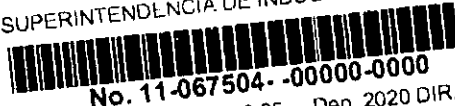


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067504-00000-0000

Fecha: 2011-05-31 16:49:05
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Folios: 72

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

21. EXPEDIENTE No.

11-67504

54. TÍTULO "COMPOSICIONES ACLARADORAS DE LA
PIEL CON INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA".

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 8/49

71. SOLICITANTE UNILEVER N.V.

DOMICILIO ROTTERDAM, HOLANDA.

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

22. BOGOTÁ, D.C. 31 MAY 2011

(FORMA P 10)

[Signature]
10-07-2011

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067504- -00000-0000

Fecha: 2011-05-31 16:49:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

FORMULARIO ÚNICO 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 LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **MADISON, Stephen, Alan.**

Dirección: Unilever Home & Personal Care USA, 40 Merritt Boulevard, Trumbull, Connecticut 06611.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/066349

Fecha: 03/12/09

Publicación Internacional No. WO 2010/066639 A3

Fecha: 17/06/10

⑥

Título (54)

"COMPOSICIONES ACLARADORAS DE LA PIEL CON INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 8/49

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

10/12/08

(31) Número de Solicitud

12/332,002

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0049414

Fecha: 24-05-2011

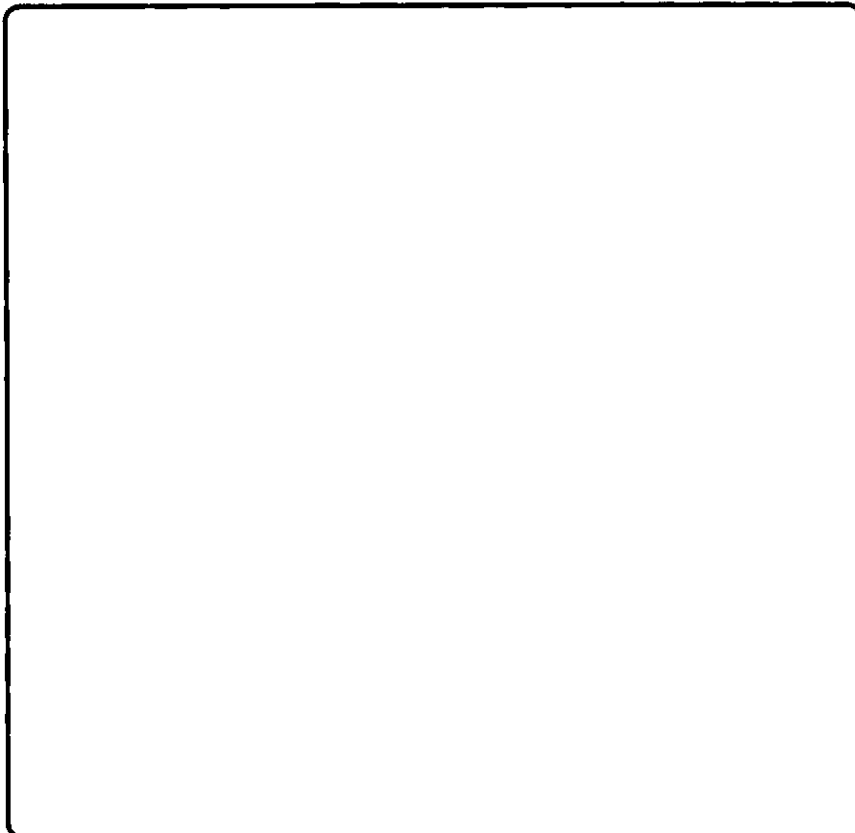
10

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)
- ☐ 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 de los anexos del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad, anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones presentadas en Fase Internacional (indicadas en el reporte preliminar internacional sobre patentabilidad) y capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLORED A RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

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 - 0049414

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 07:01:16

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	415004590	23/05/2011	33.149.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	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. 11-067504- -00000-0000

