática e interfiere con la síntesis de ácido fólico. La sacarina y el maltol tienen diferente solubilidad en agua y de esta manera tienden a proteger diferentes fases de productos emulsionados y tienen diferentes propiedades de penetración epidérmica. Se ha demostrado que el uso de sacarina de sodio o sacarina junto con maltol reduce significativamente la viscosidad de los productos cosméticos y de cuidado personal. Esto es ventajoso ya que una viscosidad reducida permite la adición de otros compuestos (por ejemplo, acesulfamo de potasio, incluidas partículas como dióxido de titanio u óxido de zinc), lo que brinda más flexibilidad a los formuladores, sin reducir la facilidad de aplicación y la sensación en la piel del producto. Además, la sacarina de sodio utilizada en combinación con maltol también proporciona una fragancia más agradable, a diferencia del uso individual de cualquiera de los ingredientes activos.

En varias modalidades, el uso de la composición de acuerdo con la invención, en donde los dos o más compuestos presentes en la composición incluyen maltol en una cantidad que oscila entre 0,01 y 10 % en peso en base al peso total de la composición. En otras modalidades, el maltol está presente en una cantidad de 0,02 a 5 % en peso en base al peso total de la composición. En modalidades adicionales, el maltol está presente en una cantidad de 0,01 a 1 % en peso o aproximadamente 0,25 % en peso basado en el peso total de la composición.

En diversas modalidades, el uso de la composición según la invención, en donde los dos o más compuestos presentes en la composición cosmética o de cuidado personal incluyen sacarina y/o su derivado, incluyendo su sal cosméticamente aceptable tal como sacarina de sodio. En diversas modalidades, la sacarina o la sacarina de sodio

está presente en una cantidad que oscila entre el 0,01 y el 70 % en peso basado en el peso total de la composición. En otras modalidades, la sacarina o sacarina de sodio está presente en una cantidad de 0,01 a 60 % en peso en base al peso total de la composición. En otras modalidades, la sacarina o sacarina de sodio está presente en una cantidad de 0,01 a 50 % en peso en base al peso total de la composición. Aún otras modalidades, la sacarina o sacarina de sodio está presente en una cantidad de 0,01 a 40 % en peso en base al peso total de la composición.

En modalidades adicionales, la sacarina o sacarina de sodio está presente en la composición en una cantidad de 0,01 a 30 % en peso en base al peso total de la composición. En modalidades adicionales, la sacarina o sacarina de sodio está presente en la composición en una cantidad de 0,01 a 20 % en peso en base al peso total de la composición. En aún otras modalidades, la sacarina o la sacarina de sodio está presente en la composición en una cantidad de 0,01 a 10 % en peso en base al peso total de la composición. Aún en otras modalidades, la sacarina o

sacarina de sodio está presente en una cantidad de 0,02 a 5 % en peso en base al peso total de la composición. En diversas modalidades, la sacarina o sacarina de sodio está presente en la composición en una cantidad de 0,01 a 1 % en peso o aproximadamente 0,25 % en peso en base al peso total de la composición.

La teobromina tiene una actividad reductora de la melanogénesis de IC50 de 0,037 g/l en ensayos de melanocitos cultivados B16, como se describe en la Tabla X y el Ejemplo 3. También se puede utilizar en forma de extractos de cacao.

Otros compuestos con estructuras similares al maltol incluyen etilmaltol, ácido acetilsalicílico, ácido citrazínico y ácido deshidroacético. Los valores IC50 de estos compuestos oscilan en un intervalo entre 0,059 y 0,262 g/l en ensayos de inhibición de la melanogénesis de células de melanocitos B16 cultivadas (véase la Tabla VI, Ejemplo 2). Estos compuestos también tienden a tener actividades bactericidas y fungicidas, por lo que pueden extender la vida útil de los productos formulados que contienen dichos compuestos. Otros compuestos incluyen cantaxantina, ácido aconítico, ácido protocatéquico, criptotanshinona, ubiquinona, ubisemiquinona, alfa-ácidos humulona, cohmulona y adhumulona, beta-ácidos lupulona, colupulona y adlupulona y extractos de lúpulo que los contienen, incluidos extractos hervidos que contienen isohumulona, humulínico y ácido isohumulínico y que también puede contener xantohumol y que es un inhibidor de las MMPs elastasa y colagenasa.

También descrita en la presente descripción, la composición comprende una combinación de compuestos que incluyen sacarina, maltol, teobromina, acesulfamo de potasio y ácido dihidroacético.

Las sulfamidas cíclicas/dióxidos de oxatiazolinona como el acesulfamo y sus sales, en particular, el acesulfamo de potasio tiene una actividad inhibidora de la melanogénesis con una CI50 de 0,058 g/l en ensayos de melanocitos cultivados B16, como se muestra en la Tabla X y el Ejemplo 3 más abajo.

Los compuestos de la presente descripción también incluyen ftalimida y sus sales, particularmente, ftalato de potasio que tiene estructuras de tipo indol. En particular, la ftalimida tiene una actividad inhibidora de la melanogénesis con una IC50 de 0,089 g/l en ensayos de melanocitos cultivados B16, como se muestra en la Tabla X y el Ejemplo 3 más abajo.

Los compuestos con estructuras de purina similares incluyen hipoxantina (IC50 de 0,07 g/l, Tabla X, Ejemplo 3), xantina, nucleósidos de purina y derivados de nucleótidos como el monofosfato de inosina (IMP) (IC50 de 0,227 g/l, Tabla X, Ejemplo 3) y monofosfato de guanosina (GMP) (IC50 de 0,07 g/l, Tabla X, Ejemplo 3) y sus metabolitos como guanina (IC50 de 0,056 g/l, Tabla X, Ejemplo 3), hipoxantina y xantina, que también pueden ser utilizado en forma de extractos de levadura. Además, los compuestos con subestructuras similares incluyen ácido citrazínico (IC50 de 0,077 g/l, Tabla X, Ejemplo 3) y anhídrido isatoico (IC50 de 0,132 g/l, Tabla X, Ejemplo 3), y su producto hidratado ácido antranílico N-carboxílico ácido.

Las actividades de mejora de la calidad de la piel de los compuestos descritos en la presente descripción también pueden mejorarse mediante su uso como sales con cationes con beneficios tópicos comprobados para la salud y la calidad, como el zinc y el cobre en forma de sales homodiméricas o heterodiméricas. Los ejemplos de sales de zinc homodiméricas y heterodiméricas de los compuestos de la presente invención, en particular, maltol, ácido deshidroacético, sacarina, teobromina y acesulfamo, incluyen los homodímeros Zn(sacarina)<sub>2</sub>, Zn(maltol)<sub>2</sub>, Zn(teobromina)<sub>2</sub>, Zn (ácido deshidroacético)<sub>2</sub>, Zn(acesulfamo)<sub>2</sub>; y los heterodímeros sacarina-Zn-maltol, sacarina-Zn-acesulfamo, sacarina-Zn-ácido deshidroacético, sacarina-Zn-teobromina; maltol-Zn-ácido deshidroacético, maltol-Zn-teobromina, maltol-Zn-acesulfamo; ácido deshidrocético-Zn-teobromina, ácido deshidroacético-Zn-acesulfamo y teobromina-Zn-acesulfamo. Las sales de zinc se obtienen cuando dichos compuestos se formulan con compuestos

de zinc tales como óxido de zinc, hidróxido de zinc o gluconato de zinc de forma que sus sales de zinc se formen una vez formulados los compuestos (ver Ejemplo 16).

- 5 Las sales de cobre homodiméricas y heterodiméricas de los compuestos de la presente invención, en particular, maltol, ácido deshidroacético, sacarina, teobromina y acesulfamo, incluyen los homodímeros Cu(sacarina)<sub>2</sub>, Cu(maltol)<sub>2</sub>, Cu (teobromina)<sub>2</sub>, Cu(ácido deshidroacético)<sub>2</sub>, Cu(acesulfamo)<sub>2</sub>; y los heterodímeros sacarina-Cu-maltol, sacarina-Cu-acesulfamo, sacarina-Cu-ácido deshidroacético, sacarina-Cu-teobromina; maltol-Cu-ácido deshidroacético, maltol-Cu-teobromina, maltol-Cu-acesulfamo; ácido deshidrocético-Cu-teobromina, ácido deshidroacético-Cu-acesulfamo y teobromina-Cu-acesulfamo.
- 10 Los compuestos de la presente descripción incluyen combinaciones de las sales de zinc y cobre anteriores de los compuestos de la presente invención y también las sales heterodiméricas compuestas de un anión seleccionado de los compuestos descritos en la presente descripción, por ejemplo, sacarina y un segundo anión seleccionado a partir de compuestos que se sabe que tienen actividades para aclarar la piel y/o mejorar la calidad de la piel, como el ácido kójico, para formar sales heterodiméricas, como la sacarina-Zn/Cu-ácido kójico, heterodímeros de zinc/cobre que constan de un anión, como la sacarina o maltol, etc., y un segundo anión que es un conocido activo antienvjecimiento o mejorador de la calidad de la piel, como el ácido ascórbico, o alfa-hidroxiácidos, como los ácidos glicólico y láctico con actividad descamativa, y heterodímeros de zinc/cobre que consisten en un anión que es un activo aclarador de la piel conocido como el anterior junto con un segundo anión que es un ingrediente activo antienvjecimiento conocido. Para fines de referencia, la sal comprende sales homodiméricas y/o heterodiméricas en las que un catión de zinc une los dos aniones idénticos o diferentes. En otras modalidades, la sal comprende sales homodiméricas y/o heterodiméricas en las que un catión de cobre une los dos aniones idénticos o diferentes.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- El uso de los compuestos de la presente invención incluye además compuestos en los que su mecanismo o mecanismos de acción para aclarar la piel incluyen uno o más de inactivar los productos del daño UV en la piel que inician la melanogénesis, tales como especies reactivas de oxígeno, o la generación de citoquinas y otros compuestos de señalización, actuando como antagonistas o agonistas inversos en las vías de señalización, inhibiendo enzimas, afectando la actividad de los factores de transcripción o regulando a la baja la síntesis de proteínas implicadas en la melanogénesis.
- Los compuestos descritos en la presente descripción incluyen además compuestos que poseen una estructura o una subestructura o subestructuras que les otorgan un mecanismo o mecanismos de acción para aclarar la piel, lo que implica la inhibición de la vía metabólica de la melanogénesis y/o la inhibición de una o más vías de señalización de la melanogénesis y además, uno o más mecanismos de acción para mejorar la calidad del tono de la piel y/o la calidad de la piel mediante la inhibición de procesos indeseables y/o la estimulación de procesos deseables y que implican uno o más beneficios de formulación.
- Los compuestos descritos en la presente descripción incluyen además compuestos que actúan como antagonistas o agonistas inversos en el receptor MC1-R y al hacerlo, inhiben la melanogénesis y modifican el color de las melaninas producidas. Esto, a su vez, modifica el tono de la piel a un tono más rosa-rojo, mostrando así cómo un solo mecanismo de acción puede producir mejoras bastante distintas en la luminosidad y la calidad de la piel.
- Los compuestos descritos en la presente descripción incluyen compuestos que reducen la formación de citocinas conocidas por estimular la formación de líneas finas y arrugas, manchas de la edad e inflamación al reducir la formación de MMP inducida por UV, lo que mejora así la calidad de la piel e inhibiendo la melanogénesis y se muestra nuevamente cómo un único mecanismo de acción puede producir dos mejoras distintas en la luminosidad de la piel y la calidad de la piel.
- Los compuestos descritos en la presente descripción incluyen compuestos que inactivan especies reactivas de oxígeno, como el oxígeno singlete, y así inhiben los efectos del envejecimiento de la piel; como antagonizando la producción de citoquinas estimulada por oxígeno singlete y reduciendo así la inflamación e irritación estimuladas por prostaglandinas, la formación de metaloproteinasas de matriz y de esta manera, la formación de arrugas y el desarrollo de manchas de la edad, por ejemplo, mediante la prevención del catabolismo del colágeno 4.
- Los compuestos descritos en la presente descripción incluyen compuestos que antagonizan o inactivan los productos de fotodegradación del dímero de timina y reducen así su iniciación de la melanogénesis.
- (D) Composición cosmética
- En varios ejemplos, el uso de la composición de la presente descripción comprende combinaciones complementarias de dos o más compuestos, todos los compuestos poseen la subestructura carbonilo alílica común o parcialmente alílica (ACSS) de estructura I. La combinación de compuestos posee actividades aclarantes de la piel y ventajas de formulación y con diferentes características fisicoquímicas. Con cada uno de los compuestos que contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica común de estructura I, junto con la segunda subestructura Y diferente, los compuestos poseen diferentes mecanismos de acción. Esto permite que cada combinación de dos o más compuestos inhiba múltiples etapas diferentes en la melanogénesis, maximizando así su

eficacia y el intervalo de efectos beneficiosos logrados en comparación con el uso de un solo compuesto. La combinación permite buenos efectos incluso cuando los compuestos se usan en bajas concentraciones y sin requerir el uso de ningún ingrediente adicional para mejorar los efectos de la composición, de esta manera se minimiza cualquier efecto indeseable. El Ejemplo 15 más abajo ilustra estos efectos.

