

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075524-00000-0000

Fecha: 2011-06-16 17:05:45

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 379 FASENACIONALII

Folios: 97

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

11-75524

54. TÍTULO **"MÉTODO Y COMPOSICIÓN PARA
MODULACIÓN DEL COLOR".**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 8/35**

71. SOLICITANTE **UNILEVER N.V.**

DOMICILIO **ROTTERDAM, HOLANDA.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **16 JUN 2011**

(FORMA P 10)

24-07-201

Nh Qx~



No. 11-075524- -00000-0000

Fecha: 2011-06-16 17:05:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: UNILEVER N.V. Dirección: Weena 455, 3013 AL, Postbus 760, 3000 DK, Rotterdam, Holanda. Nacionalidad o Domicilio: Rotterdam, Holanda. Lugar de Constitución: Holanda. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BAJOR, John, Steven; BOSKO, Carol, Annette; CARDENAS, Jorge, Louie; DRENNAN, Diana, Jean; MARRERO, Diana y ROCHA, Sheila, Alves. Dirección: Unilever Home & Personal Care USA, 40 Merritt Boulevard, Trumbull, CT 06611. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2009/067844</u> Fecha: <u>23/12/09</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/072805 A3</u> Fecha: <u>01/07/10</u>			
6 Título (54) "MÉTODO Y COMPOSICIÓN PARA MODULACIÓN DEL COLOR"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 8/35</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 24/12/08	(31) Número de Solicitud 12/343,817
9 Comprobante de Pago No. <u>11-0054405</u> Fecha: <u>07-06-11</u>			

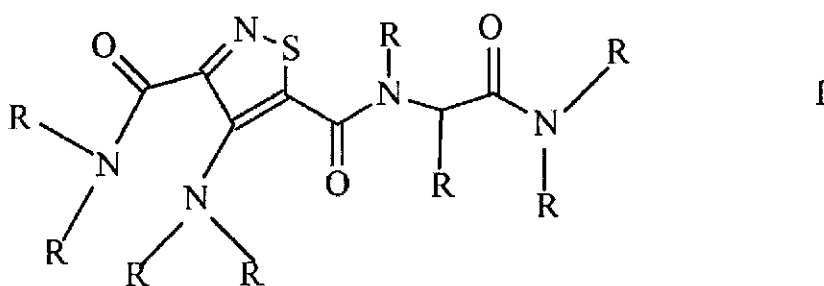
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones y dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación, traducción modificaciones a las reivindicaciones bajo Artículo 34/PCT, anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones y traducción capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0054405

Bogotá D.C., Junio 07 de 2011 - 12:25:41

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999830	07/06/2011	26.454.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075524- -00000-0000

Fecha: 2011-06-16 17:05:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 7 de 2011 - 12:25:52

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-12-406 de un documento escrito en Inglés/ Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por UNILEVER N.V.

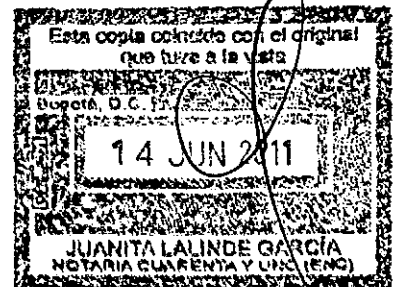
Dado y firmado el 13 de julio del 2004

(fdo)

Richard Duncan Heath

Nicole Hope

Debidamente autorizado



SE DEBE LEGALIZAR MEDIANTE NOTARIO AL DORSO Página

Sigue len Español legalización, mediante Notario, de la firma precedente.

(fdo)

WILLIAM BRIGNALL KENNAIR, Notario Público

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

2. Este documento público
ha sido firmado por

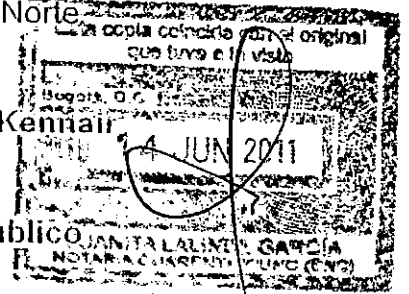
William Brignall Kennair

3. actuando como

Notario Público

4. y lleva el sello/estampilla de

Dicho Notario Público



Certificado

5. en Londres

6. el 14 de julio del 2004

7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8. No. G464139

9. Timbre/Sello

10. Firma

Aparece el Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

W. Glass

Según mi leer, saber y entender, esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martina Lucia Arciniegas M.
MARTINA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1573/88 MINJUSTICIA

KAMER VAN KOOPHANDEL
ROTTERDAM.

Número Archivo 24051830

Página 00001 Extracto Limitado

Traducción al inglés de un extracto del registro comercial de la Cámara de Industria y Comercio de Rotterdam

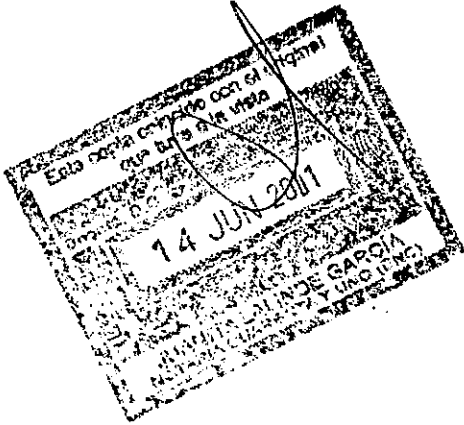
Persona legal:

Forma jurídica	Naamloze Vennootschap) (Compañía de Responsabilidad Limitada Pública)...
Nombre	Unilever N.V.
Sede Estatutaria	Rotterdam
Primer registro en el registro comercial	09-11-1927
Escritura de la última enmienda de los artículos	13-05-2004
Capital autorizado	EUR 697. 641.704,22
Capital emitido	EUR 411. 862.272,26
Capital pagado	EUR 411. 862.272,26
	(Capital convertido a euros según el art. 2:267c B.W.)
Existen diferentes clases de acciones	Consultar el archivo de registro comercial

Empresa:

Razón social	: Unilever N.V.
Dirección	: Weena 455, 3013 AL Rotterdam
Dirección de correo	: Postbus 760, 3000DK Rotterdam
Número telefónico	: 010-2174000
Número de fax	: 010-2174798

Página 00002 sigue



Descripción Negocio realizado : OBTENER INTERESES EN SOCIEDADES,
ASI COMO MANEJO Y FINANCIAMIENTO

Empleados : 0

Este extracto contiene una selección de personas en ejercicio de un cargo público

Nombre : Fitzgerald, Niall William Arthur
Fecha y lugar de nacimiento : 13-09-1945, Flijo, Irlanda
Dirección : Warreners Lane, Weybridge kt13 Olq,
United Kingdom
Fecha de ingreso a la oficina : 20-05-1987
Cargo : Uitvoerend bestuurder
Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros
directores/ otros, ver artículos.....
Fecha de Autoridad Representativa : 13-05-2004.....

Nombre : Burgmans, Antony
Fecha y lugar de nacimiento : 13-02-1947, Rotterdam
Dirección : 1 Danesmead, Cobham, Surrey, kt11 2en,
United Kingdom
Fecha de ingreso a la oficina : 08-05-1991
Cargo : Uitvoerend bestuurder
Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros
directores/ otros, ver artículos.....

Página 00003 sigue



Fecha de Autoridad Representativa : 13-05-2004.....

Nombre : Butler, Alan Clive

Fecha lugar de nacimiento : 22-06-1946, Bogota, Colombia

Dirección : 1 Campden Hill Gardens, London w8 7au
United Kingdom.....

Fecha de ingreso a la oficina : 06-05-1992

Cargo : Uitvoerend bestuurder

Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros
directores/ otros, ver artículos.....

Fecha de Autoridad Representación : 13-05-2004

Nombre : Markham, Rudolph Harold Peter

Fecha y lugar de nacimiento : 13-03-1946, Alresford, United Kingdom

Dirección : 48 Trinity Church Road 17 CALDW HS,
Barnes London sw13 8rj, United Kingdom

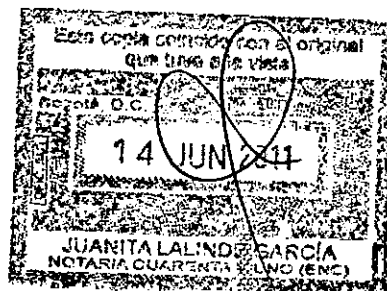
Fecha de ingreso a la oficina : 06-05-1998

Cargo : Uitvoerend bestuurder

Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros
directores/ otros, ver artículos.....

Fecha de Autoridad Representativa : 13-05-2004

Página 00004 sigue



Nombre : Cescau, Patrick Jean Pierre
Fecha y Lugar de Nacimiento : 27-09-1948, Paris, Francia
Dirección : 10ª Gloucester Park App ASHBURN, Place,
Kensington, London, United Kingdom
Fecha de ingreso a la oficina : 04-05-1999
Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros
directores/ otros, ver artículos.....
Fecha de Autoridad
Representación : 13-05-2004

Nombre : van Heemstra, André René
Fecha y Lugar de Nacimiento : 31-01-1946, Zwolle
Dirección : Floris Grijpstraat 13, 2596XD's Gravenhage
Fecha de ingreso a la oficina : 03-05-2000
Cargo : Uitvoerend bestuurder
Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros
directores/ otros, ver artículos.....
Fecha de Autoridad
Representación : 13-05-2004

Página 00005 sigue



Nombre : Dadiseth, Keki Bomi

Fecha y Lugar de Nacimiento : 20-12-1945, Puhecms, India

Dirección : Gloucester Park app. 10 A Asburn, Place
Kensington London, United Kingdom

Fecha de ingreso a la oficina : 03-05-2000

Cargo : Uitvoerend bestuurder

Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros
directores/ otros, ver artículos.....)

Fecha de Autoridad
Representativa : 13-05-2004

Nombre : van der Graaf, Cornelis Job

Fecha y Lugar de Nacimiento : 02-11-1950, Goes

Dirección : Kievietslaan 34, 2243GD Wassenaar

Fecha de ingreso a la oficina : 13-05-2004

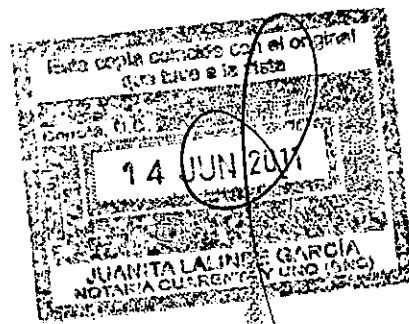
Cargo : Uitvoerend bestuurder

Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros
directores/otros, ver artículos.....)

Nombre : Gonzalez Laporte, Claudio Xavier

Fecha y Lugar de Nacimiento : 22-05-1934, Cananea, Son., Mexico

Dirección : Santa Anita 190, Edo de Mexico C.P. 53900
México



Fecha de ingreso a la oficina : 13-05-2004
Cargo : Niet-uitvoerend bestuurder
Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros directores/otros, ver artículos.....)

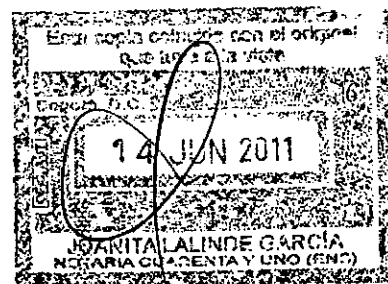
Nombre : Baroness Chalker, Lynda
Fecha y Lugar de Nacimiento : 29-04-1942, Hitchin, United Kingdom
Dirección : 11 The Winery, London SW8 1JR, United Kingdom

Fecha de ingreso a la oficina : 13-05-2004
Cargo : Niet-uitvoerend bestuurder
Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros directores/otros, ver artículos.....)

Nombre : Lord Brittan of Spennithorne, Leon
Fecha y Lugar de Nacimiento : 25-09-1939, London, United Kingdom
Dirección : 1 Carlisle Mansions, London SW1, United Kingdom

Fecha de ingreso a la oficina : 13-05-2004
Cargo : Niet-uitvoerend bestuurder
Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros directores/otros, ver artículos.....)

Página 00007 sigue



Nombre : Collomb, Bertrand Pierre Charles
Fecha y Lugar de Nacimiento : 14-08-1942, Lyon, Francia

Dirección : 4 Rue de la Lota, Paris 75116, Francia

Fecha de ingreso a la oficina : 13-05-2004

Cargo : Niet-uitvoerend bestuurder

Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros directores/otros, ver artículos.....)

Nombre : Dik, Wim
Fecha y Lugar de Nacimiento : 11-01-1939, Rotterdam

Dirección : Antwerpse Baan 10. 5269KB HELVOIRT

Fecha de ingreso a la oficina : 13-05-2004

Cargo : Niet-uitvoerend bestuurder

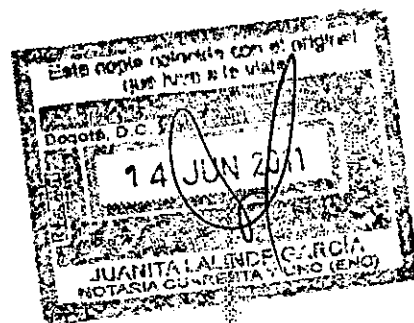
Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros directores, ver artículos.....)

Nombre : Fanjul Martin, Oscar
Fecha y Lugar de Nacimiento : 20-05-1949, Santiago de Chile, Chile

Dirección : Juan Belmonte 11, Madrid 28043, España

Fecha de ingreso a la oficina : 13-05-2004
Cargo : Niet-uitvoerend bestuurder

Página 00008 sigue



Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros directores/otros, ver artículos.....)

Nombre : Kopper, Hilmar

Fecha y Lugar de Nacimiento : 13-03-1935, Oslanin, República Federal Alemana

Dirección : Himburg 9, Rothenbach D-56459, República Federal Alemana

Fecha de ingreso a la oficina : 13-05-2004

Cargo : Niet-uitvoerend bestuurder

Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros directores/otros, ver artículos.....)

Nombre : Simon of Highbury, David Alec Gwyn Roberts

Fecha y Lugar de Nacimiento : 24-07-1939, London, United Kingdom

Dirección : 6 St. Mary's Grove Canonbury, London N1 2NT United Kingdom

Fecha de ingreso a la oficina : 13-05-2004

Cargo : Niet-uitvoerend bestuurder

Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros directores/otros, ver artículos.....)

Página 00009 sigue



Número Archivo : 24051830 Página 00009 Extracto Limitado

Nombre : van der Veer, Jeroen
Fecha y Lugar de Nacimiento : 27-10-1947, Utrecht
Dirección : Adres afgeschermd, o.g.v. art 32 Hrb
Fecha de ingreso a la oficina : 13-05-2004
Cargo : Niet-uitvoerend bestuurder
Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros directores/ otros, ver artículos.....)

Emitido por la Cámara de Comercio

Rotterdam, 28-07-2004

(fdo) Mw. C. Mijnsbergen- Van de Morter



APOSTILLA

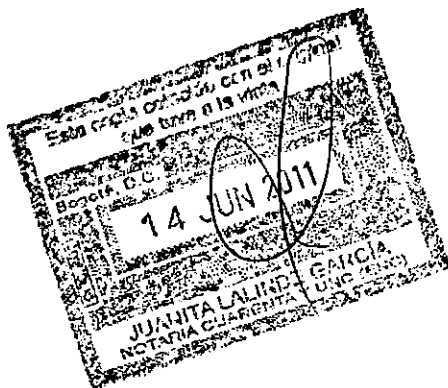
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: **Países Bajos**
2. Este documento público ha sido firmado por **Mijnsbergen van de Mortel**
3. actuando como **Funcionario Cámara Comercio**
4. y lleva el sello/estampilla de **Dicho Notario Público**

Certificado

5. en Rotterdam
6. el 4 de agosto del 2004
7. Por el Secretario de la Corte del Distrito
8. No. **147560**
9. Timbre/Sello
10. Firma
(firma ilegible)

Según mi leal saber y entender, esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés de la cual se deja copia para futuras referencias.



Lucia Arciniegas
ARTEM LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCIÓN 1523/88 MINJUSTICIA

John Venn & Sons

Scrivener Notaries
Translators

William B Kennair LL.B. • Jessica M Reeve M.A.

Associates: Agnes Corless • Jonathan P Coutts M.A., MLL

Consultants: Keith F C Baker LL.B., MLL • Bridget M Ellison B.A.

95 Aldwych London WC2B 4JF
United Kingdom

Telephone: 020 7395 4300

Fax: 020 7395 4310

e-mail: notary@johnvenn.co.uk

<http://www.johnvenn.co.uk>

Yo, don WILLIAM BRIGNALL KENNAIR, Notario Público debidamente admitido, con competencia para actuar en Inglaterra y Gales y con ejercicio en Londres, Inglaterra, certifico por las presentes:

1. QUE el Poder que se adjunta fue firmado en nombre y representación de UNILEVER N.V. con oficinas en Weena 455, 3013 AL, Rotterdam, Países Bajos, por don RICHARD DUNCAN HEATH y doña NICOLA HOPE, ambos Firmantes debidamente Autorizados de la referida Sociedad;

2. Y QUE el referido Poder, así firmado, ha sido debidamente otorgado en representación de la referida Sociedad.

EN TESTIMONIO de lo cual expido este Certificado bajo mi firma y Sello Notarial en Londres, el día catorce de julio de dos mil cuatro.