- 5 También descrito en la presente descripción, el uso de la composición para regular la calidad de la piel comprende combinaciones complementarias de dos o más compuestos de la presente invención, en las que las características fisicoquímicas incluyen, pero no se limitan a, solubilidades y valores de logP; los múltiples pasos diferentes de la melanogénesis que incluyen, entre otros, la inhibición de la vía metabólica de la melanogénesis, la inhibición de los compuestos que inician la melanogénesis, la inhibición de las diversas etapas en las vías de señalización de la melanogénesis, como la formación de citoquinas, el antagonismo de diferentes pasos en la vía de señalización de la melanogénesis, modificación de la actividad de los factores de transcripción y regulación a la baja de la formación de proteínas o enzimas que participan en las vías metabólicas o de señalización de la melanogénesis, incluidos los mecanismos de acción compartidos, como a través del factor de transcripción MITF. Las características fisicoquímicas incluyen además la no necesidad de añadir ningún ingrediente adicional, como compuestos potenciadores de la penetración epidérmica, materiales y productos químicos conservantes. Esto elimina los efectos indeseables que los ingredientes adicionales pueden causar en la piel, incluyendo irritación y sensibilización de la piel. El ejemplo 15 más abajo ilustra estos efectos.
- 10
- 15
- 20 En algunas modalidades, la composición cosmética o para el cuidado personal de la presente invención comprende dos o más compuestos seleccionados de una de las combinaciones de los compuestos que consisten en maltol con sacarina, sacarina de sodio y/o teobromina. La composición descrita en la presente descripción comprende una combinación de maltol y sacarina de sodio. En este ejemplo, las actividades de aclarado de la piel, aroma y prolongación de la vida útil se mejoran por sus actividades individuales diferentes pero complementarias en las formulaciones. Por ejemplo, la sacarina se usa en combinación con maltol porque ambos poseen una inhibición diferente pero complementaria de la melanogénesis, propiedades para mejorar el tono y la calidad de la piel y diferentes características de formulación tales como las diferentes actividades antimicrobianas y las diferentes propiedades de solubilidad del maltol y la sacarina de sodio que dan un mayor efecto efectivo (véanse los Ejemplos más abajo).
- 25
- 30 También descrita en la presente descripción, la composición comprende una combinación de sales de zinc y cobre de los compuestos descritos anteriormente en la presente descripción. Las sales incluyen sales de zinc homodiméricas y heterodiméricas de los compuestos de la presente invención, incluidas sales de maltol, ácido deshidroacético, sacarina, teobromina y acesulfamo. Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a, los homodímeros Zn (sacarina)<sub>2</sub>, Zn(maltol)<sub>2</sub>, Zn (teobromina)<sub>2</sub>, Zn (ácido deshidroacético)<sub>2</sub>, Zn(acesulfamo)<sub>2</sub>; y los heterodímeros sacarina-Zn-maltol, sacarina-Zn-acesulfamo, sacarina-Zn-ácido deshidroacético, sacarina-Zn-teobromina; maltol-Zn-ácido deshidroacético, maltol-Zn-teobromina, maltol-Zn-acesulfamo; ácido deshidroacético-Zn-teobromina, ácido deshidroacético-Zn-acesulfamo y teobromina-Zn-acesulfamo, y combinaciones de las correspondientes sales de cobre de los compuestos de la presente invención.
- 35
- 40 La composición descrita comprende dos o más compuestos que se combinan específicamente para requisitos particulares de clientes con diferentes tipos de piel, de diferentes edades o etnias, o con otros requisitos tópicos individuales o grupales. Esto se hace seleccionando combinaciones de compuestos que actúan solo, o predominantemente, solo sobre aquellas enzimas, proteínas, factores de transcripción, etc. cuyas actividades deben modificarse para cumplir con los requisitos específicos de grupos particulares de personas o individuos (consulte el Ejemplo 5). Modalidades ilustrativas de variaciones de formulaciones se muestran en los Ejemplos 14 y 15.
- 45

#### (E) Usos

- 50 La presente descripción se refiere al uso de dos o más compuestos de la presente invención para formular una composición cosmética o de cuidado personal para regular la calidad de la piel. La regulación de la calidad de la piel incluye la reducción de la melanogénesis endógena y/o inducida por UV; actividades reductoras de la vía metabólica de la melanogénesis y/o una o más de las vías de señalización que controlan la actividad de la vía metabólica de la melanogénesis; reducir el contenido de melanina de la piel de un sujeto; aclaramiento de la piel, manchas pigmentadas, pecas, imperfecciones y círculos oscuros alrededor de los ojos del sujeto. El uso comprende además actividades de mejora de la calidad de la piel que incluyen mejorar el tono y la suavidad de la piel aclarada del sujeto al aumentar los componentes a\* (tono rojo rosado) y/o reducir los componentes b\* (tono de piel amarillo), reducir las líneas finas y las arrugas al mejorar la luminosidad de la piel, las propiedades antiarrugas, la suavidad, la tersura, la elasticidad y la uniformidad de la apariencia de la piel.
- 55
- 60 En otra modalidad, la presente invención se refiere al uso de una composición como la descrita anteriormente como agente para aclarar la piel.
- 65 En una modalidad, el uso de los compuestos descritos anteriormente y las combinaciones de los mismos incluye combinaciones de sales de zinc heterodiméricas de los compuestos, en particular, maltol, sacarina y teobromina. Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a, sacarina-Zn-maltol, sacarina-Zn-teobromina, maltol-Zn-

- teobromina. El uso también incluye el uso de las correspondientes sales de cobre de los compuestos descritos anteriormente y combinaciones de las sales de zinc y cobre de dichos compuestos. A modo de referencia, las sales de zinc/cobre homodiméricas y heterodiméricas aclaran y mejoran el tono y la calidad de la piel, incluidos los posibles efectos contra las imperfecciones, como la reducción del acné y para lograr ventajas de formulación, como la prolongación de la vida útil de los productos. Estos efectos se ilustran en (Ejemplo 11, Ejemplo 16).
- 5 En algunos ejemplos, la presente descripción se refiere al uso de una composición que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente, en combinación con otros compuestos y materiales que potencian la actividad de dichos dos o más compuestos, como con otros compuestos y materiales que evitan que la luz UV estimule la melanogénesis, para su uso en el aclarado de la piel. En algunas modalidades, la combinación de dos o más compuestos se selecciona del grupo que consiste en maltol y sacarina; maltol y sacarina de sodio; maltol y sacárido de zinc; y sacárido de maltol y cobre.
- 10 15 En algunos ejemplos, la presente descripción se refiere al uso de una composición que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente, en combinación con otros compuestos, extracto de plantas y materiales que también tienen actividades inhibidoras de la melanogénesis para usar en el aclarado de la piel. En algunas modalidades, la combinación de dos o más compuestos se selecciona del grupo que consiste en maltol y sacarina; maltol y sacarina de sodio; maltol y sacárido de zinc; y sacárido de maltol y cobre. Ejemplos de extractos de plantas y materiales incluyen, pero no se limitan a, niacinamida, extracto de raíz de regaliz, extracto de gayuba, alfa- y beta-arbutinas y ácido ascórbico y sus derivados tales como glucósido de ascorbilo-2 y fosfato de ascorbilo de magnesio (ver Ejemplo 1, Ejemplo 7, Ejemplo 12).
- 20 25 En otros ejemplos, la presente descripción se refiere al uso de una composición que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente, en combinación con otros compuestos y materiales que evitar que la luz ultravioleta estimule la melanogénesis (Ejemplo 12), para uso en el aclarado de la piel. Dichos otros compuestos y materiales incluyen absorbentes de ultravioleta B (como octil metoxicinamato) y/o absorbentes de ultravioleta A (como butil metoxidibenzoinmetano) y/o materiales bloqueadores de UV como dióxido de titanio y óxido de zinc, antioxidantes como tocoferol, acetato de tocoferol, ácido ascórbico o palmitato de ascorbilo y ácido ascórbico y sus derivados. En algunas modalidades, la combinación de dos o más compuestos se selecciona del grupo que consiste en maltol y sacarina; maltol y sacarina de sodio; maltol y sacárido de zinc; y sacárido de maltol y cobre.
- 30 35 40 45 50 La presente descripción se refiere al uso de una composición que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente, en combinación con otros compuestos con actividades rejuvenecedoras y antienvejecimiento de la piel (Ejemplos 11 y 13), para uso en la regulación de la calidad de la piel o el aclarado de la piel. Dichos otros compuestos incluyen, pero no se limitan a, compuestos y materiales que absorben y bloquean los rayos UV; antioxidantes; inhibidores de colagenasa y elastasa; humectantes como glicerol, ácido hialurónico y sus sales; fitoescinosina y ceramidas; niacinamida que tiene actividades estimulantes contra el acné y la ceramida; alfa-hidroxíacos tales como ácidos láctico, cítrico y glicólico que tienen actividad descamativa; agentes antiglicación tales como garcinol, arginina y ácido carboxílico de pirrolidona; ingredientes activos antiarrugas tales como retinol y palmitato de retinilo; y los absorbentes y bloqueadores de UV; y antioxidantes como se ha descrito anteriormente. La composición que comprende dichos compuestos da a la piel aclarada características más jóvenes y menos envejecidas tales como una sensación más suave y tersa y una apariencia brillante (Ejemplo 14).
- 55 La presente descripción se refiere al uso de una composición que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente, en combinación con otros compuestos y/o materiales con características de formulación complementaria a su uso, tal como con propiedades de prolongación de la vida útil (Ejemplo 8).
- 60 La presente descripción se refiere al uso de una composición que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente, en combinación con otros compuestos para usar en la producción de melaninas de diferentes tonos y produciendo así tonos de piel deseables en la piel aclarada o manteniendo el tono de la piel aclarada. El ejemplo de tales compuestos incluye, pero no se limita a, agentes autobronceadores tales como dihidroxiacetona.
- 65 La presente descripción se refiere al uso de una composición que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente, en combinación con otro compuesto o compuestos que son metabolizados por la vía metabólica de la melanogénesis para producir melaninas de diferentes tonos y así producir tonos de piel deseables en la piel aclarada o mantener el tono de la piel aclarada.

- La presente descripción se refiere al uso de los compuestos y combinaciones de los compuestos de la presente invención como se describe anteriormente, en formulaciones de productos cosméticos y de cuidado personal, tales como cremas para aclarar la piel, lociones, humectantes, brumas faciales, aerosoles para el cuerpo, productos de protección solar, cremas para imperfecciones, cremas para los ojos, emulsiones, sueros, sueros prensados, pastas, varillas aplicadoras, esencias, ungüentos, aerosoles, aerosoles, brumas, roll-on, bálsamos, geles, mascarillas faciales, espumas faciales, tónicos, concentrados, ampollas, cápsulas, aguas cosméticas, compactos y bases cosméticas, jabones y geles de baño o en productos con propiedades rejuvenecedoras, antienvejecimiento o mejoradoras de la calidad de la piel (por ejemplo, véanse los ejemplos 11, 12, 13 y 14), en particular, en concentraciones de hasta al 10 %, para proporcionar una intervalo de beneficios, y mediante el uso de combinaciones de los compuestos en diferentes concentraciones absolutas y relativas, en particular para proporcionar un intervalo de productos con diferentes actividades para cumplir con los requisitos específicos de diferentes grupos e individuos.
- La presente descripción se relaciona con el uso de compuestos y combinaciones de compuestos de la presente invención como se describe anteriormente, en formas comestibles, para fines cosméticos y de cuidado personal, tales como suplementos comestibles, alimentos y bebidas comestibles, cosmecéuticos comestibles, nutracéuticos, tabletas comestibles y vitaminas comestibles.
- En algunas modalidades, la presente invención se refiere al uso de un intervalo de formulaciones cosméticas con efectos complementarios para aclarar y mejorar la piel y ventajas de formulación y cada formulación contiene diferentes combinaciones y concentraciones absolutas y relativas de los compuestos de la presente invención como se describe anteriormente, de manera que cada formulación cosmética del intervalo proporciona una combinación diferente de beneficios, para aclarar la piel.
- La presente descripción se refiere al uso de un intervalo de formulaciones cosméticas diferentes de los compuestos de la presente invención como se describe anteriormente, incluidas sus sales, especialmente sus sales de zinc y/o cobre para lograr y luego mantener las mejoras deseadas en la luminosidad, el tono y la calidad de la piel requerido por los usuarios, en dependencia de sus diferentes tipos de piel, edades, etnias y estilos de vida, como el grado de exposición a la luz solar y también en factores como la estación, la época del año y las tendencias de la moda, el grado de aclaramiento de la piel y la calidad de la piel mejora deseada, la velocidad y la inmediatez con la que se requieren esas mejoras y también en la medida en que las mejoras deben mantenerse una vez que se ha logrado la calidad y la limpieza de la piel deseadas. Esto se logrará mediante el uso de un intervalo de diferentes formulaciones cosméticas que contengan diferentes combinaciones de los diferentes compuestos de la presente invención y con la formulación particular para su uso por cualquier grupo o individuo que se seleccione en función de los mecanismos de acción de los ingredientes que mejor se adapten a los cambios en la calidad de la piel requerida por ese grupo o individuo. Además, cada formulación estará disponible en al menos dos formas que difieren en actividad, para ser utilizadas en dependencia de la medida en que se requiera modificar la calidad de la piel y la etapa en el proceso de modificación para que, por ejemplo, al final del proceso, se puede continuar mediante el uso de una formulación de baja actividad para mantener la calidad deseada de la piel lograda.
- La presente descripción se refiere a una composición cosmética o para el cuidado personal que comprende las sales de zinc/cobre homo y heterodiméricas como se describió anteriormente para usar para aclarar y mejorar el tono y la calidad de la piel, tratar afecciones como el acné, brindar salud a la piel, heridas-beneficios curativos y antifúngicos del zinc, y en el logro de ventajas de formulación como la extensión de la vida útil.
- En algunas modalidades, la presente invención se refiere a nuevos productos cosméticos que contienen las sales heterodiméricas de zinc/cobre como se ha descrito anteriormente mediante la adición de las sales heterodiméricas individuales requeridas a los productos; o con los nuevos productos cosméticos preparados siguiendo la formulación de cremas que contienen uno o más de maltol, sacarina/sacarina de sodio y teobromina mediante la adición de una fuente de zinc soluble o insoluble cosméticamente aceptable tal como hidróxido o sulfato de zinc u óxido de zinc respectivamente (Ejemplo 16).
- La presente descripción se refiere a una composición cosmética o de cuidado personal que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente, en combinación con uno o más extractos de plantas. El extracto de planta incluye, entre otros, extractos de malta, ginseng, soja, pino, café que contienen maltol y extractos de cacao que contienen teobromina.
- La presente descripción se refiere al uso de una composición que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente, en combinación con uno o más extractos de plantas tomados de Ayurveda, Jamu, Medicina Tradicional China u otras Medicinas Tradicionales Orientales.
- La presente descripción se relaciona con el uso de un intervalo de formulaciones cosméticas de los compuestos que se describen en la presente descripción en formas de un solo uso o de múltiples usos, como cápsulas o en frascos o tubos y con diferentes eficacias para usar durante el régimen de mejora de la calidad de la piel (Ejemplo 14).

En una modalidad, la presente invención se refiere al uso de los compuestos y combinaciones de los compuestos en productos como se describe en la presente descripción, en productos destinados a aclarar la piel, incluido el aclarado de manchas pigmentadas.

- 5 La presente descripción se refiere al uso de una composición que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente, para su uso en productos cosméticos o de cuidado personal para mejorar la fragancia de los productos cosméticos o de cuidado personal. En una modalidad, los compuestos incluyen sacarina de sodio, maltol y una mezcla 50:50 p/p de sacarina de sodio y maltol que tienen umbrales de aroma de 0,16 %, 10 0,09 % y 0,11 % respectivamente en una crema de aceite en agua. También descritos en la presente descripción, los productos sin aroma pueden formularse mediante el uso de los compuestos y combinaciones de compuestos como se describe en la presente descripción en concentraciones más abajo de sus umbrales de aroma, o modificando el carácter de la fragancia de los productos que contienen los compuestos y combinaciones de compuestos como se describe en la presente descripción por el adición de otros extractos, fragancias o compuestos, 15 incluida la adición de l-mentol, o sustancias químicas aromáticas o materiales aromáticos como limoneno, geraniol o esencia de aceite de rosas.

La presente descripción se relaciona con el uso de compuestos y combinaciones de compuestos como se describe en la presente descripción para fabricar productos que tienen beneficios para aclarar la piel y otros beneficios para la calidad de la piel, incluido el aclaramiento de manchas pigmentadas, imperfecciones y áreas tales como manchas de la edad (*léntigo senil*) y/o para mejorar el tono de la piel aumentando a\* y/o reduciendo b\* los componentes del tono de piel rosado y amarillo, y/o reduciendo las líneas finas y las arrugas, la intensidad de las manchas pigmentadas y/o mejorando la luminosidad y la suavidad de la piel, suavidad y elasticidad (Ejemplos 5, 6 y 7).

20 25 La presente descripción se refiere a una composición cosmética o para el cuidado personal que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente, en combinación con desodorantes y/o antitranspirantes para usar en reducir la actividad microbiana en la piel.

30 35 La presente descripción se refiere al uso de una composición que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente para su uso en la prolongación de la vida útil del producto cosmético o de cuidado personal. (Ejemplo 8).

40 45 50 La presente descripción se refiere al uso de una composición que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente, para usar en la reducción de la viscosidad del cosmético o producto de cuidado personal. Esto es para poder incluir altas concentraciones de ingredientes activos, como la formulación de altas concentraciones de los compuestos aclaradores de la piel como se describe en la presente descripción para ser activos contra manchas pigmentadas que contienen altas concentraciones de melanina (Ejemplo 10).

55 60 La presente descripción se refiere al uso de una composición que comprende una combinación de dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I como se describe anteriormente en la presente descripción, en particular, como sus sales de zinc como se describe en la presente descripción para uso en la reducción de la formación de color en productos cosméticos o de cuidado personal (Ejemplo 16).

65 La presente descripción también se refiere a composiciones para conservar cosméticos, productos de cuidado personal, alimentos, bebidas y otros productos que comprenden compuestos de la presente invención, en particular, combinaciones de dos o más compuestos, cada compuesto que contiene la subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I. En particular, la composición comprende maltol, ácido deshidroacético, cantaxantina, sacarina, acesulfamo, humulona, cohumulona, isohumulona, ácido humulínico, lupulona, colupulona y adlupulona y sus sales y combinaciones de los mismos. La descripción incluye además el uso de la composición en concentraciones en los productos a conservar, en particular, pero no necesariamente más abajo de los umbrales de sabor y aroma para evitar el crecimiento microbiano y/o la oxidación y el consiguiente deterioro de esos productos, como por contaminación microbiana y/o rancidificación para prolongar su estabilidad como productos seguros y de esta manera, su vida útil, y para reemplazar el uso de conservantes químicos sintéticos, como los parabenos utilizados en productos cosméticos y de cuidado personal y el ácido benzoico en productos alimenticios y bebidas (Ejemplo 8).

65 En la presente descripción se describe un método para regular la calidad de la piel de un sujeto. El método comprende la etapa de aplicar tópicamente una cantidad efectiva de la composición cosmética o para el cuidado personal de la presente invención sobre la piel de un sujeto.

También se describe en la presente descripción un método para aclarar la piel. El método comprende la etapa de aplicar tópicamente una cantidad efectiva de la composición cosmética o para el cuidado personal de la presente descripción sobre la piel de un sujeto, para aclarar la piel.

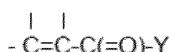
- 5 Como se describe en la presente descripción, el método comprende aplicar a la piel una composición que comprende dos o más compuestos que incluyen un derivado de sacarina y/u otros compuestos, conteniendo cada compuesto una subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica de estructura I, en una cantidad de activo por cm<sup>2</sup> de piel aplicada por aplicación que van desde 0,001 mg/cm<sup>2</sup> a 0,38 mg/cm<sup>2</sup>. También se describe en la presente descripción, la cantidad de activo por cm<sup>2</sup> de piel aplicada oscila en un intervalo entre 0,001 mg/cm<sup>2</sup> a 0,30 mg/cm<sup>2</sup>
- 10 por aplicación. En varios ejemplos, la cantidad de activo por cm<sup>2</sup> de piel aplicada oscila en un intervalo entre 0,001 mg/cm<sup>2</sup> a 0,20 mg/cm<sup>2</sup> por aplicación. En varios ejemplos, la cantidad de activo por cm<sup>2</sup> de piel aplicada oscila en un intervalo entre 0,001 mg/cm<sup>2</sup> a 0,10 mg/cm<sup>2</sup> por aplicación. También se describe en la presente descripción, la cantidad de activo por cm<sup>2</sup> de piel aplicada oscila en un intervalo entre 0,001 mg/cm<sup>2</sup> a 0,05 mg/cm<sup>2</sup> por aplicación.
- 15 En varios ejemplos, la cantidad de activo por cm<sup>2</sup> de piel aplicada oscila en un intervalo entre 0,001 mg/cm<sup>2</sup> a 0,01 mg/cm<sup>2</sup> por aplicación.

Con fines ilustrativos, el método comprende aplicar una composición cosmética o para el cuidado personal de la presente invención sobre la piel de un sujeto una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o una vez cada dos días.

- 20 En una modalidad, la regulación de la calidad de la piel incluye la reducción de la melanogénesis endógena y/o inducida por UV, la reducción de las actividades de la vía metabólica de la melanogénesis y/o una o más vías de señalización que controlan la actividad de la vía metabólica de la melanogénesis, la reducción de la melanina, contenido de la piel del sujeto y aclaramiento de la piel, manchas pigmentadas, pecas, imperfecciones y círculos oscuros alrededor de los ojos del sujeto.
- 25

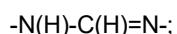
#### (F) Método

- 30 En la presente descripción se describe un método para determinar una composición para su uso en la regulación o mejora de la calidad de la piel de un sujeto. El método comprende medir la calidad de la piel de un sujeto; identificar dos o más compuestos con actividades inhibidoras de la melanogénesis seleccionando dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene una subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica que tiene la siguiente estructura I:



en donde Y es una segunda subestructura inmediatamente adyacente a la subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica y se selecciona de uno de los siguientes grupos que consisten en:

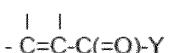
- 40 (i) grupo basado en hidroxilo que incluye -OH o -C(=)-OH;
- (ii) grupo basado en carbonilo que incluye -C(=)-C(=O)-CH<sub>3</sub>;
- (iii) grupo éter, -O-;
- (iv) grupo sultam, -N(H)-S(=O)<sub>2</sub>-;
- (v) grupo lactama, -N(H)-C(=O)-;
- 45 (vi) grupo apolar que incluye estructuras cíclicas basadas en mentol o carotenoides;
- (vii) grupo secundario que contiene aldimina que incluye -N(H)-C(NH<sub>2</sub>)=N- o



- 50 (viii) grupo amina, -NH<sub>2</sub>;
- (ix) grupo basado en amina secundaria, -N(H)-; y
- (x) grupo basado en amida que incluye -N(H)-C(=O)- o -N(H)-C(=O)-N(H)-; y

- 55 preparar una formulación basada en la calidad de la piel medida para mejorar la calidad de la piel mediante el uso de los compuestos identificados.

- 60 También se describe en la presente descripción un método para determinar una composición para uso como agente para aclarar la piel. El método comprende las etapas de determinar el tipo de piel de un sujeto; identificar dos o más compuestos con actividades inhibidoras de la melanogénesis seleccionando dos o más compuestos, cada uno de los cuales contiene una subestructura carbonilo alílica o parcialmente alílica que tiene la siguiente estructura I:



- 65 en donde Y es una segunda subestructura inmediatamente adyacente a la subestructura de carbonilo alílica o parcialmente alílica y se selecciona de uno de los siguientes grupos que consisten en:

- (i) grupo basado en hidroxilo que incluye -OH o -C(=)-OH);  
 (ii) grupo basado en carbonilo que incluye -C(=)-C (=O)-CH<sub>3</sub>;  
 (iii) grupo éter, -O-;  
 5 (iv) grupo sultam, -N(H)-S(=O)<sub>2</sub>-;  
 (v) grupo lactama, -N(H)-C(=O)-;  
 (vi) grupo apolar que incluye estructuras cílicas basadas en mentol o carotenoides;  
 (vii) grupo secundario que contiene aldimina que incluye -N(H)-C(NH<sub>2</sub>)=N- o  
 10 -N(H)-C(H)=N-;  
 (viii) grupo amina, -NH<sub>2</sub>;  
 (ix) grupo basado en amina secundaria, -N(H)-; y  
 (x) grupo basado en amida que incluye -N(H)-C(=O)- o -N(H)-C(=O)-N(H)-; y  
 15 preparar una formulación basada en el tipo de piel determinado del sujeto mediante el uso de los compuestos identificados.  
 La combinación de dos o más compuestos descritos en la presente descripción con una o más fuentes de un catión divalente, en particular zinc o cobre, como una o más sales de zinc solubles, como sulfato de zinc, cloruro de zinc, gluconato de zinc, acetato de zinc, carboxilato de pirrolidona de zinc, glicinato de zinc o glucanato de cobre; o una sal de zinc poco soluble como el óxido de zinc, especialmente cuando se requiere una formación lenta de la sal o sales de zinc del compuesto o compuestos de la presente invención y/o cuando la sal de zinc poco soluble también tiene un beneficio cosmético en sí misma, como óxido de zinc que en forma de partículas tiene un efecto protector UV o ricinoleato de zinc que tiene propiedades desodorantes, de modo que se forman una o más sales de zinc/cobre homodiméricas y/o heterodiméricas de dos o más de los compuestos descritos en la presente descripción a concentraciones adecuado para lograr el efecto deseado o la combinación de efectos como se describe en la presente descripción.  
 20 O la adición de una combinación de uno o más compuestos como se describe en la presente descripción y se define mediante la fórmula 1 con una o más fuentes de un catión divalente a una formulación cosmética o para el cuidado personal en una concentración adecuada para lograr el efecto o la combinación de efectos deseados como se describe en la presente descripción.  
 25 Para facilitar una mejor comprensión de la presente invención, se proporcionan los siguientes ejemplos. De ninguna manera se debe interpretar que los siguientes ejemplos limitan o definen el alcance de la invención total. Un experto en la técnica reconocerá que los ejemplos expuestos más abajo no son una lista exhaustiva de las modalidades de esta invención.  
 30 **EJEMPLOS**  
**Ejemplo 1**  
 Se llevó a cabo un estudio de aclaramiento de la piel in vivo en 28 mujeres del sudeste asiático y fue monitoreado por autoevaluación, evaluación por supervisores capacitados e instrumentalmente. Este estudio CRO doble ciego demostró la eficacia del maltol y la sacarina de sodio como aclaradores de la piel, particularmente cuando se usa como una crema que contiene una mezcla de 0,25 % de maltol y 0,25 % de sacarina de sodio (NZW06, tablas I a III). Se produjo una piel aclarada de alta calidad, tanto en lo que se refiere al tono de la piel como a otras características de calidad de la piel. Se usó como control positivo una crema de la misma composición, pero que contenía 3,0 % de niacinamida (NZW01, Tabla II) en lugar de maltol y sacarina.  
 35 La crema base utilizada para mezclar los ingredientes activos contenía los siguientes ingredientes: Aqua, Butyrospermum parkii, triglicérido caprílico/cáprico, benzoato de alquilo C12-15, isononanoato de cetearilo, ciclometicona, butilenglicol, acrilato de hidroxietilo, copolímero de dimetiltaurato de sodio, jugo de hoja de Aloe barbadensis. La crema base era de color blanco, con un intervalo de pH entre 4,5 y 5,5.  
 40 Los sujetos fueron reclutados y seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, así como también los conceptos de prohibición y restricción definidos en el protocolo del estudio. En este estudio, el investigador incluyó a 28 mujeres. La edad de los sujetos estaba entre 20 y 46 años con un promedio de edad de 32,5 años.  
 45 Los sujetos seleccionados fueron tratados en ambos lados de los brazos con los productos probados. Los productos probados se identificaron y determinaron en qué lado de la piel del brazo se deben aplicar. Se informó a los sujetos sobre cómo usar los productos probados que debían usar ellos mismos durante los 28 días. Se pidió a los sujetos que evitaran la exposición a la luz solar en el brazo durante el período de estudio mediante el uso de ropa de manga larga para cubrir el sitio de prueba y que lo hicieran durante un período de siete días antes de que comenzara el  
 50  
 55  
 60  
 65

estudio. En el período de siete días antes de que comenzara el estudio, a los sujetos de prueba también se les dijo que se abstuvieran de aplicar cualquier producto para el cuidado de la piel o productos cosméticos.

5 Antes de la aplicación del producto probado, se midió el índice de melanina de la piel en todos los sitios probados de la piel del brazo en cada sujeto. El área medida se marcó para la siguiente aplicación y la próxima medición. El producto probado se aplicó dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche, durante 28 días en cada sitio de acuerdo con los sitios determinados. Durante este período, los sujetos fueron monitoreados por su uso del producto cada semana de tres maneras: -

10 El índice de melanina de la piel se midió después de 14 días de aplicación y después de 28 días de aplicación. Se determinaron tres mediciones en el mismo sitio mediante el uso de Mexameter MX 18 y se calculó el valor medio. Además, se pidió a los sujetos que cumplimentaran un cuestionario sobre sus percepciones el día 14 y el día 28. También se pidió a los investigadores que hicieran observaciones cada vez que el sujeto visitaba la clínica (es decir, los días 7, 14, 21 y 28). Los datos promedio de todas las mediciones se analizaron estadísticamente mediante el uso de la prueba t de Student con SPSS Statistic 20 para obtener resultados de tres formas: -

- 15 a. Un índice de melanina en la piel para cada sitio de prueba (correspondiente a cada producto de prueba) en D0, D14 y D28,
- 20 b. Un resultado de comparación entre los productos de prueba y el control positivo y
- c. Una comparación entre los productos de prueba; que resultaron ser estadísticamente significativos a niveles de  $p < 0,001$ .

25 Las principales conclusiones fueron que las formulaciones de crema que contenían maltol y/o sacarina de sodio en una cantidad de 0,25 % a 0,50 % p/p fueron igualmente activas para aclarar la piel de los sujetos en comparación con la formulación de control positivo que contenía 3,0 % p/p de niacinamida. Los sujetos prefirieron la crema que contenía una mezcla de 0,25 % de maltol y 0,25 % de sacarina (NZW 06), y la muestra que contenía 3,0 % de niacinamida (NZW 01) fue la menos preferida.

30 Utilizando la muestra que contenía maltol y sacarina (NZW 06), el 100 % de los sujetos observó e informó aclaramiento de la piel el día 14 del ensayo y el 74 % notó aclaramiento el día 7. En comparación, solo el 82 % de los sujetos reportaron un aclaramiento visible por la niacinamida el día 14 del ensayo a pesar del uso de una concentración seis veces mayor de ingrediente activo. Este resultado se confirmó cuando se realizaron mediciones del índice de melanina en la piel con un Mexameter, ya que la muestra que contenía la mezcla de 0,25 % de maltol y 0,25 % de sacarina (NZW06) tenía actividades específicas 7,6 veces mayores que la muestra que contenía 3 % de niacinamida (NZW01) después de su uso durante 14 días y 6,6 veces mayor cuando se usó durante 28 días (Tabla VI) y con estos resultados estadísticamente significativos a niveles de  $p < 0,001$ . Sin embargo, las muestras más activas a los 14 y 28 días respectivamente fueron mezclas de 0,25 % de maltol con 1,5 % de niacinamida (NZW04) y una mezcla de 0,25 % de sacarina de sodio y 1,5 % de niacinamida (NZW02, Tabla I a III).

40 Además, se evaluaron las preferencias de los sujetos. La mezcla de maltol al 0,25 % y sacarina al 0,25 % (NZW06) se evaluó como 82 % positiva, 18 % neutra sin respuestas negativas y la muestra de niacinamida al 3 % (NZW01) se evaluó como 64 % positiva, 25 % neutra y 11 % negativo.