W B Kennair
Not Pub



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by William Brignall Kennair
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 14 July 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

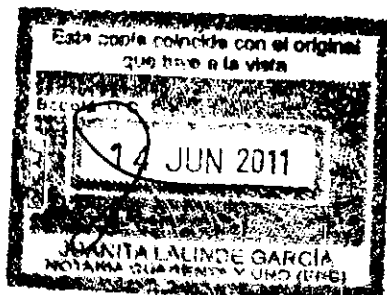
8. Number/sous No G464139

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: W. Glass



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

firmados por UNILEVER N.V., una sociedad
organizada y existente de conformidad con las leyes
de Holanda

con domicilio en Rotterdam, Holanda

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 13 de Julio de 2.004

The undersigned, UNILEVER N.V. a corporation organized and existing under the laws of The Netherlands,

domiciled at Weena 455, 3013 AL, Postbus 760, 3000 DK, Rotterdam, The Netherlands,

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

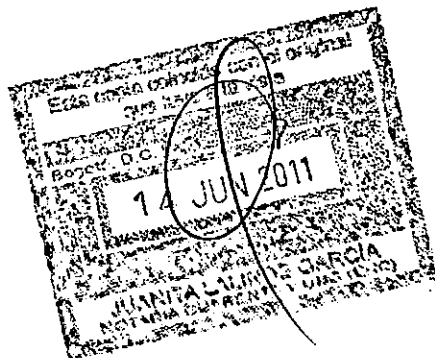
Given and signed this 13th day of July 2004

Richard Duncan Heath

Nicola Hope

Both Duly Authorised

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE





KAMER VAN KOOPHANDEL
ROTTERDAM

File number: 24051830

Page 00001 Limited extract

English translation of an extract from the commercial register of the Chamber of Commerce and Industries for Rotterdam

Legal person:

Legal form	:Naamloze Vennootschap (Public Limited Liability Company)
Name	:Unilever N.V.
Statutory seat	:Rotterdam
Incorporation deed	:09-11-1927
Deed of latest amendment of articles	:13-05-2004
Authorized capital	:EUR 697.641.704,22
Issued capital	:EUR 411.862.272,26
Paid up capital	:EUR 411.862.272,26 (Capital converted into euro acc. to art. 2:67c B.W.)

There are different classes of shares

:Consult the commercial register file

Undertaking:

Tradename(s)	:Unilever N.V.
Address	:Weena 455, 3013AL Rotterdam
Mailing address	:Postbus 760, 3000DK Rotterdam
Telephone number	:010-2174000
Fax number	:010-2174798
Description of business conducted	:TO OBTAIN INTERESTS IN PARTNERSHIPS AS WELL AS MANAGING AND FINANCING
Employees	:0

This extract contains a selection of registered incumbents

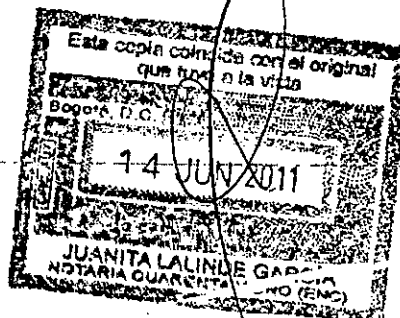
Director(s):

Name	:Fitzgerald, Niall William Arthur
Date and place of birth	:13-09-1945, Flijo, Ireland
Address	:Warreners Lane, Weybridge kt13 0lq, United Kingdom
Date of entry into office	:20-05-1987
Title	:Uitvoerend bestuurder
Powers	:Authorised jointly with other directors/others, see articles

Date of (present) represen-

28-07-2004

Page 00002 follows.



KAMER VAN KOOPHANDEL ROTTERDAM
BLAAK 40, 3011 TA ROTTERDAM
T (010) 402 77 77 F (010) 414 57 54
INZAGE HANDELSREGISTER
T 0900-1234567 (€ 0,70 PER MINUUT)
INTERNET: WWW.KVK.NL



KAMER VAN KOOPHANDEL
ROTTERDAM

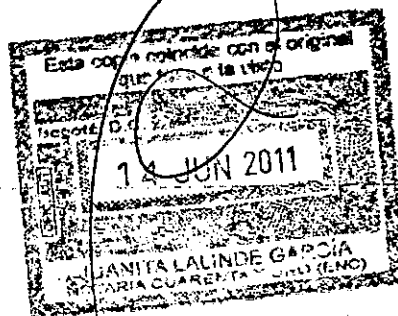
File number: 24051830

Page 00002 Limited extract

tative authority	:13-05-2004
Name	:Burgmans, Antony
Date and place of birth	:13-02-1947, Rotterdam
Address	:1 Danesmead, Cobham, surrey, kt11 2en, United Kingdom
Date of entry into office	:08-05-1991
Title	:Uitvoerend bestuurder
Powers	:Authorised jointly with other directors/others, see articles
Date of (present) representative authority	:13-05-2004
Name	:Butler, Alan Clive
Date and place of birth	:22-06-1946, Bogota, Colombia
Address	:1 Campden Hill Gardens, Londen w8 7au, United Kingdom
Date of entry into office	:06-05-1992
Title	:Uitvoerend bestuurder
Powers	:Authorised jointly with other directors/others, see articles
Date of (present) representative authority	:13-05-2004
Name	:Markham, Rudolph Harold Peter
Date and place of birth	:13-03-1946, Alresford, United Kingdom
Address	:48 Trinity Church Road 17 CALDW HS, Barnes, londen sw13 8rj, United Kingdom
Date of entry into office	:06-05-1998
Title	:Uitvoerend bestuurder
Powers	:Authorised jointly with other directors/others, see articles
Date of (present) representative authority	:13-05-2004
Name	:Cescau, Patrick Jean Pierre
Date and place of birth	:27-09-1948, Parijs, France
Address	:10a Gloucester Park App. ASHBURN, Place, kensington, london, United Kingdom
Date of entry into office	:04-05-1999
Title	:Uitvoerend bestuurder
Powers	:Authorised jointly with other directors/others, see articles

28-07-2004

Page 00003 follows.



KAMER VAN KOOPHANDEL ROTTERDAM
BLAAK 40, 3011 TA ROTTERDAM
T (010) 402 77 77 F (010) 414 57 54
INZAGE HANDELSREGISTER
T 0900-1234567 (€ 0,70 PER MINUUT)
INTERNET: WWW.KVK.NL



KAMER VAN KOOPHANDEL
ROTTERDAM

File number: 24051830

Page 00003 Limited extract

Date of (present) representative authority

:13-05-2004

Name

:van Heemstra, André René

Date and place of birth

:31-01-1946, Zwolle

Address

:Floris Grijpstraat 13, 2596XD 's-Gravenhage

Date of entry into office

:03-05-2000

Title

:Uitvoerend bestuurder

Powers

:Authorised jointly with other

directors/others, see articles

Date of (present) representative authority

:13-05-2004

Name

:Dadiseth, Keki Bomi

Date and place of birth

:20-12-1945, Pune, India

Address

:Gloucester Park app. 10 A Asburn, Place

Kensington London, United Kingdom

Date of entry into office

:03-05-2000

Title

:Uitvoerend bestuurder

Powers

:Authorised jointly with other

directors/others, see articles

Date of (present) representative authority

:13-05-2004

Name

:van der Graaf, Cornelis Job

Date and place of birth

:02-11-1950, Goes

Address

:Kievietslaan 34, 2243GD Wassenaar

Date of entry into office

:13-05-2004

Title

:Uitvoerend bestuurder

Powers

:Authorised jointly with other

directors/others, see articles

Name

:Gonzalez Laporte, Claudio Xavier

Date and place of birth

:22-05-1934, Cananea, Son., Mexico

Address

:Santa Anita 190, Edo. de Mexico C.P. 53900,

Mexico

Date of entry into office

:13-05-2004

Title

:Niet-uitvoerend bestuurder

Powers

:Authorised jointly (with other directors, see articles)

Name

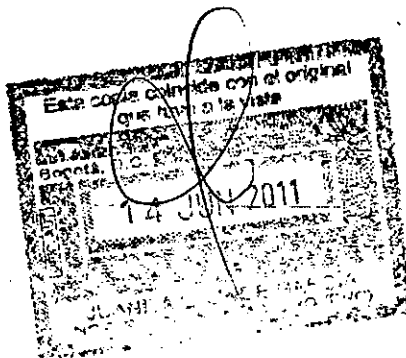
:Baroness Chalker, Lynda

Date and place of birth

:29-04-1942, Hitchin, United Kingdom

28-07-2004

Page 00004 follows.



KAMER VAN KOOPHANDEL ROTTERDAM
BLAAK 40, 3011 TA ROTTERDAM
T (010) 402 77 77 F (010) 414 57 54
INZAGE HANDELSREGISTER
T 0900-1234567 (€ 0,70 PER MINUUT)
INTERNET: WWW.KVK.NL



KAMER VAN KOOPHANDEL
ROTTERDAM

File number: 24051830

Page 00004 Limited extract

Address	:11 The Winery, Londen SW8 1JR, United Kingdom
Date of entry into office	:13-05-2004
Title	:Niet-uitvoerend bestuurder
Powers	:Authorised jointly (with other directors, see articles)

Name	:Lord Brittan of Spennithorne, Leon
Date and place of birth	:25-09-1939, Londen, United Kingdom
Address	:1 Carlisle Mansions, Londen SW1, United Kingdom
Date of entry into office	:13-05-2004
Title	:Niet-uitvoerend bestuurder
Powers	:Authorised jointly (with other directors, see articles)

Name	:Collomb, Bertrand Pierre Charles
Date and place of birth	:14-08-1942, Lyon, France
Address	:4 Rue de la Lota, Parijs 75116, France
Date of entry into office	:13-05-2004
Title	:Niet-uitvoerend bestuurder
Powers	:Authorised jointly (with other directors, see articles)

Name	:Dik, Wim
Date and place of birth	:11-01-1939, Rotterdam
Address	:Antwerpse Baan 10, 5268KB HELVOIRT
Date of entry into office	:13-05-2004
Title	:Niet-uitvoerend bestuurder
Powers	:Authorised jointly (with other directors, see articles)

Name	:Fanjul Martin, Oscar
Date and place of birth	:20-05-1949, Santiago de Chile, Chile
Address	:Juan Belmonte 11, Madrid 28043, Spain
Date of entry into office	:13-05-2004
Title	:Niet-uitvoerend bestuurder
Powers	:Authorised jointly (with other directors, see articles)

Name	:Kopper, Hilmar
Date and place of birth	:13-03-1935, Oslanin, Federal Republic of Germany
Address	:Himburg 9, Rothenbach D-56459, Federal Republic of Germany

28-07-2004

Page 00005 follows.

KAMER VAN KOOPHANDEL ROTTERDAM
BLAAK 40, 3011 TA ROTTERDAM
T (010) 402 77 77 F (010) 414 57 54
INZAGE HANDELSREGISTER
T 0900-1234567 (€ 0,70 PER MINUUT)
INTERNET: WWW.KVK.NL





KAMER VAN KOOPHANDEL
ROTTERDAM

File number: 24051830

Page 00005 Limited extract

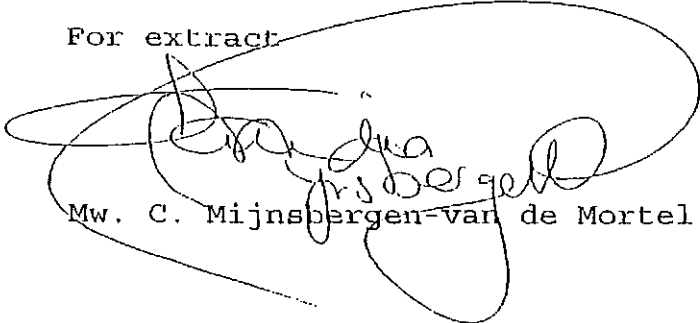
Date of entry into office	:13-05-2004
Title	:Niet-uitvoerend bestuurder
Powers	:Authorised jointly (with other directors, see articles)
Name	:Simon of Highbury, David Alec Gwyn Roberts ...
Date and place of birth	:24-07-1939, Londen, United Kingdom
Address	:6 St. Mary's Grove Canonbury, Londen N1 2NT, .. United Kingdom
Date of entry into office	:13-05-2004
Title	:Niet-uitvoerend bestuurder
Powers	:Authorised jointly (with other directors, see articles)
Name	:van der Veer, Jeroen
Date and place of birth	:27-10-1947, Utrecht
Address	:Adres afgeschermd, o.g.v. art 32 Hrb.
Date of entry into office	:13-05-2004
Title	:Niet-uitvoerend bestuurder
Powers	:Authorised jointly (with other directors, see articles)

Issued by the chamber of commerce



Rotterdam, 28-07-2004

For extract


Mw. C. Mijnsbergen-van de Mortel

KAMER VAN KOOPHANDEL ROTTERDAM
BLAAK 40, 3011 TA ROTTERDAM
T (010) 402 77 77 F (010) 414 57 54
INZAGE HANDELSREGISTER
T 0900-1234567 (€ 0,70 PER MINUUT)
INTERNET: WWW.KVK.NL

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The NETHERLANDS

This public document

2. has been signed by

C. Mijsbergen van de Mortel

3. acting in the capacity of

servant of the chamber of commerce

4. bears the stempel of

C. Mijsbergen van de Mortel

Certified

5. at ROTTERDAM 6. on 04-08-2004

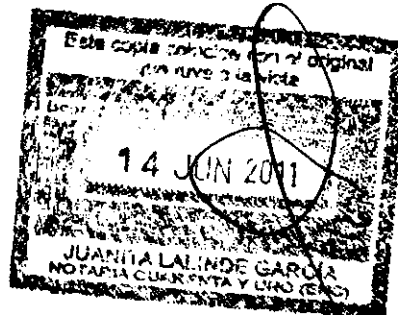
7. by the clerk of the District Court

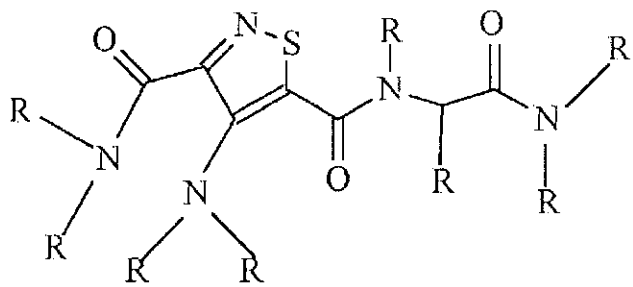
(Griffier van de Arrondissementsrechtbank)

8. N° 147560

Stempel:

10. Signature:





I

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 16-06-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 12/343,817 24/12/08 US		(51) Int Cl: A61K 8/35 (71) Solicitante(s): UNILEVER N.V. (72) Inventor(es): BAJOR, John, Steven; BOSKO, Carol, Annette; CARDENAS, Jorge, Louie; DRENNAN, Diana, Jean; MARRERO, Diana y ROCHA, Sheila, Alves (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-07-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 23-12-09 No. de solicitud: PCT/EP2009/067844		(87) Publicación internacional Fecha: 01-07-10 No. publicación: WO 2010/072805 A3	
(54) Título: "MÉTODO Y COMPOSICIÓN PARA MODULACIÓN DEL COLOR"			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Preparaciones y métodos para la industria cosmética que modifican el color de la piel por la acción de compuestos que inhiben el efecto de la D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina de los melanosomas a los queratinocitos.

Resumen.-

La invención está dirigida a un método y composición adecuada para la modulación del color de la piel. Particularmente, se reduce la acción de la D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas en queratinocitos, produciendo de esta forma un cambio en el color de la piel.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** **X** **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 16-06-11

(51) Clasificación Internacional: A61K 8/35

(71) Solicitante(s): **UNILEVER N.V.**

(72) Inventor(es): **BAJOR, John, Steven; BOSKO, Carol, Annette; CARDENAS, Jorge, Louie; DRENNAN, Diana, Jean; MARRERO, Diana y ROCHA, Sheila, Alves.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

12/343,817

24/12/08

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 24-07-2011

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **01-07-10**

Fecha de presentación de la solicitud: 23-12-09

No. publicación: **WO 2010/072805 A3**

No. de solicitud: **PCT/EP2009/067844**

(54) Título: **MÉTODO Y COMPOSICIÓN PARA MODULACIÓN DEL COLOR.**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

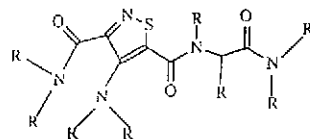
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 16-06-11	
(51) Clasificación Internacional: A61K 8/35			
(71) Solicitante(s): UNILEVER N.V.			
(72) Inventor(es): BAJOR, John, Steven; BOSKO, Carol, Annette; CARDENAS, Jorge, Louie; DRENNAN, Diana, Jean; MARRERO, Diana y ROCHA, Sheila, Alves.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	12/343,817	24/12/08	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-07-11		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 01-07-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 23-12-09		No. Publicación: WO 2010/072805 A3	
No. de solicitud: PCT/EP2009/067844			



(54) Título: **MÉTODO Y COMPOSICIÓN PARA MODULACIÓN DEL COLOR.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Preparaciones y métodos para la industria cosmética que modifican el color de la piel por la acción de compuestos que inhiben el efecto de la D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina de los melanosomas a los queratinocitos.

Resumen.-

La invención está dirigida a un método y composición adecuada para la modulación del color de la piel. Particularmente, se reduce la acción de la D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas en queratinocitos, produciendo de esta forma un cambio en el color de la piel.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference J9101 (C) /TC	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2009/067844	International filing date (day/month/year) 23/12/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/12/2008
Applicant UNILEVER PLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 15 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

METHOD AND COMPOSITION FOR SKIN COLOR MODULATION

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/067844

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/067844

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K8/35 A61K8/37 A61K8/44 A61K8/49 A61Q19/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BJÖRN SONESSON, EVALD ROSENGREN, ANN-SOFIE HANSSON AND CHRISTER HANSSON: "UVB-induced inflammation gives increased D-dopachrome tautomerase activity in blister fluid which correlates with macrophage migration inhibitory factor", EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, vol. 12, no. 3 18 June 2003 (2003-06-18), pages 278-282, XP002599584, ISSN: 0906-6705, DOI: 10.1034/j.1600-0625.2003.120307.x Retrieved from the Internet: URL:http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0625.2003.120307.x/pdf [retrieved on 2010-09-06] pages 278,282 ----- -/-	1-13, 15-17,19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2011

Date of mailing of the international search report

07/03/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sala-Jung, Nathalie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/067844

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MINEYOSHI HIYOSHI ET AL: "D-dopachrome tautomerase is a candidate for key proteins to protect the rat liver damaged by carbon tetrachloride", TOXICOLOGY, vol. 255, no. 1-2, 27 September 2008 (2008-09-27), pages 6-14, XP002599585, DOI: 10.1016/j.tox.2008.09.016 * abstract -----	1-13, 15-17,19
X	NORIKO ESUMI, MARCIA BUDARF, LAWRENCE CICCARELLI, BEATRICE SELLINGER, CHRISTINE A. KOZAK, GRAEME WISTOW: "Conserved gene structure and genomic linkage for D-dopachrome tautomerase (DDT) and MIF", MAMMALIAN GENOME, vol. 9, no. 9, 1998, pages 753-757, XP002599586, Retrieved from the Internet: URL:http://www.springerlink.com/content/qd64v4w0xua7ag2g/fulltext.pdf [retrieved on 2010-09-06] page 753 -----	1-13, 15-17,19
A	John M. Pawelek, Aaron B. Lerner: "5,6-Dihydroxyindole is a melanin precursor showing potent cytotoxicity", Nature, vol. 276, 7 December 1978 (1978-12-07), pages 627-628, XP002599587, Retrieved from the Internet: URL:http://www.nature.com/nature/journal/v276/n5688/pdf/276627a0.pdf [retrieved on 2010-09-06] page 627 -----	1-17,19
A	HIROYUKI OZEKI, KAZUMASA WAKAMATSU, SHOSUKE ITO AND ISAO ISHIGURO: "Chemical Characterization of Eumelanins with Special Emphasis on 5,6-Dihydroxyindole-2-carboxylic Acid Content and Molecular Size", ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, vol. 248, no. 1, AB972079, 15 May 1997 (1997-05-15), pages 149-157, XP002599588, DOI: 10.1006/abio.1997.2079 page 149 -----	1-17,19
X	US 2007/203098 A1 (GARLICH JOSEPH R [US] ET AL) 30 August 2007 (2007-08-30) examples 3,37 ----- -/--	10-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/067844

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/008541 A2 (KALYPSYS INC [US]; GARDINER ELISABETH M [US]; DURON SERGIO G [US]; MAS) 18 January 2007 (2007-01-18) page 27, line 8 - page 29, line 30; compounds 304,310,341,342,346,374 pages 131,133 pages 143,145 page 154 page 276, line 3 - line 8 -----	10-15
X	Ching Y. Wang, Ni Ai, Sonia Arora, Eric Erenrich, Karthigeyan Nagarajan, Randy Zauhar, Douglas Young and William J. Welsh: "Identification of Previously Unrecognized Antiestrogenic Chemicals Using a Novel Virtual Screening Approach", Chemical Research in Toxicology, vol. 19 23 November 2006 (2006-11-23), pages 1595-1601, XP002599589, DOI: 10.1021/tx060218k Retrieved from the Internet: URL: http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/tx060218k [retrieved on 2010-09-06] page 1597 page 1600 -----	10-15
A	WO 2006/117055 A1 (UNILEVER PLC [GB]; UNILEVER NV [NL]; LEVER HINDUSTAN LTD [IN]; ANAND J) 9 November 2006 (2006-11-09) claims; examples -----	1-17,19
A	US 5 262 153 A (MISHIMA YUTAKA [JP] ET AL) 16 November 1993 (1993-11-16) the whole document -----	1-17,19
A	US 2004/081672 A1 (GUPTA SHYAM K [US]) 29 April 2004 (2004-04-29) paragraph [0029] - paragraph [0035]; examples -----	1-17,19
A	US 6 042 841 A (ALALUF SIMON [GB] ET AL) 28 March 2000 (2000-03-28) column 2, line 27 - line 29 ----- -/--	1-17,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/067844

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 200920 Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-E97253 XP002619212, -& KR 100 872 821 A1 (INHA IND PARTNERSHIP INST) 9 December 2008 (2008-12-09) * abstract page 10; compound 14 -----	1-17,19
X	WO 89/01930 A1 (DEXTER BIOTECHNICS [US]) 9 March 1989 (1989-03-09) page 4, line 15 - line 19; claim 11 -----	1-17,19
X	US 3 277 165 A (SCHULTZ EVERETT M) 4 October 1966 (1966-10-04) column 2, line 14 - line 19; examples 1-14 -----	10-14
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 13 March 2003 (2003-03-13), "3-Quinolincarboxamide, 1,2,5,6,7,8-hexahydro-4-hydroxy-N-[2-[(met hylamino)carbonyl]phenyl]-2-oxo-", XP002619213, Database accession no. 498537-53-4 the whole document -----	1-17,19
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 28 February 2008 (2008-02-28), XP002619214, Database accession no. 148:215033 -----	10-14
Y	page 6 page 12, line 4, paragraph 6 & HURLEY, TIMOTHY BRIAN ET AL: "Preparation of bicyclic heteroaryl amides as inhibitors of undecaprenyl pyrophosphate synthase", PCT INT. APPL., 253 PP. CODEN: PIXXD2, 31 January 2008 (2008-01-31), -----	1-17,19
X	US 5 399 691 A (KON KENJI [JP] ET AL) 21 March 1995 (1995-03-21) column 13, line 50 - line 57; tables 4-6,7 formulation examples 1 to 7 ----- ----- -/--	10-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/067844

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LI NI-KOMATSU, CHUNXIANG TONG, GUANGMING CHEN, NELYA BRINDZEI AND SETH J. ORLOW: "Identification of Quinolines that Inhibit Melanogenesis by Altering Tyrosinase Family Trafficking", MOLECULAR PHARMACOLOGY, 18 September 2008 (2008-09-18), pages 1576-1586, XP002619215, DOI: 10.1124/mol.108.050633 Retrieved from the Internet: URL: http://molpharm.aspetjournals.org/content/74/6/1576 [retrieved on 2011-01-24] page 1576 - page 1577; tables 1,2	1-17, 19
X	US 2 895 877 A (MARSH DAVID F) 21 July 1959 (1959-07-21) column 2, line 5 - line 13 column 7 - column 8	10-15, 17
X	US 2003/040533 A1 (LESIEUR DANIEL [FR] ET AL) 27 February 2003 (2003-02-27) paragraph [0170]	10-14
A	US 4 206 229 A (BRANDMAN HAROLD A [US] ET AL) 3 June 1980 (1980-06-03) examples I-III	1-17, 19
X	WO 2006/015985 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; ARTS FRANK XAVIER JOZEF HERWIG [BE]; HO) 16 February 2006 (2006-02-16) page 58, line 12	10-15
X	US 2008/009520 A1 (KELLY NICHOLAS M [DK] ET AL) 10 January 2008 (2008-01-10) paragraph [0184] - paragraph [0212]	10-15
X	US 2008/300288 A1 (CUSHMAN MARK S [US] ET AL) 4 December 2008 (2008-12-04) paragraph [0160] - paragraph [0161]	10-15
X	DE 10 2006 030328 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 1 February 2007 (2007-02-01) paragraph [0018] - paragraph [0022]; claims 16, 17, 24, 25, 26, 28 paragraph [0032]	1-14, 16, 17, 19
X	DATABASE WPI Week 198922 Thomson Scientific, London, GB; AN 1989-160786 XP002619216, & JP 1 102011 A (SANKO SEIBUTSU KAGA) 19 April 1989 (1989-04-19) * abstract	1-14, 17, 19
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/067844

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/083904 A1 (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD [KR]; KIM HO-JEOUNG [KR]; JIN MU-HYUN []) 26 July 2007 (2007-07-26) page 4 - page 7; tables 2,6 -----	1-15,17
X	EP 1 543 825 A1 (KURARAY CO [JP]; POLA CHEM IND INC [JP]) 22 June 2005 (2005-06-22) paragraph [0044] - paragraph [0050] -----	1-15,19
X	JP 60 061513 A (SANSHO SEIYAKU KK) 9 April 1985 (1985-04-09) * abstract -----	1-14
X	WO 2007/039058 A2 (DSM IP ASSETS BV [NL]; BEUMER RAPHAEL [DE]; KLOCK JOCHEN [DE]) 12 April 2007 (2007-04-12) page 1, line 3 - line 15 page 24, line 7 - line 13; example 7 -----	1-19
X	DATABASE GNPD [Online] Mintel; January 2005 (2005-01), XP002619217, Database accession no. 10204302 * abstract -----	1-14,16, 17
X	WO 2007/139887 A2 (CARGILL INC [US]; BODDUPALLI SEKHAR [US]; MAHMOOD KHALID [US]; LIEBOWI) 6 December 2007 (2007-12-06) paragraph [0013] page 6, line 7 -----	10-14
A	C.S. Barnes et al.: "The structure of munetone", Tetrahedron Letters, vol. 5 1963, pages 281-288, XP002619218, DOI: 10.1016/S0040-4039(01)90622-7 Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(01)90622-7 [retrieved on 2011-01-17] page 281 - page 283 -----	1-19
X	DATABASE TKDL [Online] Council of Scientific & Industrial Research, India; 1952, "Kaladaippukku Ennei", XP002619219, Database accession no. GP03/198 the whole document -----	10-15,17
	----- -/--	

5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 6 of 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/067844

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE GNPD [Online] Mintel; June 2006 (2006-06), "Pure Crystal Lotion", XP002621211, Database accession no. 537891 * abstract -----	1-13, 16-18
X	US 2006/239950 A1 (MOHAMMADI FATEMEH [US] ET AL) 26 October 2006 (2006-10-26) example 1 -----	10-13, 15,18
X	DE 42 15 501 C1 (KAO CORP GMBH [DE] KAO CORP [JP]) 21 October 1993 (1993-10-21) examples 1,4 -----	10-13, 15,17,18
X	US 2002/054895 A1 (FARBER ELLIOTT [US]) 9 May 2002 (2002-05-09) examples 4,12 -----	10-13, 15,17,18
X	US 6 153 177 A (BARTOLONE JOHN BRIAN [US] ET AL) 28 November 2000 (2000-11-28) column 1, line 36 - line 38; example 1 column 1, line 48 - line 52 column 2, line 1 - line 8 -----	1-13, 15-19
X	DATABASE WPI Week 200610 Thomson Scientific, London, GB; AN 2006-095541 XP002621212, & JP 2006 016343 A (DOKURITSU GYOSEI HOJIN SANGYO GIJUTSU SO) 19 January 2006 (2006-01-19) * abstract -----	1-13,18
X	FR 2 661 829 A1 (THOREL JEAN NOEL [FR]) 15 November 1991 (1991-11-15) page 3, line 8 - line 18 page 6, lines 4,5; examples 1-6 page 2, line 10 - line 20 page 4, lines 1,2 -----	1-13,15, 17-19
X	GB 998 152 A (UNIV MINNESOTA) 14 July 1965 (1965-07-14) page 1, lines 32,33; examples 1-29,55,56,59 page 1, line 68 - line 70 page 2, line 105 - line 113 -----	1-13,15, 18
X	US 5 885 974 A (DANIELOV MICHAEL M [US]) 23 March 1999 (1999-03-23) example 13 -----	1-13,15, 17-19
	-/--	

5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 7 of 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/067844

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 10 2006 041905 A1 (COGNIS IP MAN GMBH [DE]) 27 March 2008 (2008-03-27) paragraphs [0001], [0013]; example 4 -----	10-13, 15,17,18
X	EP 1 738 738 A1 (COGNIS IP MAN GMBH [DE]) 3 January 2007 (2007-01-03) paragraphs [0001], [0011]; example 1 -----	10-13, 15,17,18
X	US 2002/072473 A1 (ASHCROFT ALEXANDER THOMAS [GB] ET AL) 13 June 2002 (2002-06-13) paragraph [0142] - paragraph [0144]; example 3 paragraphs [0181], [0193] -----	10-13, 15,17,18
X	DE 196 27 344 A1 (VITASYN GMBH ENTWICKLUNG & VER [DE]) 8 January 1998 (1998-01-08) claim 1 -----	10-13,18
X,P	WO 2009/086303 A2 (UNIV ROCHESTER [US]; GOLDFARB DAVID S [US]) 9 July 2009 (2009-07-09) paragraph [0060]; examples 1-4 -----	10-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/067844

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007203098	A1	30-08-2007	NONE
WO 2007008541	A2	18-01-2007	NONE
WO 2006117055	A1	09-11-2006	JP 2008540350 T 20-11-2008 KR 20080010404 A 30-01-2008
US 5262153	A	16-11-1993	CA 2025825 A1 21-03-1991 EP 0423929 A1 24-04-1991 JP 2593714 B2 26-03-1997 JP 3106810 A 07-05-1991
US 2004081672	A1	29-04-2004	NONE
US 6042841	A	28-03-2000	NONE
KR 100872821	A1		NONE
WO 8901930	A1	09-03-1989	AT 124681 T 15-07-1995 AU 618759 B2 09-01-1992 CA 1340005 C 18-08-1998 DE 3854121 D1 10-08-1995 DE 3854121 T2 21-03-1996 DK 218189 A 03-07-1989 EP 0328634 A1 23-08-1989 FI 891986 A 26-04-1989 IL 83775 A 15-12-1991 IN 167848 A1 29-12-1990 JP 7045451 B 17-05-1995 JP 2501072 T 12-04-1990 NO 891703 A 25-04-1989 ZA 8806097 A 28-06-1989
US 3277165	A	04-10-1966	BE 628135 A1 07-08-1963 GB 1021858 A 09-03-1966
US 5399691	A	21-03-1995	CA 2084428 A1 06-06-1993 EP 0545441 A1 09-06-1993 JP 5247001 A 24-09-1993
US 2895877	A	21-07-1959	NONE
US 2003040533	A1	27-02-2003	AR 030048 A1 13-08-2003 AT 242223 T 15-06-2003 AU 775281 B2 29-07-2004 AU 3195301 A 14-08-2001
US 2003040533	A1		BR 0108046 A 28-01-2003 CA 2398674 A1 09-08-2001 CN 1396915 A 12-02-2003 CZ 20022646 A3 13-11-2002 DE 60100335 D1 10-07-2003 DE 60100335 T2 06-05-2004 DK 1252150 T3 29-09-2003 EP 1252150 A1 30-10-2002 ES 2201029 T3 16-03-2004 FR 2804431 A1 03-08-2001 WO 0157002 A1 09-08-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/067844

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		HK 1052007 A1	14-10-2005
		HU 0204354 A2	28-04-2003
		JP 2003521541 T	15-07-2003
		MX PA02007402 A	09-12-2002
		NO 20023662 A	27-09-2002
		NZ 520260 A	28-05-2004
		PL 356911 A1	12-07-2004
		PT 1252150 E	30-09-2003
		SK 11162002 A3	09-01-2003
		ZA 200205599 A	01-12-2003
US 4206229	A	03-06-1980	NONE
WO 2006015985	A1	16-02-2006	
		AU 2005271161 A1	16-02-2006
		CA 2575002 A1	16-02-2006
		CN 101035773 A	12-09-2007
		EP 1797050 A1	20-06-2007
		JP 2008509200 T	27-03-2008
		US 2009012092 A1	08-01-2009
US 2008009520	A1	10-01-2008	NONE
US 2008300288	A1	04-12-2008	
		AU 2006266025 A1	11-01-2007
		CA 2613962 A1	11-01-2007
		WO 2007005531 A2	11-01-2007
DE 102006030328	A1	01-02-2007	NONE
JP 1102011	A	19-04-1989	
		JP 2618658 B2	11-06-1997
WO 2007083904	A1	26-07-2007	
		JP 2009523786 T	25-06-2009
EP 1543825	A1	22-06-2005	
		AU 2004296694 A1	23-06-2005
		CA 2548123 A1	23-06-2005
		CN 1893908 A	10-01-2007
EP 1543825	A1		
		WO 2005055962 A1	23-06-2005
		KR 20060129261 A	15-12-2006
		US 2007105947 A1	10-05-2007
JP 60061513	A	09-04-1985	NONE
WO 2007039058	A2	12-04-2007	
		CN 101272787 A	24-09-2008
		EP 1926490 A2	04-06-2008
		JP 2009508895 T	05-03-2009
		KR 20080046677 A	27-05-2008
		US 2009041687 A1	12-02-2009
WO 2007139887	A2	06-12-2007	NONE
US 2006239950	A1	26-10-2006	
		AU 2006240310 A1	02-11-2006
		CA 2605397 A1	02-11-2006
		EP 1877025 A1	16-01-2008
		JP 2008538765 T	06-11-2008
		KR 20070120181 A	21-12-2007
		WO 2006115816 A1	02-11-2006
DE 4215501	C1	21-10-1993	NONE