45 Las tablas I a III ilustran los efectos aclaradores de la piel de las diversas composiciones midiendo la diferencia del índice de melanina de la piel (SMI) el día 14 y el día 28. La Tabla IV muestra el método de aplicación del producto cosmético que contiene la composición cosmética. Como se muestra en la Tabla II, al comparar los resultados de NZW 01 y las otras 3 combinaciones de productos que contienen maltol y/o sacarina de sodio, las 3 composiciones produjeron una reducción de SMI comparable a la obtenida con el 3 % de niacinamida después de aplicaciones de 28 días. Esto muestra estadísticamente la actividad específica superior de los productos que contienen maltol y/o sacarina de sodio en solo una cantidad que oscila entre el 0,25 % en peso y el 0,5 % en peso, en comparación con el 3 % en peso de NZW 01.

50 A partir de estos resultados, se calculó que la composición cosmética en NZW 06 ofrece una ventaja de costo en uso de 4 veces en comparación con la niacinamida (consulte la Figura 1).

Tabla I

**Influencia de los productos en el índice de melanina de la piel para productos que contienen maltol, sacarina de sodio, niacinamida o combinaciones de los compuestos en comparación con el valor inicial (n = 28)**

	Código del Producto	Producto	Índice de Melanina de la Piel (unidad) ^		
			Valor basal	Después de 14 días de aplicación	Después de 28 días de aplicación
10	NZW 01	Crema base que contiene Niacinamida al 3 %	280,68 ± 6,680	273,43 ± 6,369***	258,96 ± 5,920****
15	NZW 02	Crema base que contiene Sacarina de Sodio al 0,25 % y Niacinamida al 1,5 %	293,07 ± 7,360	287,71 ± 7,433**	266,21 ± 7,352****
20	NZW 03	Crema base que contiene Maltol al 0,5 %	282,96 ± 7,583	274,96 ± 7,128 **	263,00 ± 6,921 ****
25	NZW 04	Crema base que contiene Maltol al 0,25 % y Niacinamida al 1,5 %	269,75 ± 5,795	260,11 ± 5,735 ****	249,75 ± 5,376 ****
30	NZW 05	Crema base que contiene Sacarina de Sodio al 0,5 %	286,86 ± 6,714	277,64 ± 6,618 ****	260,93 ± 6,218 ****
35	NZW 06	Crema base que contiene Maltol y Sacarina de Sodio al 0,25 % c/u	287,46 ± 7,469	278,29 ± 6,932 **	263,39 ± 6,686 ****
40	ctrl negativo	Control negativo (sin tratamiento, medido en los mismos sujetos y la misma condición que el sujeto y condición para otros productos probados)	258,07 ± 7,294	259,89 ± 7,338	277,82 ± 8,379

^ es la media de 3 mediciones ± SEM (error estándar de la media).

\* Estadísticamente significativo desde la línea de base a p < 0,05

\*\* Estadísticamente significativo desde la línea de base a p < 0,01

\*\*\* Estadísticamente significativo desde la línea de base a p < 0,005

\*\*\*\* Estadísticamente significativo desde la línea de base a p < 0,001

Tabla II

**Mejora en el índice de melanina de la piel para productos que contienen maltol, sacarina de sodio, niacinamida o combinaciones de los compuestos en comparación con el control positivo que contiene 3 % de niacinamida**

	Código del Producto	Producto	Índice de Melanina de la Piel (unidad) ^		
			Valor basal	Después de 14 días de aplicación	Después de 28 días de aplicación
45	NZW 01	Crema base que contiene Niacinamida al 3 %	280,68 ± 6,680	-7,250 ± 2,625 ***	-21,714 ± 3,473 ****
50	NZW 02	Crema base que contiene Sacarina de Sodio al 0,25 % y Niacinamida al 1,5 %	293,07 ± 7,360	-5,357 ± 2,159 **	-26,857 ± 2,379 ****
55	NZW 03	Crema base que contiene Maltol al 0,5 %	282,96 ± 7,583	-8,000 ± 3,092 **	-19,964 ± 2,980 ****
60	NZW 04	Crema base que contiene Maltol al 0,25 % y Niacinamida al 1,5 %	269,75 ± 5,795	-9,643 ± 2,410 ****	-20,000 ± 2,238 ****
65	NZW 05	Crema base que contiene Sacarina de Sodio al 0,5 %	286,86 ± 6,714	-9,214 ± 2,756 ****	-25,929 ± 3,188 ****
	NZW 06	Crema base que contiene Maltol y Sacarina de Sodio al 0,25 % c/u	287,46 ± 7,469	-9,179 ± 3,500 **	-24,071 ± 3,852 ****

- un signo negativo se refiere a una reducción en el índice de melanina de la piel, es decir, indica que se está aclarando.

^ es la media de 3 mediciones ± SEM (error estándar de la media).

\* "Estadísticamente significativo desde la línea de base en p < 0,05

\*\* Estadísticamente significativo desde la línea de base a p < 0,01

\*\*\* Estadísticamente significativo desde la línea de base a p < 0,005

\*\*\*\* Estadísticamente significativo desde la línea de base a p < 0,001

Tabla III

**Comparación del cambio en el índice de melanina de la piel entre productos que contienen maltol, sacarina de sodio, niacinamida o combinaciones de los compuestos versus control positivo que contiene 3 % de niacinamida**

5	Productos a comparar			Diferencia en el Índice de Melanina de la Piel (unidad)	
	Código del Producto	Producto	Control positivo	Producto (Día 14-Día 0) - Control Positivo (Día 14- Día 0)	Producto (Día 28-Día 0) - Control Positivo (Día 28- Día 0)
10	NZW 02	NZW02 - Crema base contiene Sacarina de Sodio al 0,25 % y Niacinamida al 1,5 %		1,89 ± 2,68	-5,11 ± 3,84
15	NZW 03	Crema base que contiene Maltol al 0,5 %		-0,78 ± 3,25	1,78 ± 3,46
20	NZW 04	Crema base que contiene Maltol al 0,25 % y Niacinamida al 1,5 %	Crema base que contiene Niacinamida al 3 %	-2,39 ± 3,12	1,75 ± 3,54
25	NZW 05	Crema base que contiene Sacarina de Sodio al 0,5 %		-1,96 ± 3,83	-4,18 ± 4,25
30	NZW 06	Crema base que contiene Maltol y Sacarina de Sodio al 0,25 % c/u		-1,93 ± 4,39	-2,32 ± 4,83

- un signo negativo indica que el producto logró una mayor reducción del índice de melanina en la piel en comparación con el control positivo

Tabla IV

<b>Método de aplicación de los productos que contienen la composición cosmética</b>	
Área de aplicación	Piel de los brazos izquierdo y derecho orientada medialmente al cuerpo
Cantidad aplicada	0,16 g a 0,21 g /uso/área probada
Concentración aplicada	Tal cual (100 %, sin dilución)
Frecuencia	Dos veces al día, mañana y tarde
	Nota: si el sujeto se ducha por la mañana o por la noche, la aplicación del material de prueba siempre debe realizarse después de la ducha.
Uso	Aplicar cada producto en cada zona probada que se haya determinado previamente
Duración de la Aplicación	28 días
Área probada	aproximadamente 60 cm <sup>2</sup>

La Tabla V ilustra la clasificación de las distintas composiciones de mejor a peor basado en las medidas de satisfacción del usuario. El cuestionario fue formulado para incluir preguntas tales como: 1) ¿Cuáles fueron sus primeras impresiones después de la aplicación de las distintas composiciones? 2) ¿Con qué rapidez espera ver un efecto aclarante? 3) ¿Está satisfecho con la calidad del aclarado de la piel logrado? 4) ¿Cuántos días después de la primera aplicación de las distintas composiciones notó un efecto aclarante? 5) ¿Está satisfecho con la calidad del aclarado de la piel logrado? 6) ¿Cuántos días después de la primera aplicación del producto de prueba observó un efecto aclarante?

Tabla V

Resultados de las mediciones de satisfacción de los usuarios tras aplicar varias composiciones

	Número de sujetos (%) que respondieron sobre varias composiciones					
Clasificación	NZW 06	NZW 05	NZW 04	NZW 03	NZW 02	NZW 01
Crema base que contiene maltol y sacarina de sodio al 0,25 % cada uno	29	14	7	11	14	25
2	7	39	18	18	14	4
3	18	7	29	14	11	21
4	21	11	14	32	14	7
5	14	21	11	4	39	11
6	11	7	21	21	7	32
Total	100	100	100	100	100	100

La actividad específica se obtuvo como sigue. La actividad específica es la reducción del índice de melanina de la piel (SMI) por gramo de activos acumulados aplicados en un punto en el tiempo. Se ha calculado de la siguiente manera;

$$\text{Actividad específica} = \frac{\Delta SMI T_x}{\sum \text{Componente activo } mg T_x}$$

Tabla VI

**Comparación de la actividad específica entre productos que contienen maltol, sacarina de sodio, niacinamida o combinaciones de los compuestos frente al control positivo que contiene 3 % de niacinamida**

Código del Producto	Producto	Índice de Melanina de la Piel (unidad) ^			
		Día 14		Día 28	
		Activos acumulados aplicados (g)	Actividad específica	Activos acumulados aplicados (g)	Actividad específica
NZW 01	Crema base que contiene Niacinamida al 3 %	0,148	49,04 ± 17,76	0,319	68,03 ± 10,88
NZW 02	Crema base que contiene Sacarina de Sodio al 0,25 % y Niacinamida al 1,5 %	0,089	59,74 ± 24,08	0,189	142,00 ± 12,58
NZW 03	Crema base que contiene Maltol al 0,5 %	0,025	315,71 ± 122,02	0,053	371,35 ± 55,43
NZW 04	Crema base que contiene Maltol al 0,25 % y Niacinamida al 1,5 %	0,080	120,00 ± 29,99	0,171	117,29 ± 13,12
NZW 05	Crema base que contiene Sacarina de Sodio al 0,5 %	0,024	378,24 ± 0,052 113,14	503,28 ± 61,88	
NZW 06	Crema base que contiene Maltol y Sacarina de Sodio al 0,25 % c/u	0,025	370,42 ± 0,052 141,24	464,69 ± 74,36	

## Ejemplo 2

Como parte del mismo estudio que se llevó a cabo en el Ejemplo 1, se recopilaron datos y se observaron los efectos de aclarado de la piel en los 28 sujetos como sigue.

5 Se recopilaron datos de los 28 sujetos, cada uno de los cuales fue tratado con 3 muestras de prueba que consistían en (i) maltol ("M"); (ii) sacarina de sodio ("S"); y (iii) una combinación de maltol y sacarina de sodio ("M+S") durante 28 días. Los datos se recogieron el Día 14 y el Día 28.

10 Los 28 sujetos se clasificaron en primer lugar en tres categorías: 'Oscurecido' [SMI>0]; 'Sin cambios' [SMI=0]; 'Se volvió más ligero' [SMI<0]). Los resultados obtenidos fueron como sigue:

Tabla VII

Código Producto	del	'Oscurecido' [SMI>0]	'Sin cambios' [SMI=0]	'Se volvió más ligero' [SMI<0]
M14	7	0	21	
M28	3	0	25	
S14	4	2	22	
S28	0	0	28	
M+S14	9	1	18	
M+S28	2	0	26	

Para aquellos sujetos cuya piel se volvió más clara, también se obtuvo el grado de reducción de SMI, subdividido en categorías, en donde los valores representan reducciones de SMI. Los datos que se presentan más abajo fueron acumulativos, es decir, a medida que aumentaba la magnitud de la reducción de SMI, el número de sujetos era un subconjunto de los de la categoría anterior (menor reducción de SMI). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla VIII más abajo.

Tabla VIII

Reducción de SMI	<0	<5	<10	<15	<20	<25	<30	<35	<40	<45	<50	<55
M14	21	14	11	6	5	3	3	2	2	1	0	0
M28	25	25	21	17	13	10	5	4	2	2	2	1
S14	22	16	10	8	6	4	2	2	0	0	0	0
S28	28	28	22	18	15	14	9	8	5	5	3	3
M+S14	18	14	9	9	6	6	5	3	2	2	1	0
M+S28	26	24	19	18	14	10	9	7	7	6	3	3

45 Los resultados anteriores muestran que para maltol (M), sacarina de sodio (S) y una combinación de maltol y sacarina de sodio (M+S), las reducciones de SMI fueron mayores a los 28 días que a los 14 días. A continuación, se llevó a cabo un análisis adicional de los datos puntuales de 28 días. El objetivo del análisis era determinar si una combinación de los dos ingredientes activos, maltol y sacarina de sodio, era más efectivo para reducir el SMI que los ingredientes activos individuales.

50 55 Se seleccionó un método de análisis de regresión lineal para el análisis. El  $r^2$  estadística se basa en las distancias de los puntos de datos individuales de la regresión lineal (línea de mejor ajuste) y tiene valores entre 0 y 1.  $R^2$  proporciona una medida de la proporción de la variabilidad en los datos que representa el factor de interés. El nivel de significación se fijó en el 5 % (es decir, se considera que los valores de  $p < 0,05$  indican una diferencia significativa entre los grupos).

60 La primera comparación se realizó entre el grado de reducción de SMI con la combinación de maltol y sacarina de sodio y la reducción media de SMI para aquellos tratados con maltol o sacarina de sodio sola. Los valores medios de maltol (M) o sacarina de sodio (S) son:

Tabla IX

<b>Valores medios de Maltol (M) o Sacarina de Sodio (S)</b>			
5	<0: 26,5	<20: 14	<40: 3,5
	<5: 26,5	<25: 12	<45: 3,5
	<10: 21,5	<30: 7,0	<50: 2,5
10	<15: 17,5	<35: 6,0	<55: 2,0

La diferencia en el número de personas entre M+S en comparación con la media (M o S) se calculó para cada categoría de reducción de SMI. Una regresión lineal de estos datos produjo una línea con pendiente positiva, una  $R^2$  valor de 0,44 y un valor de P de 0,020 (ver Figura 8). La intersección x de la línea de regresión estaba en SMI = 23,4.

15 Se llevó a cabo un análisis adicional para comparar la reducción de SMI entre M+S y M solo o S solo.

20 La Figura 9 muestra la comparación entre M+S y M solo, con la diferencia en el número de personas entre M+S y M solo graficada frente a la magnitud de la reducción del SMI. Una regresión lineal de estos datos produjo una línea con pendiente positiva, una  $R^2$  valor de 0,26 y un valor de P de 0,038. La intersección x de la línea de regresión estaba en SMI = 5,1.

25 La Figura 10 muestra la comparación entre M+S y S solo. La diferencia en el número de personas entre M+S y S solo se grafica para cada categoría de reducción de SMI. Una regresión lineal de estos datos produjo una línea con pendiente positiva, con una  $R^2$  valor de 0,44 y un valor de P de 0,019. La intersección x de la línea de regresión estaba en SMI = 41,8.

#### Conclusiones

30 El valor P para el análisis de regresión lineal indica que existe una diferencia significativa entre M+S y la media (M o S) en términos de reducción del SMI. La intersección x de la regresión lineal en SMI = 23,4 indica que más personas tuvieron mayores reducciones en SMI con M+S en comparación con la media de M o S solo.