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/067844

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002054895 A1	09-05-2002	US 2004180853 A1	16-09-2004
US 6153177 A	28-11-2000	NONE	
JP 2006016343 A	19-01-2006	NONE	
FR 2661829 A1	15-11-1991	NONE	
GB 998152 A	14-07-1965	DE 1492438 A1	15-01-1970
US 5885974 A	23-03-1999	AU 4510896 A	26-06-1996
		WO 9617621 A1	13-06-1996
		US 6303588 B1	16-10-2001
DE 102006041905 A1	27-03-2008	WO 2008028584 A1	13-03-2008
EP 1738738 A1	03-01-2007	NONE	
US 2002072473 A1	13-06-2002	AR 032474 A1	12-11-2003
		AT 281511 T	15-11-2004
		AU 8209401 A	13-03-2002
		AU 2001282094 B2	24-08-2006
		BR 0113438 A	15-07-2003
US 2002072473 A1		CA 2417647 A1	07-03-2002
		CZ 20030496 A3	14-05-2003
		DE 60106949 D1	09-12-2004
		DE 60106949 T2	15-12-2005
		WO 0218531 A1	07-03-2002
		EP 1313833 A1	28-05-2003
		ES 2228930 T3	16-04-2005
		HU 0301558 A2	28-08-2003
		JP 2004507612 T	11-03-2004
		MX PA03001594 A	04-06-2003
		PL 365689 A1	10-01-2005
		RU 2277123 C2	27-05-2006
		ZA 200300783 A	18-02-2004
DE 19627344 A1	08-01-1998	NONE	
WO 2009086303 A2	09-07-2009	AU 2008345225 A1	09-07-2009
		CA 2709784 A1	09-07-2009
		EP 2219646 A2	25-08-2010
		US 2009163545 A1	25-06-2009

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-17, 19(all partially)

Composition comprising a component of formula (I) and a cosmetically acceptable carrier; Methods for modulating skin color as set out in claims 1 to 9

2. claims: 1-17, 19(all partially)

Composition comprising a component of formula (II) and a cosmetically acceptable carrier; Methods for modulating skin color as set out in claims 1 to 9

3. claims: 1-17, 19(all partially)

Composition comprising a component of formula (III) and a cosmetically acceptable carrier; Methods for modulating skin color as set out in claims 1 to 9

4. claims: 1-17, 19(all partially)

Composition comprising a component of formula (IV) and a cosmetically acceptable carrier; Methods for modulating skin color as set out in claims 1 to 9

5. claims: 1-19(partially)

Composition comprising a component of formula (V) and a cosmetically acceptable carrier; Methods for modulating skin color as set out in claims 1 to 9

6. claims: 1-17, 19(all partially)

Composition comprising a component of formula (VI) and a cosmetically acceptable carrier; Methods for modulating skin color as set out in claims 1 to 9

7. claims: 1-13, 15-19(all partially)

Composition comprising sodium isostearoyl lactylate and a cosmetically acceptable carrier; Methods for modulating skin color as set out in claims 1 to 9

8. claims: 1-13, 15-19(all partially)

Composition comprising 5-hydroxy-1,4-naphthalenedione and a

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

cosmetically acceptable carrier; Methods for modulating skin color as set out in claims 1 to 9

9. claims: 1-13, 15-19(all partially)

Composition comprising

1-[2R,3R-3,5-dihydroxy-7-(3,4,5-trihydroxybenzoyl)oxychroman-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-oxo-8-[(3R)-3,5,7-trihydroxychroman-2-yl]benzo[7]annulen-4-yl]-3,4,5-trihydroxybenzoate

and a cosmetically acceptable carrier; Methods for modulating skin color as set out in claims 1 to 9



(51) International Patent Classification:

A61K 8/35 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01) A61Q 19/02 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/067844

(22) International Filing Date:

23 December 2009 (23.12.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

12/343,817 24 December 2008 (24.12.2008) US

(71) Applicant (for AE, AG, AU, BB, BH, BW, BZ, CA, CY, EG, GB, GD, GH, GM, IE, IL, KE, KN, LC, LK, LS, MT, MW, MY, NA, NG, NZ, OM, PG, SC, SD, SG, SL, SZ, TT, TZ, UG, VC, ZA, ZM, ZW only): UNILEVER PLC [GB/GB]; Unilever House, 100 Victoria Embankment, London, Greater London EC4Y 0DY (GB).

(71) Applicant (for all designated States except AE, AG, AU, BB, BH, BW, BZ, CA, CY, EG, GB, GD, GH, GM, IE, IL, IN, KE, KN, LC, LK, LS, MT, MW, MY, NA, NG, NZ, OM, PG, SC, SD, SG, SL, SZ, TT, TZ, UG, US, VC, ZA, ZM, ZW): UNILEVER N.V. [NL/NL]; Weena 455, NL-3013 AL Rotterdam (NL).

(71) Applicant (for IN only): HINDUSTAN UNILEVER LIMITED [IN/IN]; Hindustan Lever House, 165/166 Backbay Reclamation, Maharashtra, Mumbai 400 020 (IN).

(71) Applicant (for US only): McGARVEY, Margaret (heir of the deceased inventor) [US/US]; Call Hollow Road, Pomona, NY 10970 (US).

(72) Inventor: SHORE, Leonard (deceased).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BAJOR, John, Steven [US/US]; Unilever Home & Personal Care USA, 40 Merritt Boulevard, Trumbull, CT 06611 (US). BOSKO, Carol, Annette [US/US]; Unilever Home & Personal Care USA, 40 Merritt Boulevard, Trumbull, CT

06611 (US). CARDENAS, Jorge, Louie [PE/US]; Unilever Home & Personal Care USA, 40 Merritt Boulevard, Trumbull, CT 06611 (US). DRENNAN, Diana, Jean [US/US]; Unilever Home & Personal Care USA, 40 Merritt Boulevard, Trumbull, CT 06611 (US). MARRERO, Diana [US/US]; Unilever Home & Personal Care USA, 40 Merritt Boulevard, Trumbull, CT 06611 (US). ROCHA, Sheila, Alves [BR/US]; Unilever Home & Personal Care USA, 40 Merritt Boulevard, Trumbull, CT 06611 (US).

(74) Agent: ACHAM, Nicholas, Clive; Unilever PLC, Unilever Patent Group, Colworth House, Sharnbrook, Bedford, Bedfordshire MK44 1LQ (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
28 April 2011

(54) Title: METHOD AND COMPOSITION FOR SKIN COLOR MODULATION

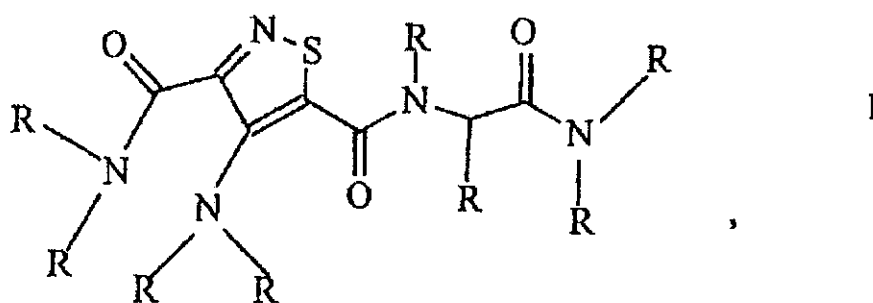
(57) Abstract: The invention is directed to a method and composition suitable for skin color modulation. Particularly, the action of D-dopachrome tautomerase on melanogenesis and/or the transfer of melanin from melanosomes in keratinocytes is reduced, thereby resulting in a change in skin color.

TRADUCCIÓN
MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES BAJO
ARTÍCULO 34/PCT

REIVINDICACIONES

1. Una composición cosmética tópica que comprende:

- a) un componente adecuado para inhibir el efecto de D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos, en donde el componente está representado por la formula I:

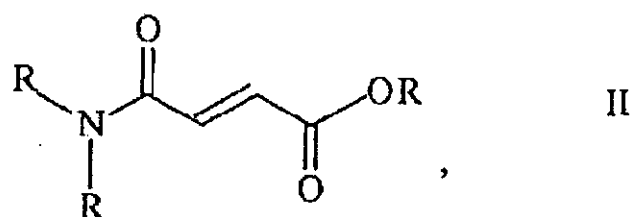


donde cada R es independientemente H, alquilo C₁₋₈ lineal, ramificado o cíclico, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

- b) un vehículo cosméticamente aceptable que es una emulsión agua-en-aceite o aceite-en-agua.

2. Una composición cosmética tópica que comprende:

- a) un componente adecuado para inhibir el efecto de D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos, en donde el componente está representado por la formula II:

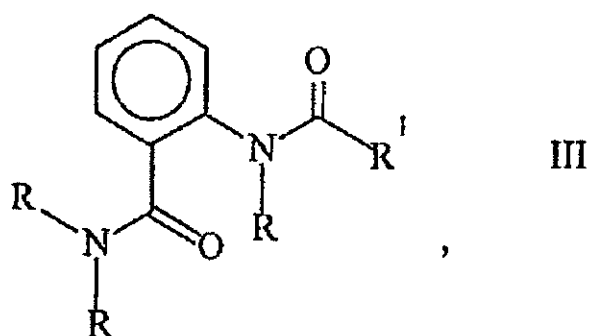


donde cada R es independientemente H, alquilo C₁₋₈ lineal, ramificado o cíclico, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

- b) un vehículo cosméticamente aceptable,
 en donde el componente representado por la formula II se selecciona del grupo que consiste de ácido (E)-3-(4-etilfenilcarbamoil)acrílico; ácido (E)-3-(6-ter-butil-3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)acrílico; y ácido (E)-3(3-(etoxicarbonil)-6-ter-pentil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)acrílico,

3. Una composición cosmética tópica que comprende:

- a) un componente adecuado para inhibir el efecto de D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos, en donde el componente está representado por la formula III:

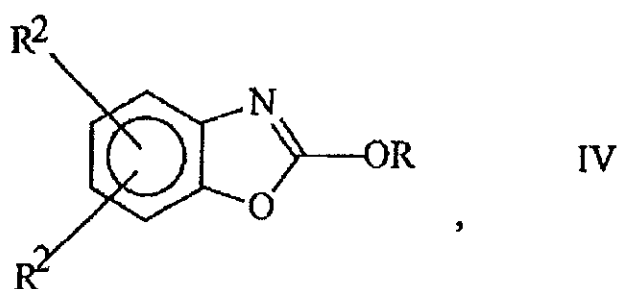


donde cada R es independientemente H, alquilo C₁₋₈ lineal, ramificado o cíclico, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido y R¹ es un alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

b) un vehículo cosméticamente aceptable.

4. Una composición cosmética tópica que comprende:

a) un componente adecuado para inhibir el efecto de D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos, en donde el componente está representado por la formula IV:

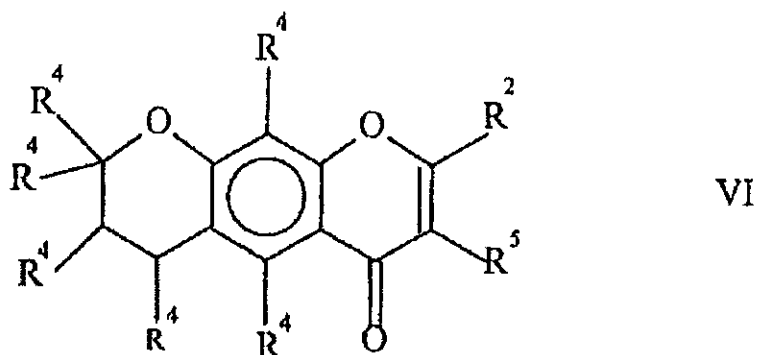


donde cada R es independientemente H, alquilo C₁₋₈ lineal, ramificado o cíclico, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido y cada R² es un alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico, o un halógeno; y

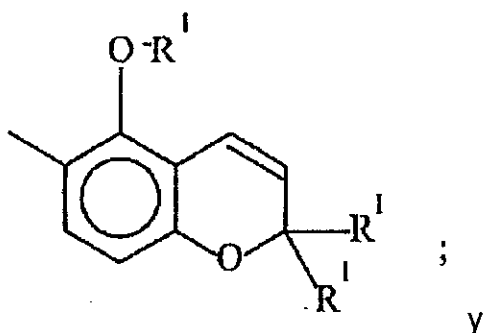
b) un vehículo cosméticamente aceptable que es una emulsión agua-en-aceite o aceite-en-agua.

5. Una composición cosmética tópica que comprende:

- a) un componente adecuado para inhibir el efecto de D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos, en donde el componente está representado por la formula VI:



donde cada R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} lineal, ramificado o cíclico o un halógeno, cada R^4 es H u OH, cada R^5 es independientemente H, OH o



cada R^1 es un alquilo C_{1-6} lineal, ramificado o cíclico o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- b) un vehículo cosméticamente aceptable que es una emulsión agua-en-aceite o aceite-en-agua.

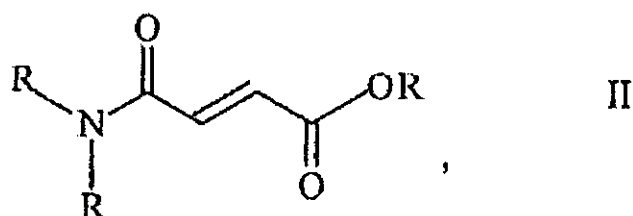
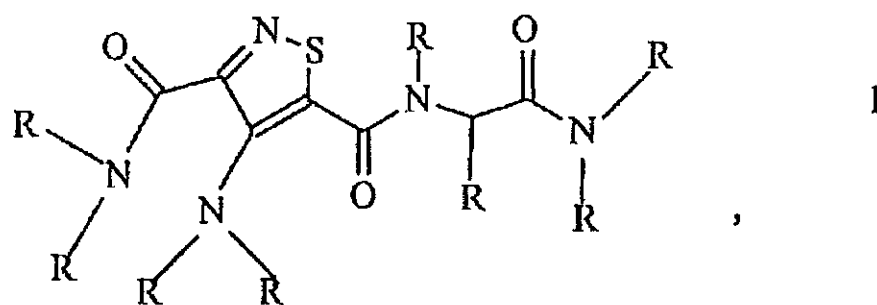
6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde la composición comprende además niacinamida.

7. Una composición cosmética tópica que comprende:
- a) un componente adecuado para inhibir el efecto de D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos, en donde el componente es 1-[2R,3R-3,5-dihidroxi-7-(3,4,5-trihidroxibenzoil)oxicroman-2-il]-3,5-dihidroxi-6-oxo-8-[(3R)-3,5,7-trihidroxicroman-2-il]benzol[7]anulen-4-il]3,4,5-trihidroxibenzoato
 - b) niacinamida; y
 - c) un vehículo cosméticamente aceptable.
8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, en donde la composición comprende de 0.001 a 15% en peso de componente.
9. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en donde la composición comprende además un alfa-hidroxi ácido, beta-hidroxi ácido, pantalla solar, fragancia, ácido petroselinico, ácido linoléico conjugado o una mezcla de los mismos.
10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, en donde la composición comprende además un inhibidor de tirosinasa.
11. Un método para modular el color de la piel que comprende el paso de inhibir el efecto de la D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a los queratinocitos,

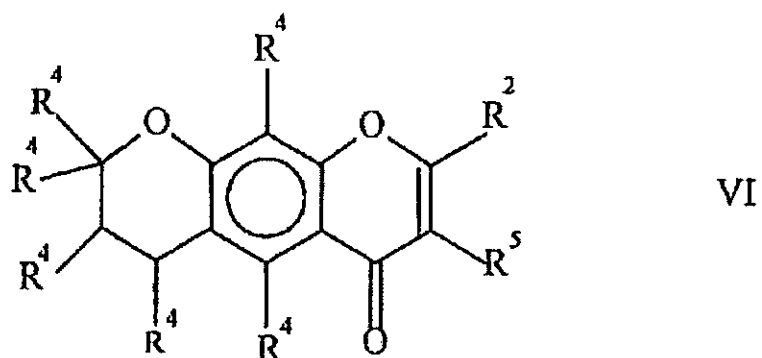
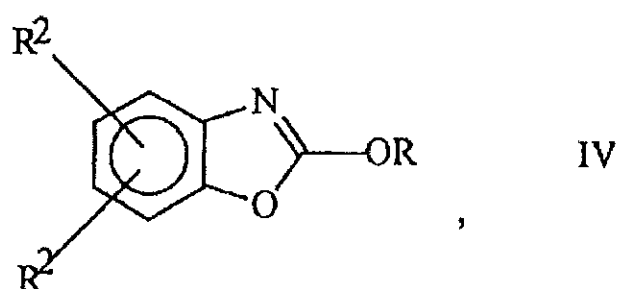
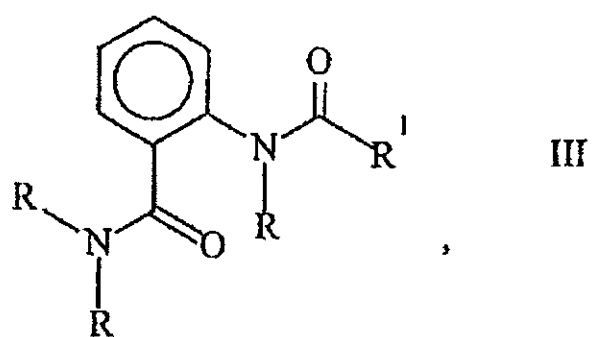
en donde la modulación del color de la piel comprende el aclarado de la piel, manchas de la edad, pecas y/o manchas resultantes de la hiperpigmentación de la piel,

que comprende además el paso de liberar un componente adecuado para inhibir el efecto de la D-dopacromo tautomerasa.

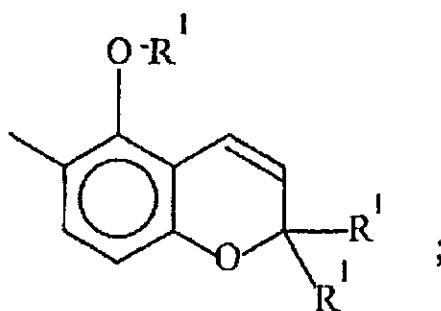
en donde el componente se selecciona del grupo que consiste de un componente representado por la formula:



en donde el componente representado por la formula II se selecciona del grupo que consiste de ácido (E)-3-(4-etilfenilcarbamoil)acrílico; ácido (E)-3-(6-ter-butil-3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)acrílico; y ácido (E)-3(3-(etoxicarbonil)-6-ter-pentil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)acrílico,



en donde cada R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} lineal, ramificado o cíclico o un halógeno, cada R^4 es H u OH, cada R^5 es independientemente H, OH o



y

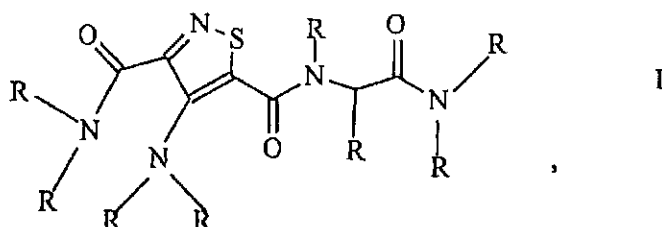
1-[2R,3R-3,5-dihidroxi-7-(3,4,5-trihidroxi-benzoi)oxicroman-2-il]-3,5-dihidroxi-6-oxo-8-[(3R)-3,5,7 trihidroxicroman-2-il]benzol[7]anulen-4-il] 3,4,5-trihidroxi-benzoato,

en donde cada R es independientemente H, alquilo C₁₋₈ lineal, ramificado o cíclico, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es un alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y cada R² es independientemente H, alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico o un halógeno.

CLAIMS

1. A topical cosmetic composition comprising:

5 (a) a component suitable to inhibit the effect of D-dopachrome tautomerase on melanogenesis and/or the transfer of melanin from melanosomes to keratinocytes, wherein the component is represented by formula I:

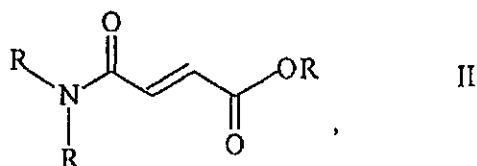


10 wherein each R is independently H, C₁₋₈ linear, branched or cyclic alkyl, substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl; and

(b) a cosmetically acceptable carrier which is a water-in-oil or oil-in-water emulsion.

- 15 2. A topical cosmetic composition comprising:

a) a component suitable to inhibit the effect of D-dopachrome tautomerase on melanogenesis and/or the transfer of melanin from melanosomes to keratinocytes, wherein the component is represented by formula II:



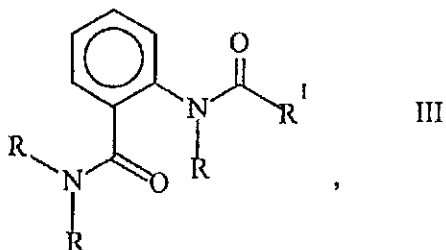
20 wherein each R is independently H, C₁₋₈ linear, branched or cyclic alkyl, substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl; and

b) a cosmetically acceptable carrier,

25 wherein the component represented by formula II is selected from the group consisting of (E)-3-(4-ethylphenylcarbamoyl)acrylic acid; (E)-3-(6-tert-butyl-3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl)acrylic acid; and (E)-3-(3-(ethoxycarbonyl)-6-tert-pentyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl) acrylic acid.

- 30 3. A topical cosmetic composition comprising:

- a) a component suitable to inhibit the effect of D-dopachrome tautomerase on melanogenesis and/or the transfer of melanin from melanosomes to keratinocytes, wherein the component is represented by formula III:



5

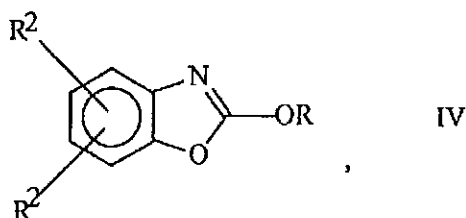
wherein each R is independently H, C₁₋₈ linear, branched or cyclic alkyl, substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl and R¹ is a C₁₋₈ linear, branched or cyclic alkyl or substituted or unsubstituted heteroaryl; and

- b) a cosmetically acceptable carrier.

4. A topical cosmetic composition comprising:

- a) a component suitable to inhibit the effect of D-dopachrome tautomerase on melanogenesis and/or the transfer of melanin from melanosomes to keratinocytes, wherein the component is represented by formula IV:

15



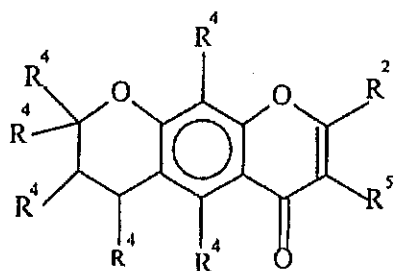
20

wherein each R is independently H, C₁₋₈ linear, branched or cyclic alkyl, substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl and each R² is independently H, C₁₋₈ linear, branched or cyclic alkyl or a halogen; and

- b) a cosmetically acceptable carrier which is a water-in-oil or oil-in-water emulsion.

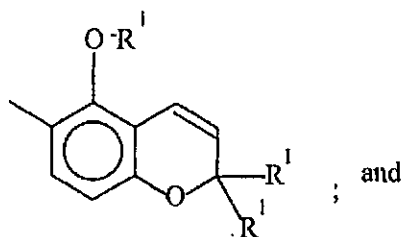
- 25 5. A topical cosmetic composition comprising:

- a) a component suitable to inhibit the effect of D-dopachrome tautomerase on melanogenesis and/or the transfer of melanin from melanosomes to keratinocytes, wherein the component is represented by formula VI:



VI

wherein each R^2 is independently H, C_{1-6} linear, branched or cyclic alkyl or a halogen, each R^4 is H or OH, each R^5 is independently H, OH, or



each R^1 is a C_{1-6} linear, branched or cyclic alkyl or substituted or unsubstituted heteroaryl;

- b) a cosmetically acceptable carrier which is a water-in-oil or oil-in-water emulsion.

6. A composition according to any one of claims 10 to 13 wherein the composition further comprises niacinamide.

7. A topical cosmetic composition comprising:

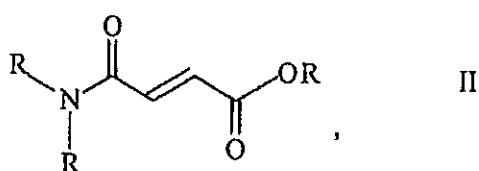
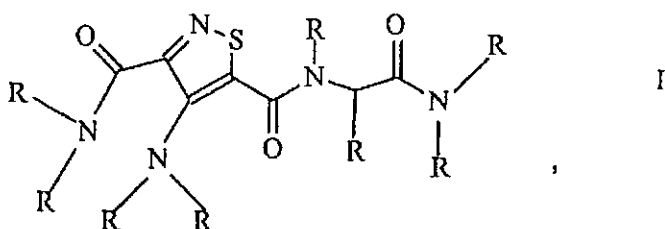
- a) a component suitable to inhibit the effect of D-dopachrome tautomerase on melanogenesis and/or the transfer of melanin from melanosomes to keratinocytes, wherein the component is 1-[2R, 3R-3,5-dihydroxy-7-(3,4,5-trihydroxybenzoyl) oxochroman-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-oxo-8-[(3R)-3,5,7-trihydroxychroman-2-yl] benzol[7]annulen-4-yl] 3,4,5-trihydroxybenzoate;

- b) niacinamide; and

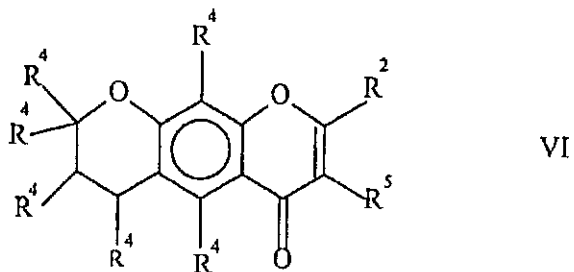
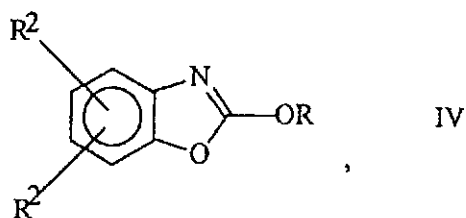
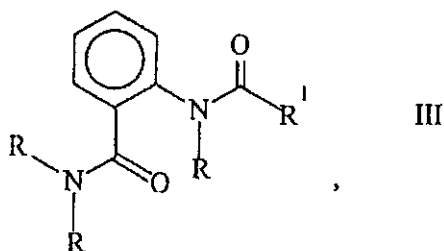
- c) a cosmetically acceptable carrier.

8. A composition according to any one of claims 10 to 16 wherein the composition comprises from 0.001 to 15% by weight component.

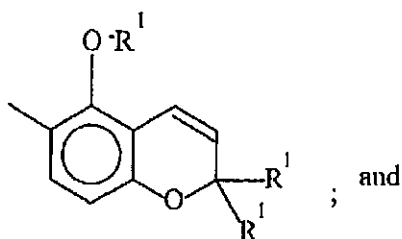
9. A composition according to any one of claims 10 to 17 wherein the composition further comprises an alpha-hydroxy acid, beta-hydroxy acid, sunscreen, fragrance, petroselinic acid, conjugated linoleic acid or a mixture thereof.
- 5 10. A composition according to any one of claims 10 to 18 wherein the composition further comprises a tyrosinase inhibitor.
11. A method for modulating skin colour comprising the step of inhibiting the effect of D-dopachrome tautomerase on melanogenesis and/or the transfer of melanin from
 10 melanosomes to keratinocytes,
 wherein modulating skin color comprises the lightening of skin, age spots, freckles and/or spots resulting from skin hyperpigmentation
 further comprising the step of delivering a component suitable to inhibit the effect of D-dopachrome tautomerase,
 15 wherein the component is selected from the group consisting of a component represented by formula:



20 wherein the component represented by formula II is selected from the group consisting of (E)-3-(4-ethylphenylcarbamoyl)acrylic acid; (E)-3-(6-tert-butyl-3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl)acrylic acid; and (E)-3-(3-(ethoxycarbonyl)-6-tert-pentyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl)
 25 acrylic acid,



wherein each R² is independently H, C₁₋₆ linear, branched or cyclic alkyl or a halogen, each R⁴ is H or OH, each R⁵ is independently H, OH, or



1-[2R, 3R-3,5-dihydroxy-7-(3,4,5-trihydroxybenzoyl) oxychroman-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-oxo-8-[(3R)-3,5,7 trihydroxychroman-2-yl] benzo[7]annulen-4-yl] 3,4,5-trihydroxybenzoate,

wherein each R is independently H, C₁₋₆ linear, branched or cyclic alkyl, substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl, R¹ is a C₁₋₆ linear, branched or cyclic alkyl or substituted or unsubstituted heteroaryl and each R² is independently H, C₁₋₆ linear, branched or cyclic alkyl or a halogen.

**MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL
(BAJO EL ARTÍCULO 34/PCT)**

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Art. 34/PCT.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

MÉTODO Y COMPOSICIÓN PARA MODULACIÓN DEL COLOR

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención está dirigida a un método y composición adecuada para la modulación del color de la piel. Particularmente, se reduce la acción de la D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas en queratinocitos, produciendo de esta forma un cambio en el color de la piel.

SECTOR: Preparaciones y métodos para la industria cosmética que modifican el color de la piel por la acción de compuestos que inhiben el efecto de la D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina de los melanosomas a los queratinocitos.

MÉTODO Y COMPOSICIÓN PARA MODULACIÓN DEL COLOR

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un método y composición adecuados para uso en la modulación del color de la piel, en donde se ha descubierto inesperadamente que la D-dopacromo tautomerasa está asociada con el color de la piel. Particularmente, la invención está dirigida a focalizar D-dopacromo tautomerasa y/o receptores de la misma con el fin de, sorprendentemente, lograr la modulación del color de la piel. Más particularmente, la invención está dirigida a un método para modular el color de la piel, en donde el método inhibe el efecto de la D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a los queratinocitos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

A muchos consumidores les preocupa las características de la piel. Por ejemplo, los consumidores con manchas de la edad o pecas a menudo desean que tales manchas pigmentadas sean menos pronunciadas. Otros consumidores pueden desear reducir el oscurecimiento de la piel causado por la exposición al sol o aclarar su color de piel natural. Para cumplir con las necesidades de los consumidores, se han hecho muchos intentos de desarrollar productos que reduzcan la producción de pigmento en los melanocitos (p.e., reducir la melanogénesis). Los productos desarrollados hasta ahora, sin embargo, a menudo tienden a tener baja eficacia o efectos secundarios indeseables, tales como por ejemplo, toxicidad o irritación de la piel.

Existe un interés en aumento de desarrollar un medio que module efectivamente el color de la piel, y especialmente, mediante una ruta biológica.

Esta invención está dirigida, por consiguiente, a un método y composición cosmética que inhibe el efecto de la D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a los queratinocitos. El método y composición pueden emplear un componente que puede, por ejemplo, inhibir la actividad de la D-dopacromo tautomerasa y/o inhibir la unión de la misma a su receptor afín.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Se han revelado esfuerzos para preparar composiciones cosméticas para el cuidado de la piel. En US 6 875 425, se describen agentes aclaradores de la piel con compuestos derivados de resorcinol 4-sustituido.

Se han revelado otros esfuerzos para preparar composiciones para tratar la piel. En US 7 250 158, US 7 247 294 y US 7 270 805, se describen métodos para tratar la piel con agentes aclaradores.

Se han revelado aún otros esfuerzos para tratar la piel. En US 5 998 423, se describen composiciones con heterociclos de nitrógeno policíclicos. US 6 573 050 describe el diagnóstico y evaluación de la terapia anti-cáncer. La referencia describe la proteína melanocítica L-dopacromo tautomerasa. Se conoce que la D-dopacromo tautomerasa y la L-dopacromo tautomerasa, conocidas en la ruta de síntesis de melanina, no tienen homología.

Incluso otros esfuerzos se han preocupado por la dopacromo tautomerasa. En US 7 312 221, se describen inhibidores del factor inhibidor de migración.

Ninguna de la información adicional describe, por ejemplo, una ruta biológica para modular el color de la piel mediante la inhibición de la D-dopacromo tautomerasa sobre la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los

melanosomas a queratinocitos. Más aún, ninguna de la información adicional describe un método para la modulación del color de la piel mediante la focalización de la D-dopacromo tautomerasa y/o receptores de la misma.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención está dirigida a un método para modular el color de la piel mediante la focalización de D-dopacromo tautomerasa y/o receptores de la misma.

En un segundo aspecto, la presente invención está dirigida a un método para modular el color de la piel, el método comprende el paso de inhibir el efecto de la D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia desde melanosomas a queatinocitos.

En un tercer aspecto, la presente invención está dirigida a una composición adecuada para aplicación tópica por medio de la cual, la composición a la aplicación tópica inhibe el efecto de la D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a los queratinocitos.

Todos los demás aspectos de la presente invención serán más fácilmente obvios al considerar la descripción detallada y los ejemplos siguientes.