35 Desglosando esto en la comparación de M+S con M solo o S solo, nuevamente hubo una diferencia significativa para M+S en comparación con M o S. En la comparación entre M+S y M, la intersección x de la lineal la regresión fue SMI = 5,1, lo que indica que más personas tuvieron mayores reducciones de SMI con M+S que con M solo. Por el contrario, en la comparación entre M+S y S solo, la regresión lineal tuvo una intersección x de 41,8, lo que indica que menos personas tuvieron reducciones de SMI más pequeñas con M+S que con S solo. En general, los análisis anteriores sugieren que el maltol (M) y la sacarina (S) pueden tener efectos aditivos en la reducción de SMI.

#### 40 Ejemplo 3

##### Evaluación de la inhibición de la melanogénesis in vitro

45 Se evaluó la actividad inhibidora de la melanogénesis de la siguiente cohorte de compuestos, medida en células de melanocitos B16 cultivadas, mediante el uso de ácido kójico como control positivo y se comparó con maltol y sacarina de sodio cuyas actividades in vivo ya se probaron en el Ejemplo 1:

Tabla X

IC50 de activos para aclarar la piel probados en ensayos de inhibición de la melanogénesis de células B16.

	<b>IC50 (g/l)</b>
5	Ácido Acetilsalicílico 0,262
10	Monofosfato de Inosina (IMP) 0,227
15	Uracilo 0,143
20	SS + Guanina 0,141
25	SS + Ácido citrazínico 0,137
30	Anhídrido Isatoico 0,132
35	TB + ASK 0,131
40	SS + ASK 0,119
45	IMP + SS 0,117
50	SS + TB 0,108
55	M + SS + TB 0,101
60	Ftalimida 0,089
65	IMP + M 0,086
	Ácido Citrazínico 0,077
	Ácido Eritóbico 0,073
	Ácido deshidroacético (DHAA) 0,073
	Hipoxantina 0,07
	Maltol (M) 0,065
	Etilmaltol 0,059
	Acesulfamo K (ASK) 0,058
	SS + DHAA 0,057
	Guanina 0,056
	Sacarina de Sodio 0,055
	M + SS 0,046
	Teobromina (TB) 0,037
	M + TB 0,037
	Ácido kójico (Estándar) 0,051

Las actividades inhibidoras de la melanogénesis se obtuvieron como sigue. Se cultivaron células de melanocitos B16 en un matraz T75 y se dejaron crecer hasta una alta confluencia. Se añadieron los volúmenes apropiados de compuestos a las placas de 24 pocillos. Las células se sacaron del matraz T75 y se contaron mediante el uso de un hemocitómetro. Se añadió DMEM fresco (sin rojo de fenol) que contiene FBS al 10 % para diluir las células a una densidad adecuada,  $0,025 \times 10^6$  células para una placa de 24 pocillos. Las células se aspiraron y se transfirieron en consecuencia a los pocillos, cada uno de los cuales contenía diferentes compuestos de concentraciones variables, específicamente 25  $\mu$ M, 75  $\mu$ M, 100  $\mu$ M, 200  $\mu$ M y 300  $\mu$ M. A continuación, las placas de 24 pocillos se incubaron durante 3 días. Despues del tratamiento, los pocillos se lavaron con PBS y se añadió una solución de NaOH 1 M a cada pocillo y se incubaron a 37 °C durante 2 horas, para lisar las células y permitir la liberación total de la melanina. Las densidades ópticas (DO) se midieron a 480 nm mediante el uso de un lector multimodo BioTek Synergy HTX. Los resultados se registraron automáticamente en una hoja de cálculo de Excel.

#### Ejemplo 4

Las actividades de citotoxicidad para determinar la viabilidad celular se obtuvieron como sigue. Se sembraron células de melanocitos B16 en una placa de 24 pocillos un día antes del ensayo real. Se añadió DMEM fresco (con rojo de fenol) que contiene FBS al 10 % para diluir las células a una densidad adecuada,  $0,025 \times 10^6$  células para una placa de 24 pocillos. Se añadió 1 ml de DMEM con FBS al 10 % a cada pocillo. Las células de cada pocillo se

trataron con la concentración adecuada de compuestos (es decir, 75  $\mu$ M, 100  $\mu$ M y 300  $\mu$ M). A continuación, la placa de pocillos con las células tratadas se dejó en la incubadora a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> durante aproximadamente 16 horas durante la noche. Se eliminó el medio y se añadió 1 ml de solución de PBS a cada pocillo para lavar y eliminar el color del rojo de fenol en el DMEM. Luego, se agregó 1 ml de PBS fresco a cada pocillo individual. Se añadieron

- 5 15  $\mu$ l de la solución madre de resazurina preparada (8  $\mu$ g/ml) a cada pocillo que contiene los compuestos. La solución madre de resazurina se preparó mediante la adición de 800  $\mu$ g de sal de sodio de resazurina en 10 ml de PBS (pH 7,4) para fabricar una concentración de 80  $\mu$ g/ml, que se diluyó aún más mediante la adición de 0,1 ml de la solución de 80  $\mu$ g/ml a 0,9 ml de PBS para preparar 8  $\mu$ g/ml de solución madre. Las placas de pocillos se incubaron a 37 °C durante 2 horas. La placa se leyó inmediatamente, después de 2 horas, mediante el uso de un lector multimodo BioTek Synergy HTX a una longitud de onda de emisión y excitación de 600 nm y 528 nm respectivamente, con una ganancia de 35. Los resultados se registraron automáticamente en una hoja de cálculo de Excel.
- 10

- 15 La Figura 11 muestra el resultado de las pruebas de citotoxicidad de los compuestos sobre los melanocitos B16. Para evaluar la viabilidad celular suficiente de las células B16 tras la reacción con los compuestos a diversas concentraciones, se requiere un valor de fluorescencia superior a 50. A partir de los resultados obtenidos, la mayoría de los compuestos tenían un valor de fluorescencia de 50 y superior, excepto el etilmaltol, que resultó en toxicidad celular a concentraciones superiores a 100  $\mu$ M. Esto sugiere que los compuestos no provocan una gran pérdida de viabilidad celular y que la reducción de melanina no se debe a la pérdida de viabilidad celular sino a la inhibición de la melanogénesis.
- 20

#### Ejemplo 5

##### Medidas del tono de la piel

- 25 La Figura 2 muestra la mejora del tono de la piel después de aplicar la crema que contiene 0,25 % de maltol y 0,25 % de sacarina dos veces al día durante 28 días. Se monitorearon los componentes a\* (tono rosado-rojo) y b\* (tono amarillo) del tono de la piel.

- 30 La crema base utilizada para mezclar los ingredientes activos contenía los siguientes ingredientes: Aqua, Butyrospermum parkii, triglicérido caprílico/cáprico, benzoato de alquilo C12-15, isononanoato de cetearilo, ciclometicona, butilenglicol, acrilato de hidroxietilo, copolímero de dimetiltaurato de sodio, jugo de hoja de Aloe barbadensis. La crema base era de color blanco, con un intervalo de pH entre 4,5 y 5,5.

- 35 Durante el período de 28 días, el componente a\* (tono rojo rosado) de la piel india aumentó y el componente b\* (tono amarillo) de las pieles india y china disminuyó. A modo de comparación, el aclarador de la piel ampliamente utilizado, la niacinamida, tuvo efectos diametralmente opuestos en la piel china y especialmente en la piel india. Antes de comenzar el estudio, se midieron el índice de melanina, L\*a\*b\* y el valor de ITA de todos los sujetos en el sitio de prueba mediante el uso de Mexameter MX18 y Courage+Khazaka (CK) Colorimeter CL 400. Se tomaron 40 fotos y medidas del instrumento al comienzo de la prueba (Día 0), durante la prueba (D2, D5, D7, D9, D12) y después de la prueba (D14, D21 y D28). Los materiales se aplicaron dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche (si el sujeto se duchaba por la mañana o por la noche, el material de prueba se aplicó después de la ducha) sobre la piel intacta del brazo durante 14 días. Cada sujeto aplicó 5 productos en el brazo izquierdo. Los sujetos usaron una manga de brazo sobre parte del brazo derecho para el sitio ocluido, a fin de proporcionar 2 45 controles negativos, uno ocluido de la luz y la radiación ultravioleta (brazo derecho) y otro cubierto con tela (brazo izquierdo) para comprender el efecto de la melanogénesis incluso cuando no pasa luz. Las áreas evaluadas fueron evaluadas en su índice de melanina en la piel, L\*a\*b\* e ITA después de D2, D5, D7, D9, D12, D14, D21 y D28 de aplicación mediante el uso de Mexameter MX 18 y CK Colorimeter CL400.

50 Ejemplo 6

##### Análisis de calidad de la piel

- Como parte del mismo experimento anterior, también se observaron efectos generales en la calidad de la piel. 55 Durante los 28 días, las pieles de los sujetos indios y chinos se volvieron más brillantes, más suaves y con un aspecto más juvenil.

#### Ejemplo 7

60 Estudio adicional de análisis de la calidad de la piel

- Este análisis se llevó a cabo mediante el uso de la tecnología de sistemas microelectromecánicos (MEMS) IOMA™ para analizar fotográficamente el estado de la piel. Esto proporciona detalles de 12 atributos diferentes, hidratación, descamación, líneas finas, arrugas, flacidez, enrojecimiento, daño UV, actividad bacteriana, poros obstruidos, bolsas y párpados y círculos oscuros y líneas alrededor de los ojos. Cada una de las condiciones se midió en una escala de 1-15, siendo 1 el ideal. El fundamento de este análisis adicional fue obtener datos evaluados de forma independiente
- 65

sobre la eficacia de una crema que contiene 1,5 % de maltol y 1,5 % de sacarina de sodio aplicada en la cara. Esto se hizo con un sujeto que había estado mediante el uso de diariamente un producto cosmético comercial de alta calidad durante varios años y que continuó mediante el uso de este producto, así como también la crema que contiene 1,5 % de maltol y 1,5 % de sacarina durante el ensayo. El producto comercial (SK-II™ lavado facial) contenía agua, glicerina, filtrado de fermento de *Galactomyces*, niacinamida, butilenglicol, polialgodón de sacarosa, isoestearato de isopropilo, isohexadecano, dimeticona, alcohol cetílico, poliacrilamida, pantenol, polimetilsilsesquioxano, acetato de tocoferilo, alcohol esteálico, isoparafina C13-14, alcohol bencílico, metilparabeno, dimeticonol, estearato de PEG-100, ácido esteárico, EDTA disódico, laureth-7, propilparabeno, alcohol cetearílico, glucósido de cetearilo, etilparabeno, fragancia, hidróxido de sodio, extracto de *Saccharomyces cerevisiae*, palmitoil dipéptido-7 y hexapéptido-3.

Durante el ensayo, la crema que contiene 1,5 % de maltol y 1,5 % de sacarina se aplicó en la cara, particularmente en la piel debajo de los ojos, todas las mañanas. Se aplicaron 0,5 g de la crema en el lado izquierdo de la cara y 0,4 g en el lado derecho de la cara. El sujeto primero acarició la crema en los lados de la cara, luego masajeó la crema en los lados de la cara, en las mejillas, pero particularmente en la parte superior del pómulo y debajo del área de los ojos y el resto de la crema se aplicó sobre la frente, pero no en la nariz. La crema de base utilizada para mezclar los ingredientes activos contenía los siguientes ingredientes: Aqua, EDTA disódico, Ultrez-20, glicerina, metil gluceth-20, sesquistearato de metil glucosa PEG-20, isoestearato de isopropilo/miristato de isopropilo, Tween 20 y NaOH. La crema base era de color blanco, con un intervalo de pH entre 6 y 7. Las evaluaciones instrumentales de IOMA se realizaron el día 0, el Día 14, el Día 28 y el Día 135 y las imágenes se realizaron al final de la tarde. Después de 28 días, se observó una reducción del 60 % en las ojeras alrededor de los ojos y una reducción del 54 % en las líneas finas alrededor de los ojos. Después de 4,5 meses de usar la crema, un nuevo examen mostró que habían continuado las mejoras en la reducción de las ojeras y las líneas finas alrededor de los ojos. La reducción de las líneas finas también fue evidente en otras partes de la piel. Se mejoró la regeneración celular en la cara y se redujo el daño UV.

La Figura 3 muestra el efecto de la crema que contiene 1,5 % de maltol y 1,5 % de sacarina de sodio sobre las ojeras y las líneas finas alrededor de los ojos después de 28 días de aplicación. Los resultados experimentales muestran que hubo una mejora del 60 % en la disminución de las ojeras alrededor de los ojos y una mejora del 54 % en la disminución de las líneas finas alrededor de los ojos. Esto es a pesar de que el sujeto es un usuario habitual a largo plazo del lavado facial SK-II. Las mejoras significativas observadas se sumaron a las que ya se habían logrado.

Tabla XI

	100 = Ideal	Día 0	Día 14	Día 28	Mejora General por:
Círculos oscuros	27 / 100	73 / 100 ↑	87 / 100 ↑ →		↑ 60 %
Líneas finas en el ojo	13/100	67 / 100 ↑	67 / 100 ↔ →		↑ 54 %

Datos recopilados mediante el uso de una unidad comercial; 100 siendo la condición ideal de la piel

#### Ejemplo 8

#### Actividad antimicrobiana

La Figura 4 muestra el resultado de la actividad antimicrobiana en las muestras.

Para evaluar la resistencia a la contaminación microbiana, se inoculó una crema que contiene 0,25 % de maltol y 0,25 % de sacarina de sodio (NZW 06) con  $10^5$  -  $10^6$  UFC/ml *Pseudomonas aeruginosa* y se incubó a 37 °C durante 28 días (con referencia al método ISO 11903). La crema base utilizada para mezclar los ingredientes activos contenía los siguientes ingredientes: Aqua, EDTA disódico, Ultrez-20, glicerina, metil gluceth-20, sesquistearato de metil glucosa PEG-20, isoestearato de isopropilo/miristato de isopropilo, Tween 20 y NaOH. La crema base era de color blanco, con un intervalo de pH entre 6 y 7. Se eligió como control una muestra del mercado (Nivea) que contiene conservantes químicos.

Al final de este período, se observó que la muestra de control contenía  $3,9 \times 10^5$  CFU/ml, pero tanto la crema que contiene maltol y sacarina de sodio (NZW 06), como la muestra comercial que contiene conservantes químicos estaban completamente libres de colonias microbianas. Esto sugiere que el producto que contiene NZW 06 no requiere conservantes químicos adicionales. Por lo tanto, esto ahorra costos de formulación y permite que se hagan reivindicaciones de consumo sin conservantes.

Tanto la sacarina de sodio como el maltol, cuando se probaron individualmente al 0,05 %, inhibieron por completo el crecimiento de *P. aeruginosa*.

## Ejemplo 9

## Prueba de color y estabilidad

Se evaluó la apariencia como el color del producto que contiene 1 % en peso de maltol y 1 % en peso de sacarina de sodio (Figura 5) a través de un ensayo de estabilidad física y de color. Una composición mezclada (2 % en peso de BC que contiene 1 % en peso de maltol y 1 % en peso de sacarina de sodio) se almacenó en el horno a 45°C durante 30 días, junto con un control que contiene 2 % en peso de ácido kójico (KA). La generación acelerada de color se controló mediante la toma de imágenes, así como también el análisis RGB (rojo, verde, azul), en donde un color blanco puro representa (255,255,255).

- 5           La crema base utilizada para mezclar los ingredientes activos contenía los siguientes ingredientes: Aqua, Butyrospermum parkii, triglicérido caprílico/cáprico, benzoato de alquilo C12-15, isononanoato de cetearilo, ciclometicona, butilenglicol, acrilato de hidroxietilo, copolímero de dimetiltaurato de sodio, jugo de hoja de Aloe barbadensis. La crema base era de color blanco, con un intervalo de pH entre 4,5 y 5,5. Al comienzo del ensayo, las 10       cremas de prueba tenían valores RGB de (188, 187, 167).
- 15       Se observó al final del ensayo que la crema que contiene 2 % en peso de KA se oscureció de color blanco a amarillo oscuro y finalmente a marrón oscuro con un valor RGB de (87,40,27). También se volvió acuoso tras un almacenamiento prolongado a 45°C. Por el contrario, la apariencia y textura de la crema que contiene 2 % en peso de BC se mantuvo bien con solo una decoloración muy leve, con lecturas RGB de (167,160,142). Esto proporciona 20       ventajas de venta y almacenamiento de las cremas en climas tropicales o en el verano en donde existe una gran demanda de productos para aclarar la piel y calidad de la piel.

## Ejemplo 10

- 25       Las propiedades reológicas de las cremas con diferentes composiciones cosméticas se evaluaron en base a medidas de viscosidad. Las muestras ensayadas individualmente se disolvieron en una crema que contiene (control) con una viscosidad de 25 000 mPa·s. La crema base utilizada para mezclar los ingredientes activos contenía los 30       siguientes ingredientes: Aqua, Butyrospermum parkii, triglicérido caprílico/cáprico, benzoato de alquilo C12-15, isononanoato de cetearilo, ciclometicona, butilenglicol, acrilato de hidroxietilo, copolímero de dimetiltaurato de sodio, jugo de hoja de Aloe barbadensis. La crema base era de color blanco, con un intervalo de pH entre 4,5 y 5,5.

Cuando se añadieron maltol y sacarina de sodio en una relación igual para dar una solución al 0,5 % en peso, la viscosidad de la crema se redujo a 22 000 mPa·s. Cuando se disolvieron maltol y sacarina de sodio en una relación igual al 2 % en peso, la viscosidad de la crema se redujo a 11 000 mPa·s. En comparación, cuando se añadió ácido 35       ascórbico-2-glucósido (AA2G) para preparar una crema al 0,5 % en peso, la viscosidad de la crema resultante aumentó a 26 000 mPa·s. Los resultados son como se muestran en la Figura 6.

- 40       Esta prueba mostró que la adición de maltol y sacarina de sodio a partir del 0,5 % en peso redujo la viscosidad de la crema en comparación con una adición con un 2 % de AA2G. Se observó una caída significativa de la viscosidad al aumentar la cantidad de maltol y sacarina de sodio hasta un 2 % en peso. Una viscosidad reducida (textura cremosa) proporciona una ventaja para garantizar una dispersión adecuada y una fácil aplicación y absorción de la crema en la piel. Además, también brinda una ventaja de formulación flexible, ya que una viscosidad reducida permite la posibilidad de agregar más compuestos activos o ingredientes funcionales (por ejemplo, emulsionantes, 45       emolientes, etc.)

## Ejemplo 11

- 50       Se incorporó con éxito una mezcla que contiene 0,25 % de maltol y 0,25 % de sacarina de sodio (NZW 06) en la siguiente formulación comercial para aclarar la piel y antienvejecimiento, que contiene agua, ciclopentasiloxano, etilhexil metoxicinamato, 4-metilbencilideno alcanfor, ceteareth-12, glicerina, cetil alcohol, metacrilato de polimetilo, sebacato de diisopropilo, neopentanoato de isodecilo, lactato de laurilo, estearato de glicerilo, estearato de PEG-100, aceite de semilla de *Vitis vinifera* (uva), carbómero, fenoxietanol, metoxidibenzolimetano de butilo, acetato de tocoferilo, trietanolamina, perfume (fragancia), clorfenesina, hidrolizado proteína de trigo, EDTA tetrasódico, aspartato de magnesio, gluconato de zinc, BHT, extracto de Faex (extracto de levadura), salicilato de bencilo, 55       hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído, gluconato de cobre, hexil cinamal, metilisotiazolinona, hialuronato de sodio, etilhexilglicerina, linalol, alfa-isometil ionona, cloruro de sodio, geraniol, limoneno, butilfenil metilpropional, sin cambio de color, consistencia o apariencia física a la formulación.

## Ejemplo 12

- 60       Se incorporó con éxito una mezcla que contiene 0,25 % de maltol y 0,25 % de sacarina de sodio (NZW 06) en las siguientes dos formulaciones comerciales para aclarar la piel sin cambios en el color, la consistencia o la apariencia física de la formulación:

- 65       (i) Formulación comercial para aclarar la piel que contiene agua, ácido palmítico y ácido esteárico, niacinamida, glicerina, etilhexanoato de cetearilo y miristato de isopropilo, metoxicinamato de etilhexilo,

5 butilmetoxidibenzoilmetano, ácido hidroxisteárico, fosfato de ascorbilo y sodio, acetato de tocoferilo, alantoína, clorhidrato de piridoxina, alcohol cetílico, dimeticona, dióxido de titanio e hidróxido de aluminio y ácido esteárico, fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de potasio, dióxido de titanio y dimeticona, EDTA disódico, Cl77491, triisoestearato de isopropiltitanio, trietoxisililetil polidimetilsiloxietilo dimeticona, Cl 15510, Cl 17200 y Perfume;

10 (ii) Formulación comercial para aclarar la piel que contiene agua, ácido esteárico, metoxicinamato de etilhexilo, glicerina, miristato de isopropilo, niacinamida, fragancia, hidróxido de potasio, fenoxietanol, metilisotiazolinona, alcohol cetílico, caprilato/caprato de coco, metoxidibenzoilmetano de butilo, extracto de flor de Crocus sativus, dióxido de titanio (y) triglicérido caprílico/cáprico (y) ácido polihidroxisteárico (y) alúmina, acrilatos/polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30, EDTA disódico, acetato de tocoferilo, extracto de Medicago sativa y Cl 15985.

#### Ejemplo 13

15 Una mezcla que contiene 0,25 % de maltol y 0,25 % de sacarina de sodio (NZW 06) se incorporó con éxito a la siguiente formulación comercial antienvejecimiento que comprende octinoxato al 7,5 %, oxibenzona al 5,0 %, octisalato al 5,0 %, octocrileno al 2,2 %, avobenzona al 2,0 %; Ingredientes inactivos: agua, dimeticona, benzoato de alquilo C12-15, butilenglicol, ciclopentasiloxano, neopentanoato de isoestearilo, mantequilla de semilla de Theobroma cacao (cacao), polímero cruzado de dimeticona/vinil dimeticona, extracto de *Butyrospermum parkii* (manteca de karité), Ppg-2 Isoceteth-20 Acetato, glicerol, triglicérido caprílico/cáprico, ceramida 1, ceramida 3, ceramida 6, extracto de hoja de *Alpinia speciosa*, extracto de semilla de *Hibiscus abelmoschuss*, extracto de flor de *Trifolium pratense* (trébol), hialuronato de sodio, palmitato de ascorbilo, linoleato de retinilo, palmitato de retinilo, tocoferol, tocoferilo acetato, polímero cruzado de cetearil dimeticona, isohexadecano, acetil octapéptido-3, propilenglicol, PCA sódico, trehalosa, urea, lecitina hidrogenada, lecitina, fosfolípidos, fitosfingosina, polifosforilcolina glicol acrilato, sacarosa, alcohol cetearílico, colesterol, lauroil lactilato sódico, acrilato de hidroxietilo/ copolímero de acriloildimetiltaurato de sodio, polisorbato 80, trideceth-6, copolímero de acrilamida/acrilato de sodio, polyquaternium-51, PEG-8, acrilatos/polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30, carbómero, goma de xantano, hidróxido de sodio, BHT, aceite mineral/parafina líquida/huile minérale, dimeticonol, fenil trimeticona, perfume/fragancia, alfa-isometil ionona, benzoato de bencilo, butilfenil metilpropional, citral, citronelol, eugenol, geraniol, hexil cinamal, hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído, limoneno, linalool, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, isobutilparabeno, metilparabeno, fenoxietanol, sorbato de potasio, propilparabeno, clorfenesina, Red 4 (Ci 14700) y Amarillo 6 (Ci 15985).

#### Ejemplo 14

35 Se prepararon múltiples formulaciones de suero que se pueden usar en formas cosméticas de un solo uso o de múltiples usos, como cápsulas o en frascos o en envases tubulares, de la siguiente manera:

- 40 a) Agua 96,3 %, 3 % de una mezcla de polvo (que contiene 10 % de maltol y 90 % de sacarina de sodio), 0,6 % de goma xantana, 0,1 % de DS-Hidroceraamida 50.
- b) Agua 96,3 %, 3 % de una mezcla de polvo (que contiene 9,9 % maltol, 89,5 % sacarina de sodio, 0,6 % mentol), 0,6 % goma xantana, 0,1% DS-Hidroceraamida 50.
- c) Agua 96,3 %, 1,5 % de una mezcla de polvo (que contiene 9,9 % maltol, 89,5 % sacarina de sodio, 0,6 % mentol), 0,6 % goma xantana, 0,1 % DS-Hidroceraamida 50.
- d) Agua 96,3 %, 6 % de una mezcla de polvo (que contiene 9,9 % maltol, 89,5 % sacarina de sodio, 0,6 % mentol), 0,6 % goma xantana, 0,1 % DS-Hidroceraamida 50.

#### Ejemplo 15

50 Se preparó una crema que contiene múltiples ingredientes activos de la siguiente manera:  
Acesulfamo K, sacarina de sodio, maltol, ácido deshidroacético y teobromina cada uno a una concentración de 0,25 % se mezclaron en una crema base. La crema base utilizada para mezclar los ingredientes activos contenía los siguientes ingredientes: Aqua, EDTA disódico, Ultrez-20, glicerina, metil gluceth-20, sesquistearato de metil glucosa PEG-20, isoestearato de isopropilo/miristato de isopropilo, Tween 20 y NaOH. La crema base era de color blanco, con un intervalo de pH entre 6 y 7. La crema mezclada resultante era uniforme, suave y tenía una sensación en la piel superior en comparación con la que contiene de crema original sin mezclar.

#### Ejemplo 16

60 Se preparó una crema que contiene sacarina de sodio al 0,5 %, maltol al 0,5 % y óxido de zinc al 2 % como sigue:  
Se añadió 0,05 % de EDTA disódico a 78,55 % de agua y se agitó hasta su completa disolución. Se añadió 0,5 % de Ultrez 20 a la mezcla mientras la mezcla se agitaba continuamente. Luego se añadieron 2 % de glicerina, 1 % de metil gluceth-20, 0,75 % de sesquistearato de metil glucosa PEG-20, 0,5 % de maltol, 0,5 % de sacarina de sodio, mientras la mezcla se calentó a 70-80 °C con agitación constante. Se preparó una fase oleosa mezclando 10 g de una mezcla de vaselina/cera de abeja/vaselina que contiene un 2 % de óxido de zinc, un 0,5 % de sesquistearato de metilglucosa, un 4 % de miristato de isopropilo y un 1,65 % de Tween 20 mientras la mezcla se calentaba a una

temperatura de 70-80 °C. Una vez que las temperaturas de las dos fases fueron iguales, las dos fases se combinaron y se agitaron hasta que la temperatura de la mezcla descendió a 60 °C. Luego se ajustó el pH de la mezcla entre pH 6 y 7 con hidróxido de sodio.

5 Ejemplo 17

Se llevó a cabo un estudio de aclaramiento de la piel in vivo en 83 mujeres indias (que se dividieron en cuatro grupos) y se controló mediante autoevaluación, evaluación por dermatólogos e instrumentalmente. Este estudio doble ciego de la Organización de Investigación Clínica (CRO) demostró la eficacia del aclaramiento de la piel y la calidad de la piel entre cuatro productos de prueba. Los sujetos del Grupo A probaron una muestra de mercado disponible comercialmente en base de crema (TP3M). Los sujetos del grupo B probaron un bastidor humectante de gel de agua rosa con 0,5 % de maltol y 0,5 % de sacarina de sodio añadido posteriormente al gel (TP21). Los sujetos del grupo C probaron el bastidor humectante de gel de agua rosa de la misma composición que en el grupo B como un placebo, sin otros activos añadidos posteriormente. (TP4P). Los sujetos del grupo D probaron el bastidor humectante de gel de agua rosa de la misma composición que en el grupo C con 3 % de niacinamida añadida posteriormente al gel (TP13). Se usó como control positivo una crema de la misma composición, pero que contiene 3,0 % de niacinamida (TP13, Tabla VIII) en lugar de maltol y sacarina.

20 El Pink Water Gel Moisturizer Chassis, tal como se usa en TP21, TP4P y TP13, se define como que contiene los siguientes ingredientes (según su nombre INCI de EE. UU.): Dimeticona, polideceno hidrogenado, tetraisoestearato de pentaeritritilo, DC 1403 (dimeticona; dimeticonol), acetato de tocoferilo, agua, EDTA disódico, glicerina, butilenglicol, pentilenglicol, hialuronato de sodio, goma xantana, carbómero, metilparabeno, hidróxido de sodio, destilado orgánico de rosa damascena 1 :20 SB 721033 (Agua de Flor de Rosa Damascena; Ácido Cítrico, Agua, Benzoato de Sodio; Sorbato de Potasio), Miel, Fenoxietanol, Fragancia, Colorante. La niacinamida y la mezcla de maltol al 1 % y sacarina de sodio se añadieron luego, respectivamente, al bastidor del humectante de gel de agua rosa.

30 Se define que la muestra de mercado disponible comercialmente en base de crema etiquetada como TP3M contiene los siguientes ingredientes activos: Agua, ácido esteárico, niacinamida, glicerina, etilhexanoato de cetearilo, metoxicinamato de etilhexilo, dióxido de titanio, alcohol cetílico, dimeticona, hidróxido de potasio, butilmethoxidibenzoilmetano, perfume, acetato de tocoferilo, fosfato de ascorbilo y sodio, fenoxietanol, metilparabeno, alantoína, propilparabeno, ácido hidroxisteárico, miristato de isopropilo, EDTA disódico, hidróxido de aluminio, trietoxisililetilpolidimethylsiloxyetilo dimeticona, dimeticona, triisoestearato de isopropiltitanio, clorhidrato de piridoxina, BHT, CI 77491, CI 17200, CI 15510.

35 Los sujetos fueron reclutados y seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, así como también los conceptos de prohibición y restricción definidos en el protocolo del estudio. En este estudio, el investigador incluyó a 83 mujeres. La edad de los sujetos estaba entre 18-25 años, siendo la edad promedio de cada uno de los cuatro grupos 21,3, 21,41, 20,83 y 21,35 años, respectivamente.