La composición, como se usa aquí, pretende incluir una composición para aplicación tópica a la piel de mamíferos, especialmente humanos. Tal composición puede ser clasificada generalmente como de dejar o de enjuagar, e pretende incluir acondicionadores o tónicos, barras labiales, cosméticos de color, y composiciones tópicas generales que de alguna forma, y por lo menos, pueden tener un efecto en la piel. Aclarado, como se usa aquí, pretende

significar el aclarado de la piel directamente así como el aclarado de manchas (hiperpigmentación) de la piel, como manchas de la edad y pecas. Tal aclarado puede ser de naturaleza física y/o biológica, pero es preferiblemente al menos biológico. La modulación del color de la piel, como se usa aquí, significa cambiar el color de la piel, pero preferiblemente aclarar la piel. La composición de la presente invención puede estar en la forma de un líquido, loción, crema, espuma, exfoliante, gel, barra de jabón o tónico, o ser aplicada mediante una mascarilla facial, estropajo o parche. Piel como se usa aquí pretende incluir piel de la cara, cuello, pecho, espalda, brazos, piernas, nalgas y cuero cabelludo. Todos los rangos aquí identificados pretenden incluir implícitamente todos los rangos allí incluidos si, por ejemplo, no se hace referencia explícita a los mismos. Comprende, como se usa aquí, incluye que consiste esencialmente de. DDT, como se usa aquí, significa D-dopacromo tautomerasa. Componente, como se usa aquí, significa un ingrediente adecuado para uso con humanos y capaz de inhibir el efecto de la D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o el efecto de la D-dopacromo tautomerasa en la transferencia desde los melanosomas a queratinocitos (p.e., transferencia de melanosoma). Focalización, como se usa aquí, incluye interferir con una ruta enzima-receptor.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

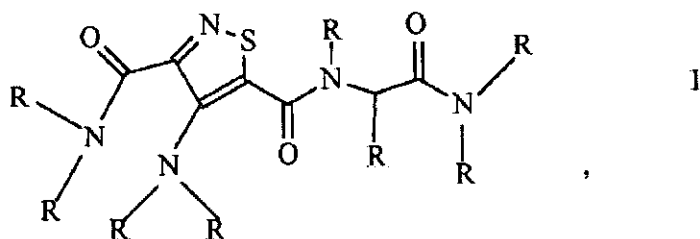
La materia objeto considerada como la invención está indicada particularmente y reivindicada claramente en la porción concluyente de la descripción. La invención, sin embargo, puede ser mejor entendida mediante la siguiente descripción tomada en conjunto con la figura acompañante en la cual:

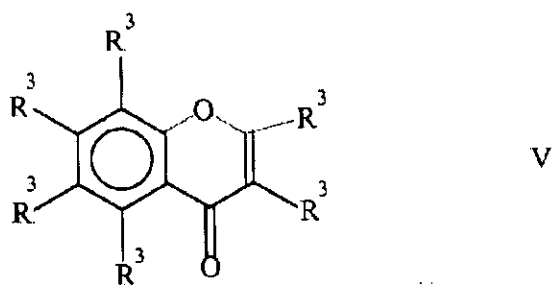
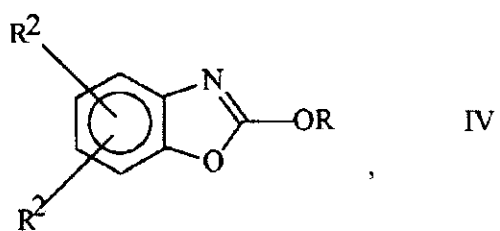
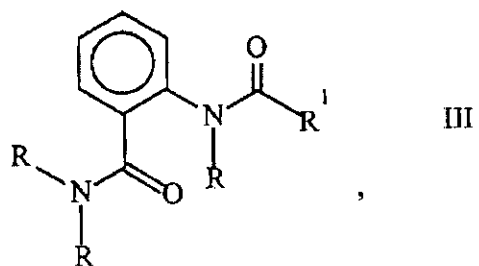
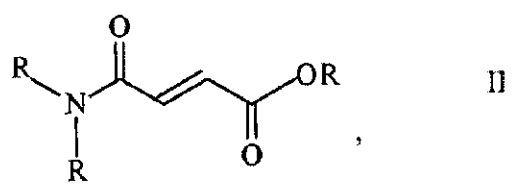
La figura demuestra que la inhibición de DDT producirá una reducción de la transferencia de melanosoma.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

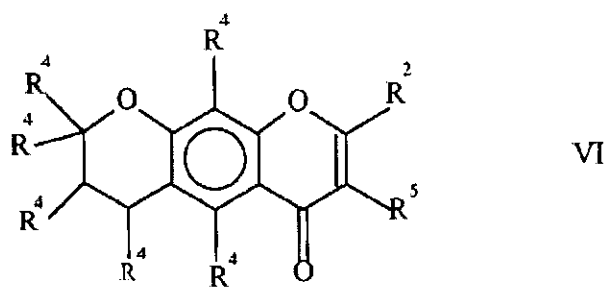
La única limitación con respecto al método de la presente invención es que el paso o pasos tomados para inhibir el efecto de la DDT en la melanogénesis (y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos) es/son adecuado(s) para uso con humanos. Aunque tal método comprende generalmente el paso de inhibir el efecto de DDT en el oscurecimiento de la piel, el método comprende preferiblemente el paso de inhibir la actividad de DDT, inhibir la unión de DDT a su receptor afín, o ambas, con el fin de inhibir el efecto de DDT en la melanogénesis y/o el efecto de DDT en la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos. El método puede ser logrado, por ejemplo, inyectado, ingiriendo y/o aplicando tópicamente un componente adecuado para impedir la actividad de DDT. En una realización preferida, el método se logra aplicando el componente mediante una composición tópica, y especialmente, una composición cosmética.

El componente adecuado para uso en la presente invención está limitado solamente en la medida en que el mismo puede ser usado por humanos e inhibir el efecto de DDT sobre la melanogénesis y/o el efecto de la DDT en la transferencia de melanina desde los melanosomas a los queratinocitos (p.e., adecuada para interferir con una ruta enzima-receptor). Ejemplos ilustrativos pero no limitantes de los tipos de componentes adecuados para uso en la presente invención (incluyendo mezclas de los mismos) están representados por las formulas:





y/o



donde: cada R es independientemente H, alquilo C₁₋₈ lineal, ramificado o cíclico, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R¹ es un alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R² es independientemente H, alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico o un halógeno;

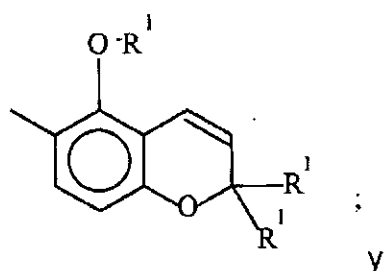
cada R³ es independientemente H, alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico, alquenilo C₁₋₆, heteroalquilo;

OR⁶, N(R)₂, NR⁶ COR⁶, OCOR⁶ o arilo,

con la condición que no más de dos grupos R³ son arilo;

cada R⁴ es H u OH;

cada R⁵ es independientemente H, OH, o



cada R⁶ es independientemente a H o un alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico.

Componentes a menudo preferidos para uso en esta invención incluyen N5-((ciclopentilcarbamoil)(tiofen-2-il)metil)-4-amino-N5-fenilisotiazol-3,5-dicarboxamida, N5-((ter-butilcarbamoil)(4-fluorofenil)metil)-4-amino-N5-bencilisotiazol-3,5-dicarboxamida; N5-((ter-butilcarbamoil)(4-fluorofenil)metil)-4-amino-N5-fenilisotiazol-3,5-dicarboxamida; N5-((ter-butilcarbamoil)(4-

fluorofenil)metil)-4-amino-N5-(3-fluorofenil)isotiazol-3,5-dicarboxamida; N5-(1-ter-butilcarbamoil)-N5-(2-clorobencil)-4-aminoisotiazol-3,5-dicarboxamida; N5-(1-ciclopentilcarbamoil)-3-metilbutil)-4-amino-N5-fenilisotiazol-3,5-dicarboxamida; y N5-(1-ciclopentilcarbamoil)-3-metilbutil)-4-amino-N5-(3-fluorofenil)isotiazol-3,5-dicarboxamida, representados por la formula I. Otros componentes preferidos adecuados para uso en esta invención incluyen ácido (E)-3-(4-etilfenilcarbamoil)acrílico; ácido (E)-3-(6-ter-butil-3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)acrílico; y ácido (E)-3(3-(etoxicarbonil)-6-ter-pentil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)acrílico, representado por la formula II.

N-(2-(metilcarbamoil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,4-dihidroxiquinolin-3-carboxamida representada por la formula III.

7-diyodobenzo[d]oxazol-2-ol, representado por la formula IV.

Aún otros componentes preferidos incluyen (2-(2,4-dihidroxifenil)-3,5,7-4H-1-benzopiran-4-ona) (Morin), dihidroxi flavona y 3-hidroxiflavona, representados por la formula V.

Incluso otros componentes preferidos adecuados para uso en esta invención incluyen 3,4-dihidro-3-hidroxi-7-(5-metoxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-il)-2,2-dimetil-2H,6H-enzo[1,2-b:5,4-b']dipiran-6-ona (Mundulone), representada por la formula VI.

Aún otros componentes adecuados para uso en esta invención incluyen isostearyl lactilato de sodio, 5,6,7-trihidroxi-3-(3,4,5-trihidroxifenil)-4H-1-benzopiran-4-ona (Irigenol), 5-hidroxi-1,4-naftalendiona (Juglone), 1-[2R,3R-3,5-dihidroxi-7-(3,4,5-trihidroxibenzoil)oxicroman-2-il]-3,5-dihidroxi-6-oxo-8-

[(3R)-3,5,7-trihidroxicroman-2-il]benzol[7]anulen-4-il]3,4,5-trihidroxibenzoato (teaflavina digalato) u una mezcla de los mismos.

Típicamente, la composición de la presente invención comprende de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 15%, y preferiblemente de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 10%, y lo más preferido de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 5% en peso de componente, con base en el peso total de la composición e incluyendo todos los rangos allí incluidos.

Se sabrá que se pueden usar vehículos comercialmente aceptables y convencionales, que actúan como diluyentes, dispersantes y/o portadores para los componentes aquí descritos y para cualquier otro derivado opcional, pero a menudo preferido. Por lo tanto, el vehículo cosméticamente aceptable para uso en esta invención puede ser de base acuosa, anhidra o una emulsión, en donde generalmente se prefiere una emulsión agua-en-aceite o aceite-en-agua. Si se desea el uso de agua, el agua generalmente constituye el restante de la composición, y constituye preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 99%, y lo más preferido, de aproximadamente 40 a aproximadamente 80% en peso de la composición, incluyendo todos los rangos allí incluidos.

Además de agua, se pueden incluir opcionalmente solventes orgánicos incluidos para actuar como portadores o para ayudar a los portadores en las composiciones de la presente invención. Ejemplos ilustrativos y no limitantes de los tipos de solventes orgánicos adecuados para uso en la presente invención incluyen alcanoles como etil e isopropil alcohol, mezclas de los mismos y similares.

Otros aditivos adicionales adecuados para uso incluyen aceites de éstos como isopropil miristato, cetil miristato, 2-octildodecil miristato, aceite de aguacate, aceite de almendra, aceite de olivas, neopentilglicol dicaprato, mezclas de los mismos y similares. Típicamente, tales aceites de éster ayudan a emulsificar la composición de esta invención, y a menudo se usa una cantidad efectiva para producir una emulsión estable, y más preferida agua-en-aceite.

También se pueden usar emolientes, si se desea, como portadores en la composición de la presente invención. Alcoholes como 1-hexadecanol (p.e., cetil alcohol) son a menudo deseados porque son los emolientes generalmente clasificados como aceites de silicona y ésteres sintéticos. Los aceites de silicona adecuados para uso incluyen polidimetilsiloxanos cíclicos o lineales que contienen de 3 a 9, preferiblemente de 4 a 5, átomos de silicio. Los aceites de silicona no volátiles útiles como un material emoliente en la composición aquí descrita incluyen polialquil siloxanos, polialquilaril siloxanos y copolímeros de poliéter siloxano. Los polialquil esencialmente no volátiles útiles en la presente incluyen, por ejemplo, polidimetilsiloxanos.

Los emolientes de éster que pueden usarse opcionalmente son:

- (1) Alquenil o alquil ésteres de ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen isoaraquidil neopentanoato, isononil isonanonoato, oleil miristato, oleil estearato, e oleil oleato.
- (2) Éter-ésteres tales como ésteres de ácido graso de alcoholes grasos etoxilados.
- (3) Ésteres de alcohol polihídrico. Mono y diésteres de ácido graso de etilen glycol, mono y diésteres de ácido graso de dietilenglicol, mono y diésteres de ácido graso de polietilen glicol (200-6000) mono y diésteres de ácido graso de

propilen glicol, monooleato de polipropilen glicol 2000, monoestearato de polipropilen glicol 2000, monoestearato de propilen glicol etoxilado, mono y diésteres de ácido graso de glicerilo, ésteres poligrasos de poliglicerol, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,3-butilen glicol, diestearato de 1,3-butilen glicol, éster de ácido graso de polioxietilen poliol, ésteres de ácido graso de sorbitan, y ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitan son ésteres de alcohol polihídrico satisfactorios.

(4) Ésteres de cera tales como cera de abejas, esperma de ballena, estearil estearato y araquidil behenato.

(5) Ésteres de esteroles, de los cuales son ejemplo los ésteres de ácido graso de colesterol.

Cuando se usan emolientes, constituyen típicamente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50% en peso de la composición, incluyendo todos los rangos allí incluidos.

También se pueden incluir ácidos grasos que tienen de 10 a 30 átomos de carbono como portadores cosméticamente aceptables en la composición de la presente invención. Ejemplos ilustrativos de ácidos grasos incluyen ácido pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, oléico, linoléico, araquídico, behénico o erúcico, y mezclas de los mismos. También se pueden usar compuestos que se cree que mejoran la penetración en la piel, como dimetil sulfóxido, como un vehículo opcional.

También se pueden usar humectantes del tipo alcohol polihídrico en la composición de esta invención. El humectante a menudo ayuda a aumentar la efectividad del emoliente y mejora la sensación de la piel. Alcoholes polihídricos típicos incluyen glicerol, polialquilen glicoles y más preferiblemente,

alquilen polioles y sus derivados, incluyendo propilen glicol, dipropilen glicol, polipropilen glicol, polietilen glicol y derivados de los mismos, sorbitol, hidroxipropil sorbitol, hexilen glicol, 1,3-butilen glicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado y mezclas de los mismos. Para mejores resultados, el humectante es preferiblemente propilen glicerol o hialuronato de sodio. La cantidad de humectante puede variar en cualquier punto desde 0.2 a 25%, y preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15% en peso de la composición, con base en el peso total de la composición e incluyendo todos los rangos allí incluidos.

También se pueden usar espesantes como parte del vehículo cosméticamente aceptable en la composición de la presente invención. Espesantes típicos incluyen acrilatos reticulados (p.e., Carbopol 982), acrilatos modificados hidrofóbicamente (p.e., Carbopol 1382), derivados celulósicos y gomas naturales. Entre los derivados celulósicos útiles están carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, etil celulosa e hidroximetil celulosa. Gomas naturales adecuadas para la presente invención incluyen guar, xantán, esclerocio, carragenina, pectina y combinaciones de estas gomas. Las cantidades del espesante pueden variar de 0.0 a 5%, usualmente de 0.001 a 1 %, de manera óptima de 0.01 a 0.5% en peso de la composición.

De manera conjunta, el agua, solventes, siliconas, ésteres, ácidos grasos, humectantes y/o espesantes constituirán el vehículo cosméticamente aceptable en cantidades de 1 a 99.9%, preferiblemente de 80 a 99% en peso de la composición.

También pueden estar presentes surfactantes en la composición de la presente invención. La concentración total del surfactante variará de aproximadamente 0 a aproximadamente 40%, y preferiblemente de aproximadamente 0 a

aproximadamente 20%, de manera óptima de aproximadamente 0 a aproximadamente 5% en peso de la composición. El surfactante puede ser seleccionado del grupo que consiste de activos aniónicos, no iónicos, catiónicos y anfotéricos. Surfactantes no iónicos particularmente preferidos son aquellos con un hidrófobo de alcohol o ácido graso C_{10} - C_{20} condensado con 2 a 100 moles de óxido de etileno u óxido de propileno por mol de hidrófobo; mono y di ésteres de ácido graso de etilen glicol; monoglicérido de ácido graso; sorbitan, mono y di ácidos grasos C_8 - C_{20} ; copolímeros de bloque (óxido de etileno/óxido de propileno); Los alquil poliglicósidos y las amidas grasas de sacárido (p.e., metil gluconamidas) también son surfactantes no iónicos adecuados.

Surfactantes aniónicos preferidos incluyen jabón, alquil éter sulfato y sulfonatos, alquil sulfatos y sulfonatos, alquilbenceno sulfonatos, alquil y dialquil sulfosuccinatos, acil C_8 - C_{20} isetionatos, acil glutamatos, alquil C_8 - C_{20} éter fosfatos y combinaciones de los mismos.

Se pueden usar perfumes en la composición de esta invención. Ejemplos ilustrativos no limitantes de los tipos de perfumes que se pueden usar incluyen aquellos descritos en Bauer, K., et al., *Common Fragrance and Flavor Materials*, VCH Publishers (1990).

Aún ejemplos ilustrativos no limitantes de los tipos de fragancias que se pueden usar en esta invención incluyen mirceno, dihidromirenenol, citral, tagetona, ácido cis-geránico o ácido citronélico, mezclas de los mismos o similares.

Preferiblemente, la cantidad de fragancia empleada en la composición de esta invención está en el rango de aproximadamente 0.0% a aproximadamente 10%, más preferiblemente aproximadamente 0.00001 % a aproximadamente 5

%, lo más preferido de aproximadamente 0.0001 % a aproximadamente 2% p/p de la composición.

Se pueden usar varios tipos de ingredientes activos adicionales opcionales en las composiciones de la presente invención. Los activos son definidos como agentes de beneficio de la piel diferentes a emolientes y diferentes a ingredientes que simplemente mejoran las características físicas de la composición. Aunque no se limitan a esta categoría, ejemplos generales incluyen talcos y sílices, así como alfa-hidroxi ácidos, beta-hidroxi ácidos, sales de zinc, pantallas solares, productos naturales y/o extractos.

Beta-hidroxi ácidos incluyen ácido salicílico, por ejemplo. Piritiona de zinc es un ejemplo de las sales de zinc útiles en la composición aclaradora de piel de la presente invención.

Las pantallas solares incluyen aquellos materiales comúnmente empleados para bloquear la luz ultravioleta. Compuestos ilustrativos son los derivados de PABA, cinamato y salicilato. Por ejemplo, se pueden usar avobenzofenona (Parsol 1789®), octil metoxicinamato y 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (también conocida como oxibenzona). Octil metoxicinamato y 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona están disponibles comercialmente bajo las marcas comerciales, Parsol MCX y Benzofenona-3, respectivamente. La cantidad exacta de pantalla solar empleada en las composiciones puede variar dependiendo del grado de protección deseado de la radiación UV del sol. También se pueden emplear aditivos que reflejan o dispersan los rayos solares. Estos aditivos incluyen óxidos como óxido de zinc y dióxido de titanio.

Muchas composiciones cosméticas, especialmente aquellas que contienen agua, deben ser protegidas contra el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos. Los compuestos anti-microbianos, tales como

triclosan, y preservantes, son por consiguiente, típicamente necesarios. Preservantes adecuados incluyen alquil ésteres de ácido p-hidroxibenzóico, derivados de hidantoína, sales de propionato, y una variedad de compuestos de amonio cuaternario. Los preservantes particularmente preferidos de esta invención son etil parabeno, propil parabeno, fenoxietanol y bencil alcohol. Los preservantes serán empleados usualmente en cantidades que varían de aproximadamente 0.1 % a 2% en peso de la composición.