40 Los sujetos seleccionados fueron tratados en todo el rostro con los productos probados. Se informó a los sujetos sobre cómo usar los productos probados que debían usar ellos mismos durante los 56 días. Se instruyó a los sujetos para que evitaran la exposición solar facial directa durante el transcurso del estudio. A los sujetos de prueba también se les dijo que se abstuvieran de usar nuevos productos para el cuidado de la piel o productos cosméticos o que cambiaron sus marcas existentes, antes y durante el transcurso del estudio clínico.

50 Antes de la aplicación del producto probado, se midió el índice de melanina de la piel en todos los sitios probados de las mejillas en cada sujeto. El producto probado se aplicó dos veces al día, una por la mañana y otra por la noche, durante 56 días en toda la cara. Durante este período, los sujetos fueron monitoreados por su uso del producto cada semana de tres maneras: -

55 El índice de melanina de la piel se midió a los 7, 14, 28 y 56 días de la aplicación. Se determinaron tres mediciones en el mismo sitio mediante el uso de Mexameter MX 18 y Chromameter y se calculó el valor medio. Además, se pidió a los sujetos que evaluaran su piel y calificaran los atributos de la piel según el cuestionario de autoevaluación en los días 0, 7, 14, 28 y 56. También se pidió a los investigadores que hicieran observaciones cada vez que el sujeto visitaba la clínica (es decir, los días 7, 14, 21, 28 y 56 ad). Los datos promedio de todas las mediciones se analizaron estadísticamente mediante el uso de la prueba t pareada mediante el uso del software R para dar resultados en tres formas: -

- 60 a. Un índice de melanina en la piel para cada sitio de prueba (correspondiente a cada producto de prueba) en D0, D7, D14, D28 y D56  
 b. Un resultado de comparación entre los productos de prueba y el control positivo y  
 c. Una comparación entre los productos de prueba; que resultaron ser estadísticamente significativos a niveles de  $p < 0,05$ .

65

Las principales conclusiones fueron que las formulaciones de crema que contienen maltol y sacarina de sodio en una cantidad de 1 % p/p fueron igualmente activas para aclarar la piel de los sujetos en comparación con la formulación de control positivo que contiene 3,0 % p/p de niacinamida. Los sujetos prefirieron la crema que contiene una mezcla de 0,5 % de maltol y 0,5 % de sacarina (TP21) y la muestra que contiene 3,0 % de niacinamida (TP13) fue la menos preferida (véase la Tabla XVI).

Mediante el uso de la muestra que contiene maltol y sacarina (TP21), el 95 % de los sujetos observaron y reportaron un aclaramiento de su piel el día 7 del ensayo. Este resultado se confirmó cuando se realizaron mediciones del índice de melanina en la piel con un Mexameter, ya que la muestra que contiene la mezcla de 0,5 % de maltol y 0,5 % de sacarina (TP21) tenía actividades específicas 8,4 veces más altas que la muestra que contiene 3 % de niacinamida (TP13) después de su uso durante 7 días y 4,6 veces mayor cuando se usa durante 14 y 28 días y con estos resultados estadísticamente significativos a niveles de  $p < 0,05$  (Ver Tabla XIV).

Las Tablas XII a XIII ilustran los efectos aclaradores de la piel de las diversas composiciones midiendo la diferencia del índice de melanina de la piel (SMI) en el día 14 y el día 56. La Tabla XIV muestra las actividades específicas obtenidas para TP21 y TP13 y cómo se comparan entre sí. La Tabla XV muestra el método de aplicación del producto cosmético que contiene la composición cosmética. Como se muestra en la Tabla XIII, los resultados de TP21 produjeron consistentemente una reducción de SMI comparable o mejor en comparación con las otras 3 composiciones (TP3M, TP4P, TP13) después de aplicaciones en 56 días. Esto muestra estadísticamente la actividad específica superior de los productos que contienen maltol y sacarina de sodio en solo una cantidad de 1 % de maltol y sacarina de sodio, en comparación con el 3 % en peso de niacinamida en TP13.

A partir de estos resultados, se calculó que la composición cosmética en TP21 ofrece una ventaja de costo en uso de 2 veces en comparación con la niacinamida.

Tabla XII

Índice de melanina de la piel para productos en comparación con la línea de base

30	Grupo	Código del Producto	Producto	Línea de base	Índice de Melanina de la Piel (unidad) ^			
					Después de 7 días de aplicación	Después de 14 días de aplicación	Después de 28 días de aplicación	Después de 56 días de aplicación
35	A (N=20)	TP3M	Crema base que contiene Niacinamida al 1,21 % (entre otros activos medidos externamente mediante HPLC)	443,12 ± 127,83	434,1 ± 133,19	433,18 ± 136,08	431,40 ± 132,43	426,11 ± 143,61
40	B (N=20)	TP21	Crema base que contiene de Sacarina de Sodio al 0,5 % y Maltol al 0,5 %	492,90 ± 104,81	482 ± 104,03	483,88 ± 106,70	480,04 ± 100,74	470,47 ± 96,14
45	C (N=22)	TP4P	Bastidor del gel (control)	443,39 ± 97,86	437,67 ± 95,95	439,23 ± 95,03	436,14 ± 95,47	430,40 ± 92,22
	D (N=21)	TP13	Crema base que contiene Niacinamida al 3 %	450,10 ± 116,15	446,26 ± 117,84	440,41 ± 118,43	441,85 ± 117,45	440,13 ± 117,11

Tabla XIII

Mejora en el índice de melanina de la piel para TP21 que contiene 0,5 % de maltol y 0,5 % de sacarina de sodio en comparación con TP3M, TP4P y TP13

5	Código del Producto	Producto	Índice de Melanina de la Piel (unidad) ^				
			Línea de base	Después de 7 días de aplicación	Después de 14 días de aplicación	Después de 28 días de aplicación	Después de 56 días de aplicación
10	A (N=20)	TP3M Crema base que contiene Niacinamida al 1,21 % (entre otros activos medidos externamente mediante HPLC)	443,12 ± 127,83	-9,02 ± 15,79	-9,93 ± 18,42	-11,72 ± 20,26	-17,01 ± 15,78
15	B (N=20)	TP21 Crema base que contiene de Sacarina de Sodio al 0,5 % y Maltol al 0,5 %	492,90 ± 104,81	-10,73 ± 9,57	-9,02 ± 14,46	-12,86 ± 13,81	-22,43 ± 8,67
20	C (N=22)	TP4P Bastidor del gel (control)	443,39 ± 97,86	-5,71 ± 12,77	-4,16 ± 21,16	-7,24 ± 22,31	-12,99 ± 5,64
25	D (N=21)	TP13 Crema base que contiene Niacinamida al 3 %	450,10 ± 116,15	-3,83 ± 9,58	-5,85 ± 11,04	-8,25 ± 15,19	-9,97 ± 0,96

La actividad específica se ha obtenido como sigue. La actividad específica es la reducción del índice de melanina de la piel (SMI) por gramo de activos acumulados aplicados en un punto en el tiempo. Se ha calculado de la siguiente manera;

$$\text{Actividad específica} = \frac{\Delta SMI T_x}{\sum \text{Componente activo } mg T_x}$$

Tabla XIV

Actividad específica para TP21 en comparación con TP13 en los Días 7, 14 y 28

40	Grupo	Código del Producto	Producto	Índice de Melanina de la Piel (unidad) ^				
				Día 7		Día 14		
				Activos acumulados aplicados (g)	Actividad Específica	Activos acumulados aplicados (g)	Actividad Específica	
45	B (N=20)	TP21 Crema base que contiene de sacarina de sodio al 0,5 % y maltol al 0,5 %	0,084	127,74 ± 113,93	0,168	53,68 ± 86,06	0,336	38,27 ± 41,10
50	D (N=21)	TP13 Crema base conteniendo Niacinamida al 3 %	0,252	15,21 ± 38,03	0,504	11,61 ± 21,9	1,01	8,16 ± 15,04

Tabla XV

Método de aplicación de los productos que contienen la composición cosmética

	Área de aplicación	Toda la cara
5		Una cantidad equivalente a 1 mg/cm <sup>2</sup> de muestra a aplicar sobre todo la cara en cada aplicación. (es decir, 2 mg/cm <sup>2</sup> al día).
10	Cantidad Aplicada	Por tanto, se debe aplicar en la cara una cantidad que oscile entre 0,5 g y 0,6 g en cada aplicación, con un intervalo entre 1 a 1,2 g al día.
15	Concentración Aplicada	Según el producto emitido al sujeto
20	Frecuencia	Dos veces al día, mañana y tarde
	Uso	Nota: si el sujeto se ducha por la mañana o por la noche, la aplicación del material de prueba siempre debe realizarse después de la ducha.
	Duración de la Aplicación	Aplicar cada producto en toda la cara
25		56 días

La Tabla XI ilustra el porcentaje de sujetos que estaban satisfechos con los productos desde el Día 7 hasta el Día 28.

Tabla XVI

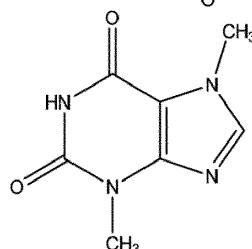
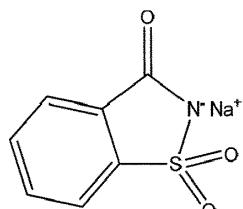
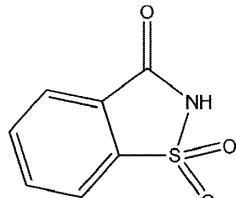
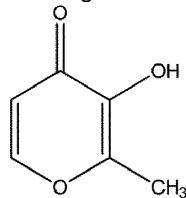
<b>Resultados de las mediciones de satisfacción del usuario después de aplicar varios productos</b>			
Q: ¿Está satisfecho con la calidad del aclarado de la piel logrado?			
A: Elige 1: Muy Satisfecho, Satisfecho, Promedio, No Satisfecho			
Producto	Día 7	Día 14	Día 28
TP3M	85	75	80
TP21	76	90	85
TP4P	68	77	82
TP13	62	57	80
Q: Si este producto estuviera disponible en el mercado, ¿lo usaría?			
A: Sí/No			
Producto	%Sí	%No	
TP3M	95	5	
TP21	100	0	
TP4P	91	9	
TP13	90	10	

- 55 Aunque la invención anterior se describió con algunos detalles a modo de ilustración y ejemplos con respecto a una o más modalidades, con propósitos de claridad de entendimiento será evidente para aquellos expertos en la técnica a la luz de las enseñanzas de esta invención, que ciertos cambios y modificaciones se pueden realizar sin apartarse del espíritu o alcance de la invención.
- 60 El experto en la técnica debe apreciar que las variaciones y combinaciones de las características descritas anteriormente, que no son alternativas ni sustitutos, pueden combinarse para formar otras modalidades que se encuentren dentro del alcance previsto de la invención.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende:

5 dos o más compuestos, seleccionados del grupo que consiste en sacarina, sacarina de sodio, maltol y teobromina que tienen las siguientes estructuras:



o sus sales, en una combinación seleccionada del grupo que consiste de:

- i. sacarina y maltol;
- ii. sacarina de sodio y maltol;
- iii. maltol y teobromina;
- iv. sacarina, maltol y teobromina; y
- v. sacarina de sodio, maltol y teobromina

30 para aclarar la piel.

2. El uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 para aclarar la piel, en donde la composición comprende maltol en una cantidad de 0,01 a 10 % en peso en base al peso total de la composición.

- 35 3. El uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para aclarar la piel, en donde la composición comprende sacarina o sacarina de sodio en una cantidad de 0,01 a 70 % en peso basada en el peso total de la composición.

- 40 4. El uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 para aclarar la piel, en donde cada uno de los dos o más compuestos se proporciona en forma de un extracto derivado de un material vegetal o levadura.

5. El uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 para aclarar la piel, en donde el maltol y/o la teobromina se proporcionan en forma de un extracto derivado de un material vegetal o levadura.

- 45 6. El uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 para aclarar la piel, en donde la composición comprende además catión de zinc o cobre que forma heterodímero de los dos o más compuestos.

- 50 7. El uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 para aclarar la piel, en donde el aclarado de la piel incluye reducir la melanogénesis endógena y/o inducida por UV; reducir las actividades de la vía metabólica de la melanogénesis y/o una o más de las vías de señalización que controlan la actividad de la vía metabólica de la melanogénesis; reducir el contenido de melanina de la piel de un sujeto; aclarar la piel, manchas pigmentadas, pecas, imperfecciones y círculos oscuros alrededor de los ojos del sujeto.

- 55 8. El uso de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 para aclarar la piel, en donde los dos o más compuestos tienen propiedades antibacterianas y propiedades reductoras de la viscosidad cuando se formulan en la composición.

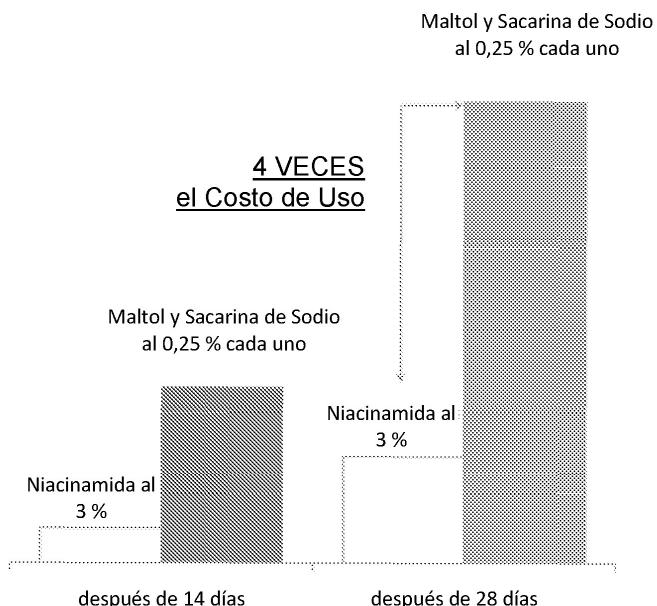


Figura 1

## Tono de la piel para pieles indias y chinas

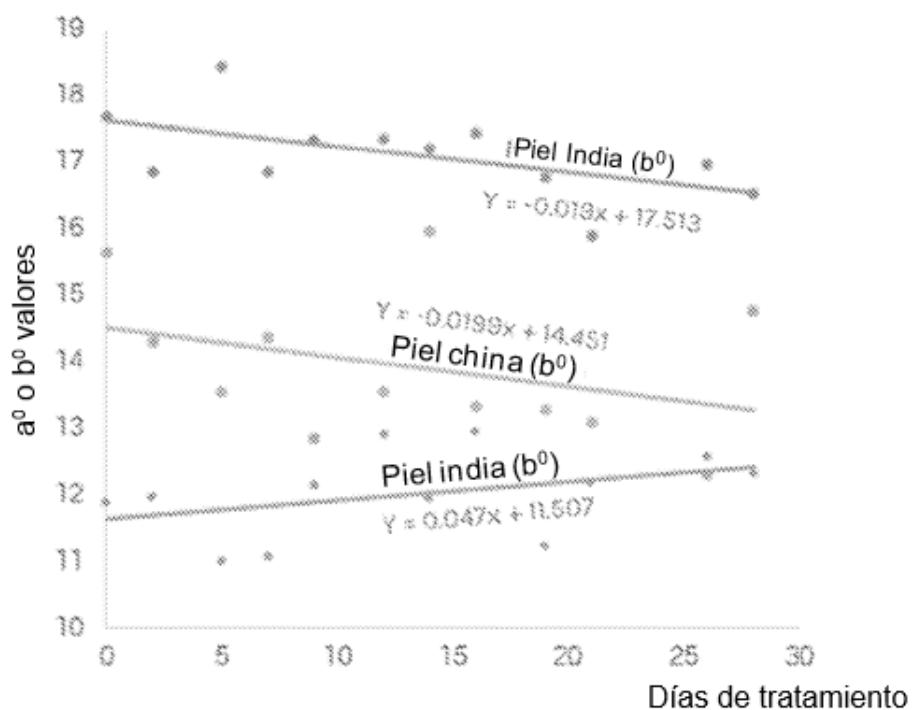


Figura 2

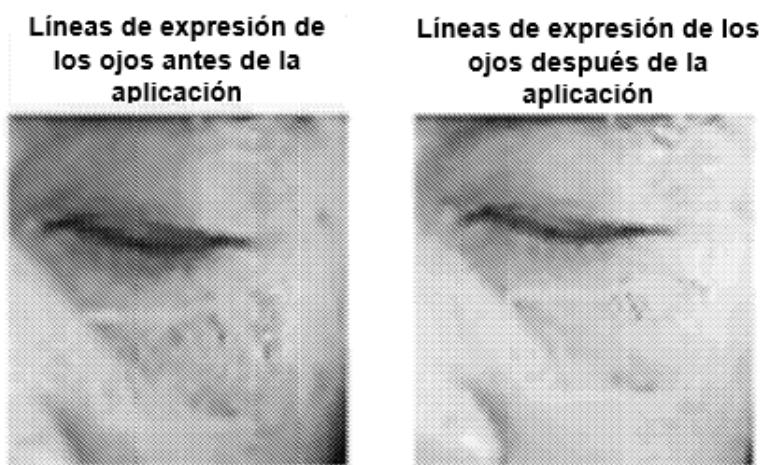


Figura 3

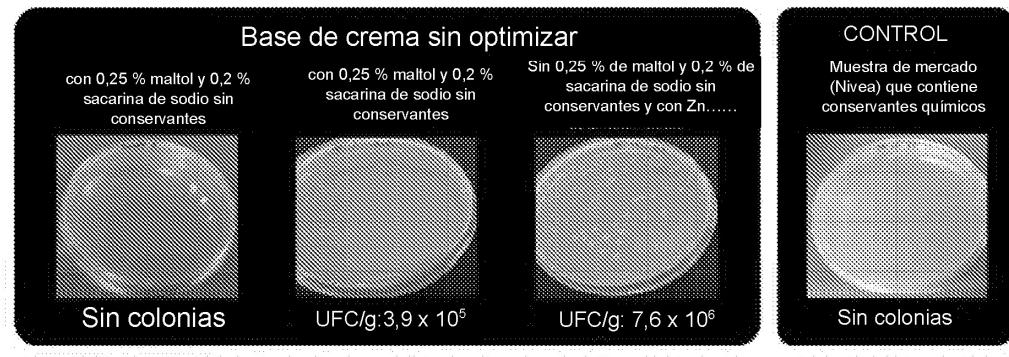
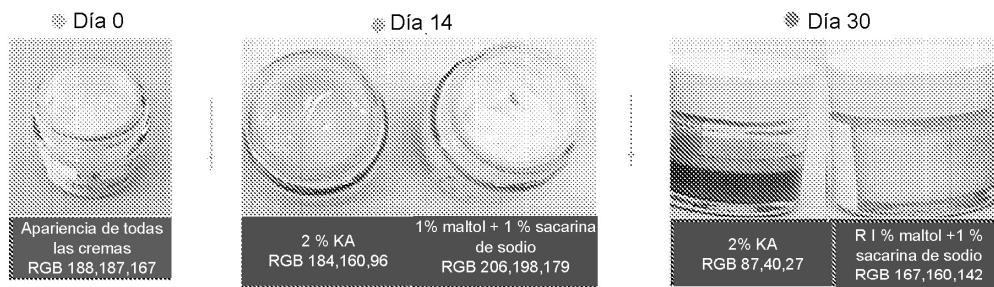


Figura 4



\*RGB de color blanco puro 356, 255, 268

Figura 5

### Viscosidades de las cremas

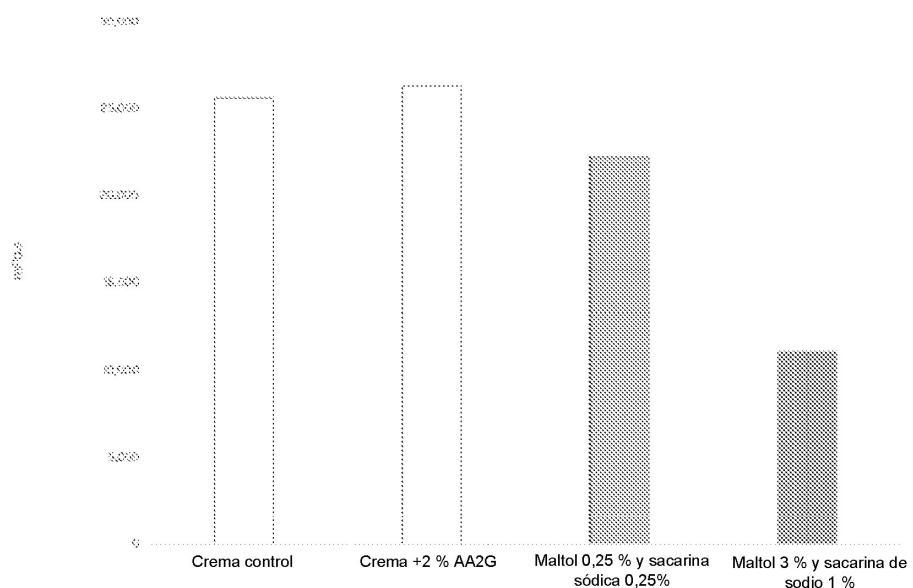


Figura 6

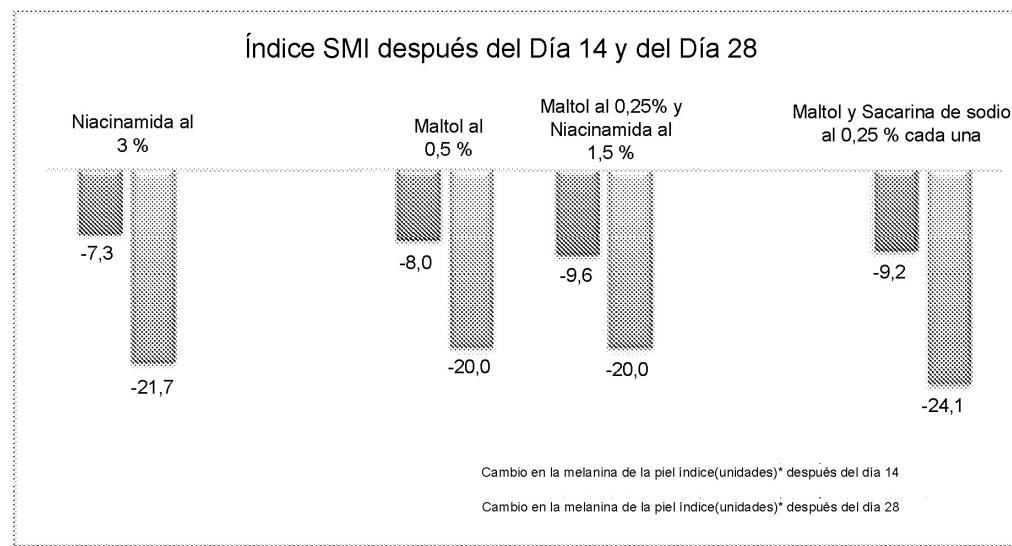


Figura 7

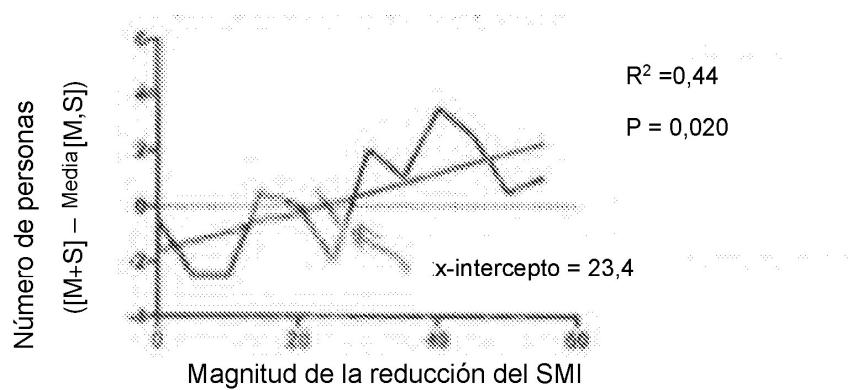


Figura 8

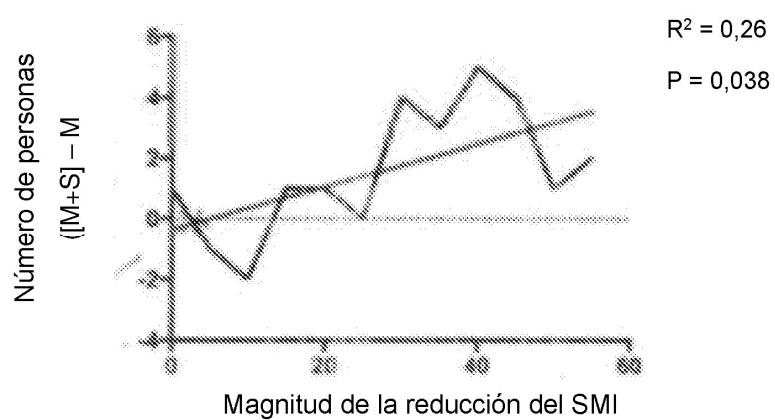


Figura 9

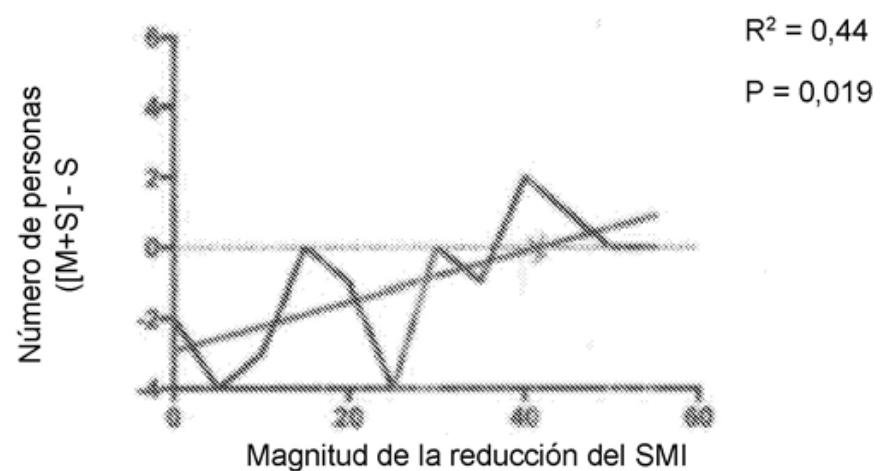


Figura 10

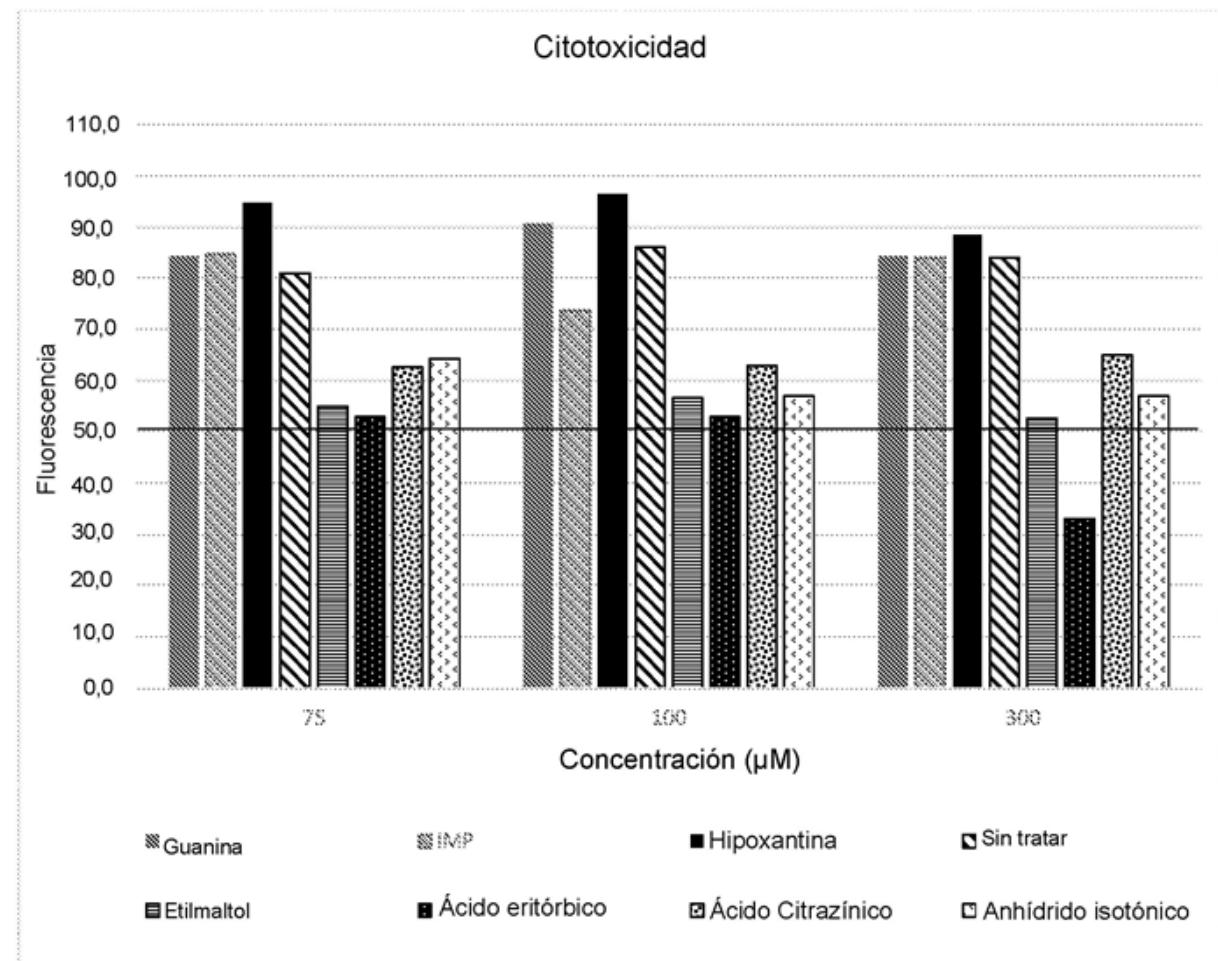


Figura 11