Aún otros ingredientes activos opcionales que se pueden usar con la composición de esta invención incluyen ácidos dióicos (p.e., ácido malónico y ácido sebácico), antioxidantes como vitamina E, otras vitaminas, como vitamina C y sus derivados, inhibidores de tirosinasa, como hidroquinona, resorcinoles y sus derivados (incluyendo aquellos esterificados con, por ejemplo, ácido ferúlico, ácido vanílico o similares) y retinoides, incluyendo ácido retinoico, retinal, ésteres de retinol y retinil, ácido linoléico conjugado, ácido petroselinico y mezclas de los mismos, así como otros ingredientes convencionales conocidos por reducir arrugas, blanquear la piel (especialmente, niacinamida y/o cis-en diciteloéter), efectos anti-ácné y reducir el impacto del sebo.

La composición de la presente invención está prevista para uso principalmente como un producto para aplicación tópica a la piel humana, especialmente y por lo menos como un producto para aclarar la piel. Así, los inventores han descubierto que la D-dopacromo tautomerasa está, inesperadamente, asociada con la producción de pigmento, y la inhibición de la actividad de D-dopacromo tautomerasa puede producir beneficios de aclarado de la piel deseable y especialmente, cuando las composiciones de esta invención son aplicadas tópicamente a áreas de la piel donde se desea aclarado o blanqueamiento. Otros beneficios pueden incluir humectar, disminuir el efecto del sebo en la piel y reducir las arrugas en la piel. En una realización especialmente preferida, la

composición de la presente invención tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 7.5, incluyendo todos los rangos allí incluidos.

Al preparar la composición de la presente invención, los ingredientes deseados son mezclados, en ningún orden particular, y usualmente a temperaturas desde aproximadamente ambiente a aproximadamente 80°C y bajo presión atmosférica.

El empaque para la composición de esta invención puede ser, parche, botella, tubo, aplicador en aplicador roll-ball, dispositivo en aerosol accionado por propelente, contenedor exprimible o tarro con tapa.

Los siguientes ejemplos se proveen para ilustrar y facilitar un entendimiento de la invención. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1

Se evaluó la transferencia de melanosoma usando un ensayo de cocultivo. Melanocitos epidérmicos humanos fueron cultivados hasta confluencia de 60-80%. Las células fueron transfectadas con siARN (ARN de pequeña transferencia) de acuerdo con el protocolo disponible y reconocido en la técnica de Sequitur Inc., luego son revestidas con los queratinocitos HaCaT después de 72 horas. Los co-cultivos fueron incubados en medio de cultivo de queratinocito (como el medio preparado disponible en PromoCell GmbH) sin forbol éster, y fueron fijadas 48 horas después del revestimiento para detección del pigmento de melanina mediante el procedimiento de tinción de Fontana-Masson. Los portaobjetos fueron visualizados usando un microscopio de luz (Carl Zeiss Microimaging GmbH) y las imágenes fueron adquiridas usando el software AxioVision reconocido en la técnica. Se analizaron diez campos de alta potencia aleatorios por muestra de colcultivo.

Los experimentos de cocultivo para evaluar la transferencia de melanosoma en melanocitos transfectados con siARN de DDT demostraron que hubo un descenso de la transferencia de melanosoma después del bloqueo de DDT (inhibición), sugiriendo sorprendentemente que la DDT juega un papel en la transferencia de melanosoma y la pigmentación en queratinocitos. Los resultados de la figura en I muestran transferencia de melanosoma normal en un control positivo para DDT. Los melanocitos transfectados con siARN SMARTpool® y Stealth® de DDT (mostrados en la figura en II y en III, respectivamente) redujeron la transferencia, reflejada en menor tinción de las células 48 horas post-cocultivo (120 horas post-transfección). Los siARN Stealth® y SMARTpool® estaban disponibles en Invitrogen y Millipore, respectivamente. Los resultados confirman el descubrimiento sorprendente que la focalización de DDT y/o receptores de la misma producen la modulación del color de la piel.

Ejemplo 2

Preparación de Sustrato de D-Dopacromo y Ensayo

Se preparó una solución de trabajo de peryodato de sodio 125-mM en H₂O en un vial ámbar de 5-mL (preparado fresco el día del ensayo). Se pesaron 4.3 mg de dihidroxi-D-fenilalanina (D-dopa) en un vial de cintilación de 20 ml equipado con una tapa rosca con tabiques perforables. Con el uso de una cánula de transferencia líquida, se transfirieron primero 12 ml. de amortiguador desgasificado en un tubo cónico de 15 ml graduado y posteriormente vertido en el vial de cintilación que contiene la D-dopa. La D-dopa se disolvió por diez (10) minutos mientras se agitaba bajo nitrógeno. La solución de trabajo resultante era 1.8 mM. Una vez se agregó peryodato de sodio a la D-dopa disuelta, la D-dopacromo resultante se utilizó inmediatamente para evitar la degradación del sustrato.

Las concentraciones se basaron en un volumen de reacción final de 200 μL . Se agregó un total de 75 μL de amortiguador (fosfato de potasio 100 mM, pH 6.8) a cada pozo de una placa microtituladora de 96 pozos de fondo plano claro. A los pozos de control blancos (sin DDT), se le agregaron 25 μL de glicerol/amortiguador de ensayo al 10%. Se agregó DMSO (5 μL) a los pozos blancos y a los pozos de control de enzima (DDT solo sin inhibidores). Los pozos de control positivo contenían ácido araquidónico 75 μM (concentración final) que produce una inhibición de aproximadamente 50%. A los pozos resultantes se les agregaron 5 μL de compuestos de prueba diluidos en DMSO para una concentración final de 100 μM . Finalmente, se agregaron 25 μL de DDT en amortiguador de ensayo a todos los pozos excepto para los pozos de control de sustrato. La concentración de DDT utilizada fue tal que produjo una ΔOD_{475} de aproximadamente 1.0 en el punto de tiempo de lectura de 40 segundos entre el blanco y total.

Con el uso de una jeringa de 1 ml, se agregaron 0.33 ml de la solución de trabajo de peryodato de sodio 125 mM a la D-dopa disuelta y se agitó por 30 segundos. La D-dopacromo resultante fue transferida a un depósito de reactivo y se agregaron inmediatamente 100 μL a la primera fila de interés en la placa de ensayo (concentración de sustrato final resultante en el ensayo es 0.9 mM). La placa fue sacudida por 2 segundos en un lector de placa Spectromax y se midió el descenso de absorbancia en 40 segundos. Se agregaron 100 μL de D-dopacromo a la siguiente fila de interés en la placa de ensayo y este procedimiento se repitió hasta que se ensayaron y leyeron cuatro (4) filas. Después de aproximadamente 6-7 minutos, el sustrato remanente fue descartado. Se calculó la inhibición por ciento utilizando los valores OD en el punto de tiempo de 40 segundos, de acuerdo con la siguiente formula: Porcentaje de inhibición = $((\text{total} - \text{desconocido}) / (\text{total} - \text{blanco})) \times 100$. Para

normalización de datos, la inhibición porciento normalizada para desconocido = $(A) \cdot (B/C)$ donde:

A = porcentaje de inhibición del desconocido;

B = porcentaje de inhibición promedio para los 4 valores de control positivo (en 4 filas de ensayo distintas) generadas con un solo lote de sustrato también se usaron para ensayar el desconocido de interés;

C = porcentaje de inhibición para el control positivo para la fila de interés de ensayo que contiene el compuesto desconocido de interés.

Ejemplo 3

Una solución patrón de L-dopa 10 mM (3,4-dihidroxifenilalanina, Sigma Cat #D9628) se prepare en amortiguador de fosfato de sodio (100 mM, pH 7.0) junto con una solución patrón de 0.1 mg/mL (605 unidades/ml) de tirosinasa de hongos (Sigma cat #T7755) en amortiguador de fosfato y se almacenó en ambiente 4°C hasta uso.

Los compuestos de prueba (disueltos en DMSO) fueron primero diluidos en amortiguador de fosfato hasta concentraciones de trabajo de 1 mM. Para cada prueba, se agregaron 150 μ L de amortiguador de fosfato, 10 μ L de la solución patrón de L-dopa y 20 μ L de cada compuesto a cada pozo de una placa microtituladora de fondo claro de 96 pozos y se mezclaron tres veces. Se agregaron 20 μ L de solución patrón de tirosinasa de hongo, se mezclaron y se leyó la absorbencia a 475 nm a 0, 2, 4, y 6.5 minutos. Los puntos fueron graficados como absorbencia vs. tiempo y se calculó la pendiente de la línea. Los valores son expresados como porcentaje de la reacción de control no tratada respectiva. La concentración de DMSO final en cada muestra fue menor o igual a 1.0%

TABLA

Componente	D-dopacromo Tautomerasa a 100 μ M (% de control)	Tirosinasa de Hongo a 100 μ M (% de control)
N5- ((ciclopentilcarbamoil)(tiofen-2- il)metil)-4-amino-N5- fenilisotiazol-3,5- dicarboxamida	66.8%	101.8%
N5-((ter-butilcarbamoil)(4- fluorofenil)metil)-4-amino-N5- bencilisotiazol-3,5- dicarboxamida	69.9%	98.6%
N5-((ter-butilcarbamoil)(4- fluorofenil)metil)-4-amino-N5- fenilisotiazol-3,5- dicarboxamida	52.3%	101.9%
N5-((ter-butilcarbamoil)(4- fluorofenil)metil)-4-amino-N5- (3-fluorofenil)isotiazol-3,5- dicarboxamida	48.0%	106.1%
N5-(1-ter-butilcarbamoil)-N5- (2-clorobencil)-4- aminoisotiazol-3,5- dicarboxamida	64.3%	102.5%
N5-(1-ciclopentilcarbamoil)-3- metilbutil)-4-amino-N5- fenilisotiazol-3,5- dicarboxamida	69.2%	89.4%

N5-(1-ciclopentilcarbamoil)-3-metilbutil)-4-amino-N5-(3-fluorofenil)isotiazol-3,5-dicarboxamida	64.9%	105.2%
N5-(1-ciclopentilcarbamoil)-3-metilbutil)-4-amino-N5-(4-fluorofenil)isotiazol-3,5-dicarboxamida	65.7%	100.6%
N5-(ter-butilcarbamoil)(1H-indol-3-il)metil)-4-amino-N5-fenilisotiazol-3,5-dicarboxamida	40.9%	96.0%
5,6-diyodobenzo[d]oxazol-2-ol	56.1%	99.3%
N-(2-(metilcarbamoil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,4-dihidroxiquinolin-3-carboxamida	65.3%	100.0%
ácido (E)-3-(4-etilfenilcarbamoil)acrílico	40.5%	89.4%
ácido (E)-3-(6-ter-butil-3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)acrílico	8.4%	88.2%
Ácido (E)-3(3-(etoxicarbonil)-6-ter-pentil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)acrílico	14.9%	90.8%
4-etil resorcinol	100% (100 μ M)	42.3% (probado a 1 μ M)

Los resultados demuestran que los componentes no inhibieron la tirosinasa a una concentración final de 100 μ M como fue el caso para 4-etil resorcinol, un potente inhibidor de tirosinasa de hongo e inactivo en el ensayo de DDT. Sorprendentemente, se descubrió que los componentes provocan sus efectos inhibidores en la melanogénesis inhibiendo DDT.

Ejemplo 4

Tejido equivalente Melanoderm™ modelo MEL-300 (MatTek: Ashland, MA) que contiene melanocitos obtenidos de individuos de piel oscura se cultivaron según las instrucciones del proveedor. Se agregaron los componentes a la fase de medio de mantenimiento (tratamientos no tópicos) a una concentración final de 10 μ M por 14 días, tiempo al cual el experimento fue terminado y los tejidos evaluados para contenido de melanina. El medio y los tratamientos se cambiaron tres veces por semana. Se utilizó DMSO como el control de vehículo y todos los tratamientos se realizaron en duplicado.

Para cuantificación de melanina total, cada Melanoderm fue colocado en un tubo Eppendorf individual (2 mL) en el cual se agregaron 250 μ L de solubilizante de tejido Solvable™ (Packard Bioscience Co., Cat# 6NE9100). Cada tubo fue vorticeado e incubado a 60°C por 18 horas. Después de aproximadamente 12 horas, cada muestra fue centrifugada (5-minutos a 13,000 RPMs) para remover cualquier particulado. Se transfirieron cien μ L de sobrenadante a una placa microtituladora de 96 pozos y se leyó la absorbancia a 490 nm. Se calculó el contenido de melanina total a partir de una curva estándar usando melanina sintética (Sigma Cat# M8631).

Todos los siguientes componentes se evaluaron a una concentración final de 10 μ M:

Juglone: 32.8% de Reducción de Melanina; IC₅₀ 14.9 μ M

Teaflavina Digalato: 26.6% de Reducción de Melanina; IC_{50} 19.6 μ M

Irigenol: 7.0% de Reducción de Melanina; IC_{50} 37.4 μ M

Isostearyl Lactilato de Sodio: 6.2% de Reducción de Melanina; IC_{50} 14.6 μ M

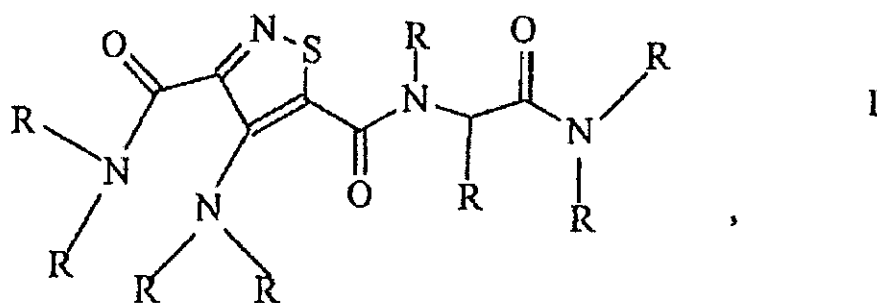
Morin 7.2% de Reducción de Melanina; IC_{50} 27.4 μ M

Todos los valores de IC_{50} son tomados de los ensayos de DDT similares a los descritos en el Ejemplo 2. Los resultados muestran que los componentes consistentes con esta invención inhiben melanogénesis.

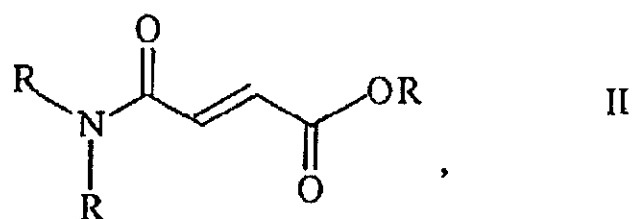
**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
BAJO EL ARTÍCULO
34/PCT.**

REIVINDICACIONES

1. Una composición cosmética tópica que comprende:
 - a) un componente adecuado para inhibir el efecto de D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos, en donde el componente está representado por la formula I:



- donde cada R es independientemente H, alquilo C₁₋₈ lineal, ramificado o cíclico, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y
- b) un vehículo cosméticamente aceptable que es una emulsión agua-en-aceite o aceite-en-agua.
2. Una composición cosmética tópica que comprende:
- a) un componente adecuado para inhibir el efecto de D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos, en donde el componente está representado por la formula II:



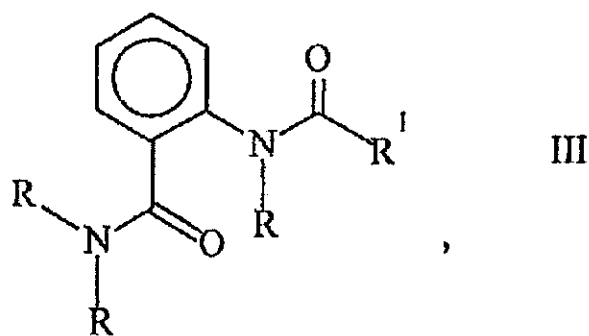
donde cada R es independientemente H, alquilo C₁₋₈ lineal, ramificado o cíclico, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

b) un vehículo cosméticamente aceptable,

en donde el componente representado por la formula II se selecciona del grupo que consiste de ácido (E)-3-(4-etilfenilcarbamoil)acrílico; ácido (E)-3-(6-ter-butil-3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)acrílico; y ácido (E)-3(3-(etoxicarbonil)-6-ter-pentil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)acrílico,

3. Una composición cosmética tópica que comprende:

a) un componente adecuado para inhibir el efecto de D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos, en donde el componente está representado por la formula III:

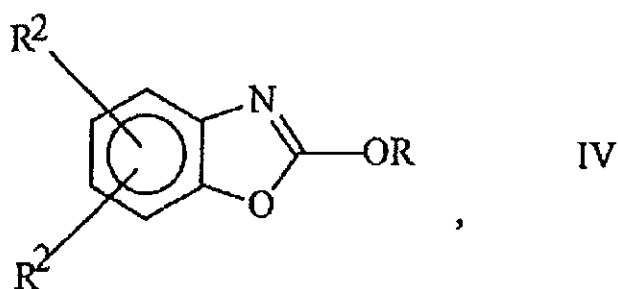


donde cada R es independientemente H, alquilo C₁₋₈ lineal, ramificado o cíclico, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido y R¹ es un alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

b) un vehículo cosméticamente aceptable.

4. Una composición cosmética tópica que comprende:

a) un componente adecuado para inhibir el efecto de D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos, en donde el componente está representado por la formula IV:

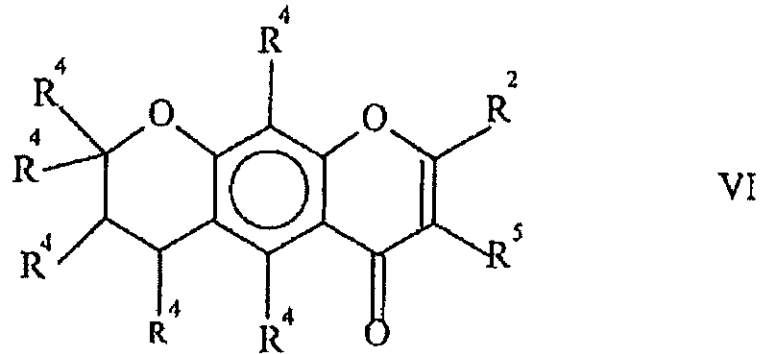


donde cada R es independientemente H, alquilo C₁₋₈ lineal, ramificado o cíclico, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido y cada R² es un alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico, o un halógeno; y

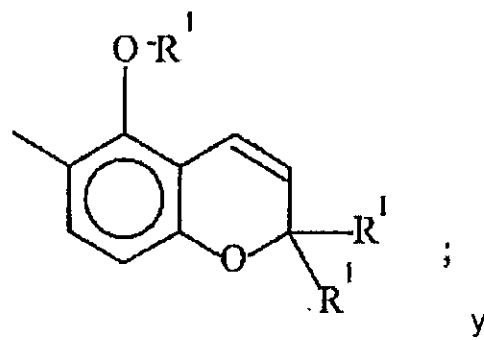
b) un vehículo cosméticamente aceptable que es una emulsión agua-en-aceite o aceite-en-agua.

5. Una composición cosmética tópica que comprende:

- a) un componente adecuado para inhibir el efecto de D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos, en donde el componente está representado por la formula VI:



donde cada R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} lineal, ramificado o cíclico o un halógeno, cada R^4 es H u OH, cada R^5 es independientemente H, OH o



cada R^1 es un alquilo C_{1-6} lineal, ramificado o cíclico o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- b) un vehículo cosméticamente aceptable que es una emulsión agua-en-aceite o aceite-en-agua.

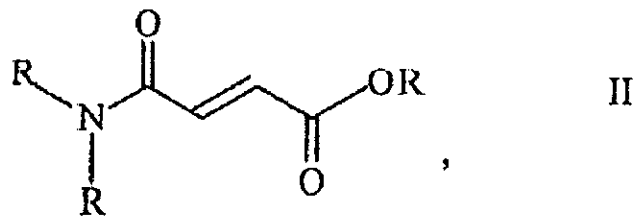
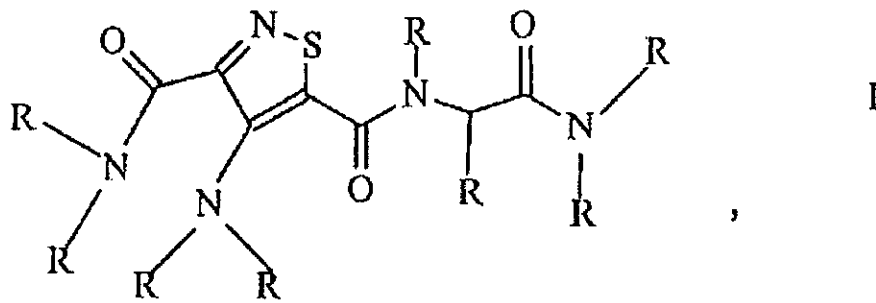
6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde la composición comprende además niacinamida.

7. Una composición cosmética tópica que comprende:
- a) un componente adecuado para inhibir el efecto de D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos, en donde el componente es 1-[2R,3R-3,5-dihidroxi-7-(3,4,5-trihidroxibenzoil)oxicroman-2-il]-3,5-dihidroxi-6-oxo-8-[(3R)-3,5,7-trihidroxicroman-2-il]benzol[7]anulen-4-il]3,4,5-trihidroxibenzoato
 - b) niacinamida; y
 - c) un vehículo cosméticamente aceptable.
8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, en donde la composición comprende de 0.001 a 15% en peso de componente.
9. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en donde la composición comprende además un alfa-hidroxi ácido, beta-hidroxi ácido, pantalla solar, fragancia, ácido petroselinico, ácido linoléico conjugado o una mezcla de los mismos.
10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, en donde la composición comprende además un inhibidor de tirosinasa.
11. Un método para modular el color de la piel que comprende el paso de inhibir el efecto de la D-dopacromo tautomerasa en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a los queratinocitos,

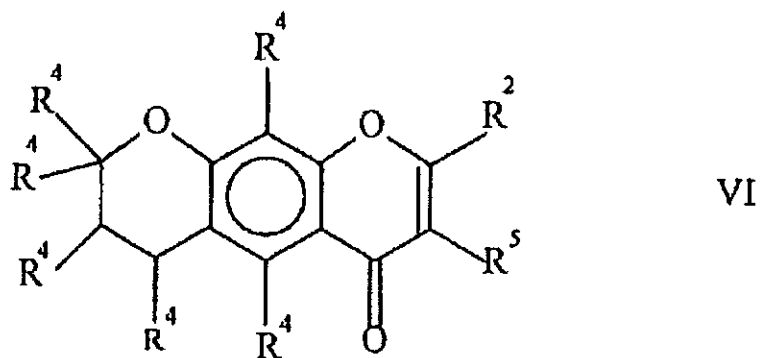
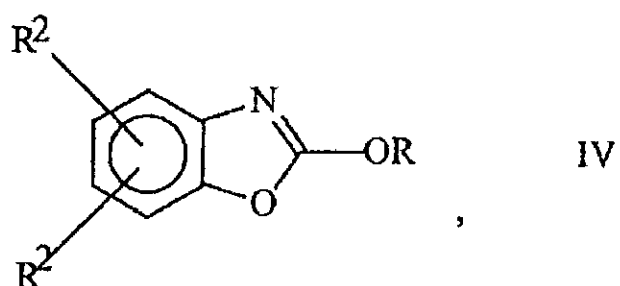
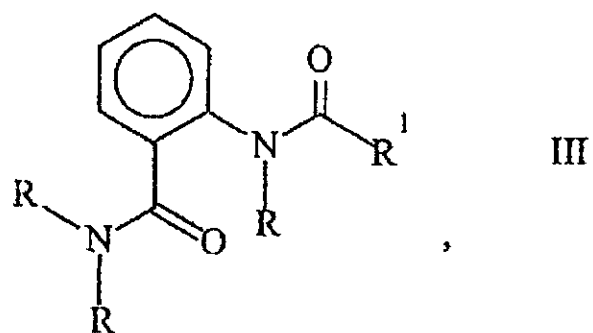
en donde la modulación del color de la piel comprende el aclarado de la piel, manchas de la edad, pecas y/o manchas resultantes de la hiperpigmentación de la piel,

que comprende además el paso de liberar un componente adecuado para inhibir el efecto de la D-dopacromo tautomerasa.

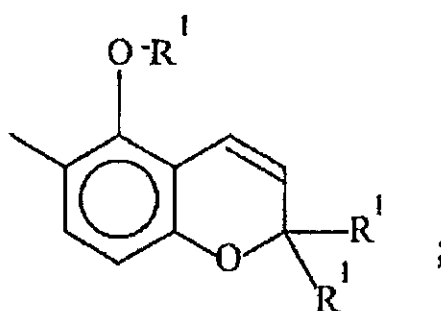
en donde el componente se selecciona del grupo que consiste de un componente representado por la formula:



en donde el componente representado por la formula II se selecciona del grupo que consiste de ácido (E)-3-(4-etilfenilcarbamoil)acrílico; ácido (E)-3-(6-ter-butil-3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)acrílico; y ácido (E)-3(3-(etoxicarbonil)-6-ter-pentil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)acrílico,



en donde cada R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} lineal, ramificado o cíclico o un halógeno, cada R^4 es H u OH, cada R^5 es independientemente H, OH o

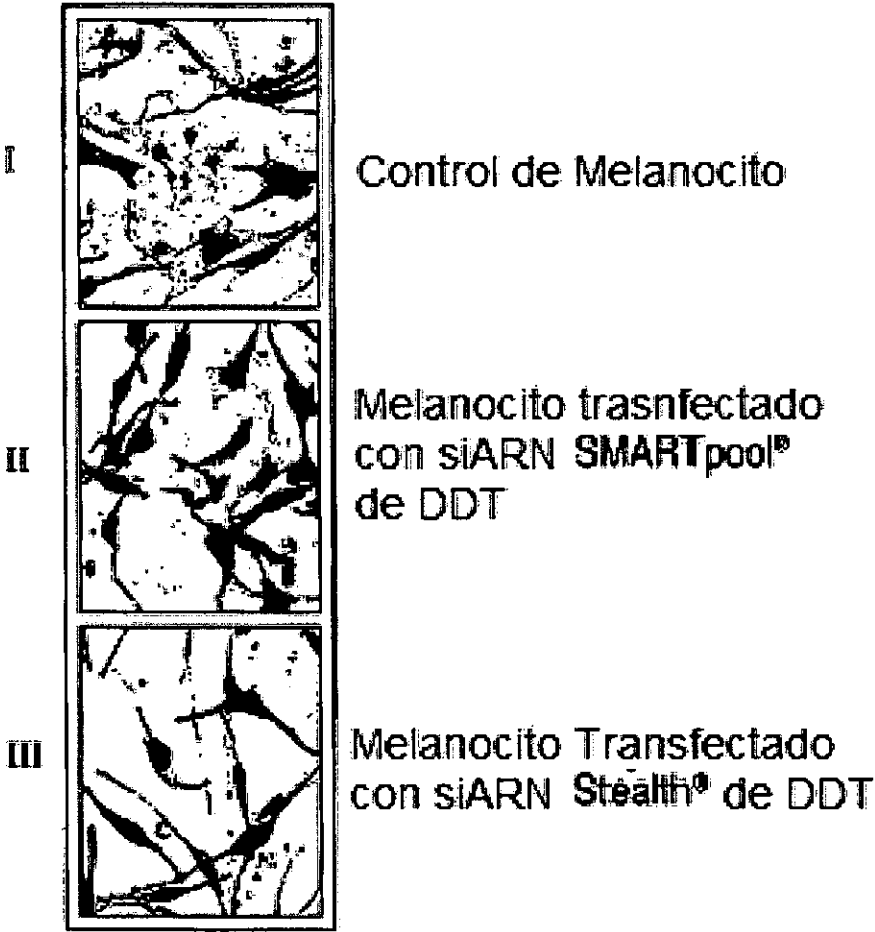


y

1-[2R,3R-3,5-dihidroxi-7-(3,4,5-trihidroxi-benzoi)oxicroman-2-il]-3,5-dihidroxi-6-oxo-8-[(3R)-3,5,7 trihidroxicroman-2-il]benzol[7]anulen-4-il] 3,4,5-trihidroxi-benzoato,

en donde cada R es independientemente H, alquilo C₁₋₈ lineal, ramificado o cíclico, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es un alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y cada R₂ es independientemente H, alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico o un halógeno.

Figura



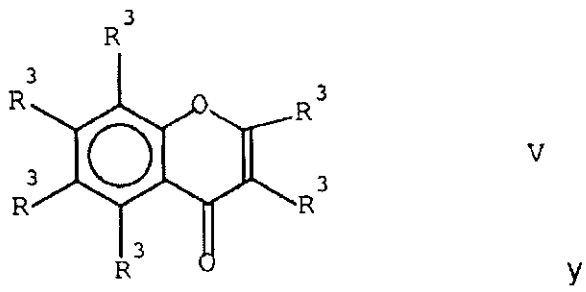
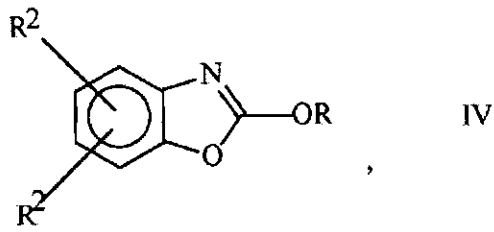
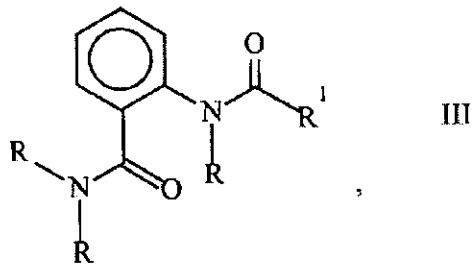
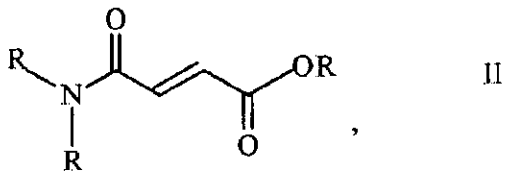
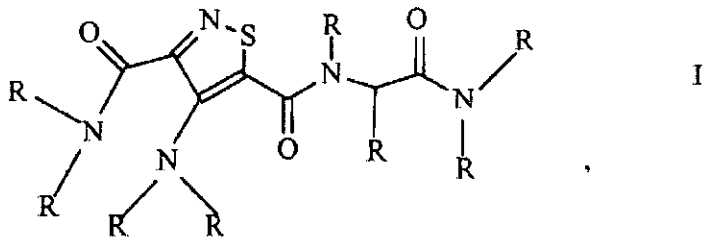
HOJA SUSTITUIDA (REGLA 26)

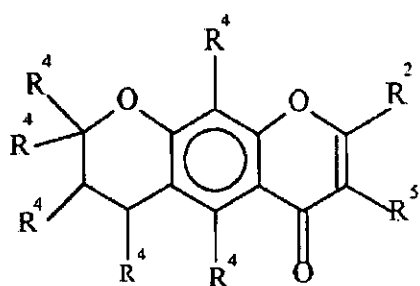
**TRADUCCIÓN CAPÍTULO REIVINDICATORIO
COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN
FASE INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. Un método para modular el color de la piel que comprende el paso de inhibir el efecto de la DDT en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a los queratinocitos.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la modulación del color de la piel comprende el aclarado de la piel, manchas de la edad, y/o manchas resultantes de la hiperpigmentación de la piel.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la inhibición del efecto de DDT se logra inhibiendo la actividad de DDT.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la inhibición del efecto de DDT se logra inhibiendo la unión de DDT a su receptor.
5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende además el paso de liberar un componente adecuado para inhibir el efecto de DDT.
6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente es liberado con una inyección, por ingestión o aplicando tópicamente el componente.
7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el componente es aplicado tópicamente en una composición cosmética.
8. Un método para modular el color de la piel que comprende el paso de focalizar DDT y/o receptores de la misma para interferir con una ruta DDT-receptor.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la ruta DDT-receptor es interferida aplicando una composición tópica.
10. Una composición que comprende:
 - a) un componente adecuado para inhibir el efecto de DDT en la melanogénesis y/o la transferencia de melanina desde los melanosomas a queratinocitos; y
 - b) un vehículo cosméticamente aceptable.
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el componente inhibe la actividad de DDT, inhibe la unión de DDT a su receptor, o ambos.
12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10 o reivindicación 11, en donde la composición es liberada a un consumidor mediante inyección, ingestión o tópicamente.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición es liberada a un consumidor en una composición cosmética tópica.
14. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde el componente es seleccionado del grupo que consiste de:





VI

donde cada R es independientemente H, alquilo C_{1-8} lineal, ramificado o cíclico, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^1 es un alquilo C_{1-6} lineal, ramificado o cíclico, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

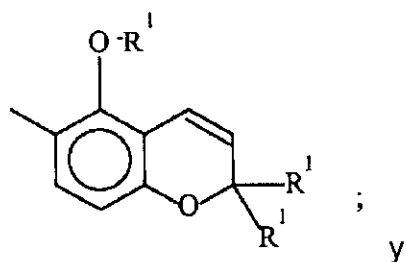
cada R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} lineal, ramificado o cíclico o un halógeno;

cada R^3 es independientemente H, alquilo C_{1-6} lineal, ramificado o cíclico, alqueno C_{1-6} , heteroalquilo,

OR^6 , $N(R^6)_2$, NR^6COR^6 , $OCOR^6$ o arilo,
con la condición que no más de dos grupos R^3 son arilo,

cada R^4 es H u OH;

cada R^5 es independientemente H, OH, o



cada R^6 es independientemente un alquilo C_{1-6} lineal, ramificado o cíclico.

15. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde la composición comprende de 0.001 a 15% en peso de componente.
16. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en donde la composición comprende además niacinamida.
17. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, en donde la composición comprende además un alfa-hidroxi ácido, beta-hidroxi ácido, pantalla solar, fragancia, ácido petroselínico, ácido linoléico conjugado o una mezcla de los mismos.
18. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en donde el componente es isostearyl lactato de sodio, 5,6,7-trihidroxi-3-(3,4,5-trihidroxifenil)-4H-1-benzopiran-4-ona, 5-hidroxi-1,4-naftalendiona, 1-[2R,3R-3,5-dihidroxi-7-(3,4,5-trihidroxibenzoil)oxicroman-2-il]-3,5-dihidroxi-6-oxo-8-[(3R)-3,5,7 trihidroxicroman-2-il]benzol[7]anulen-4-il] 3,4,5-trihidroxibenzoato o una mezcla de los mismos.
19. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, en donde la composición comprende además un inhibidor de tirosinasa.


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


No. 11-075524-00000-0000

Fecha: 2011-06-16 17:05:45
Tra: 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 97

S

PATENTE DE INVENCION ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐ Indicación que solicita una patente

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

1☒

 Indicación que se solicita una PCT

58☒

 Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

41☒

 Dibujos de ser estos pertinentes.

2☒

 Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación grafica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

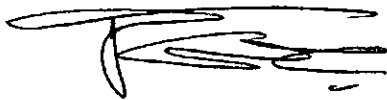
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
UNILEVER N. V.

REFERENCIA	Radicación No.	11 075524
	Solicitud internacional	PCT/US2009/067844
	Fecha inicio fase nacional	24/07/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	113650

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

02 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11