Fecha: 2011-05-31 16:49:05

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTE IYII

Eve: 379 FASENACIONAL II

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 72

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

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

, Mayo 24 de 2011 - 07:01:21

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED** 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 LLORED A 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

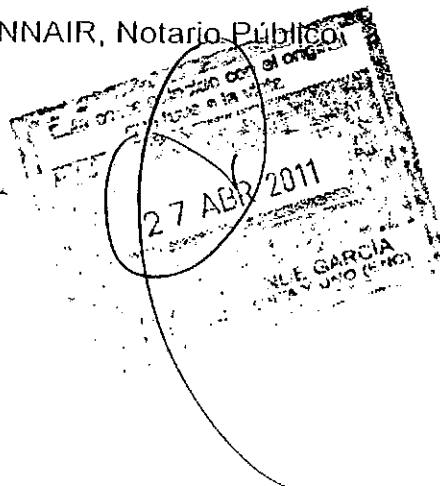
Debidamente autorizado

SE DEBE LEGALIZAR MEDIANTE NOTARIO AL DORSO Página

Sigue en 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)

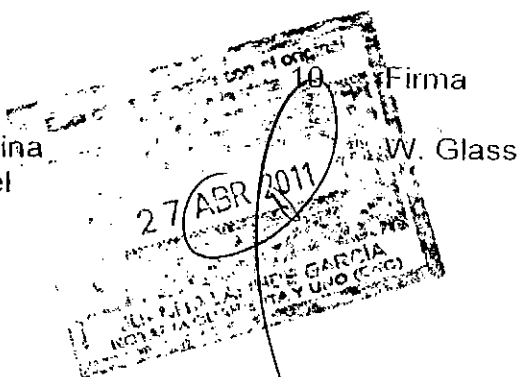
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

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



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.

Martha Lucia Arciniegas M.
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

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.....

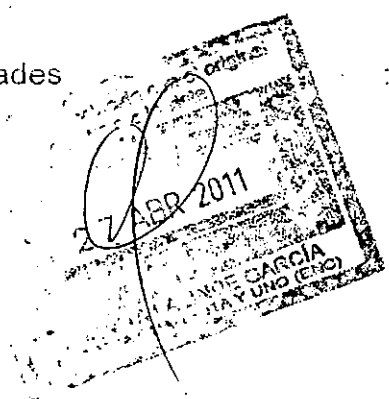
Fecha de Autoridad
Representativa : 13-05-2004.....

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.....



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

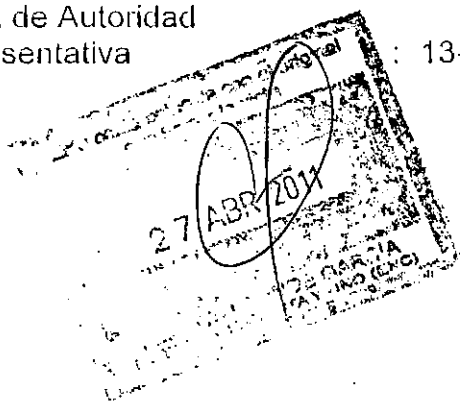
Dirección : 48 Trinity Church Road 17 CALDW HS,
Barnes London sw13 8rj, United Kingdom

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

Cargo : Uitvoerend bestuurder

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

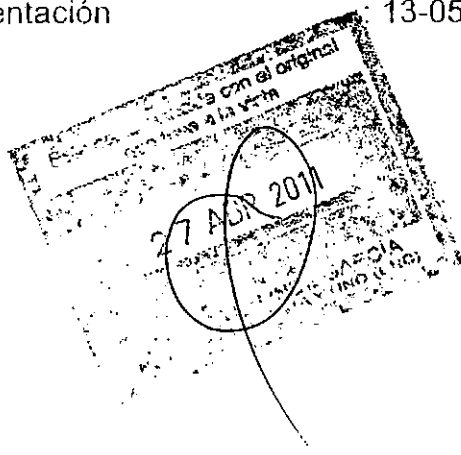
Fecha de Autoridad Representativa : 13-05-2004



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, PuneCMS, 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 : Kievitslaan 34, 2243GD Wassenaar

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

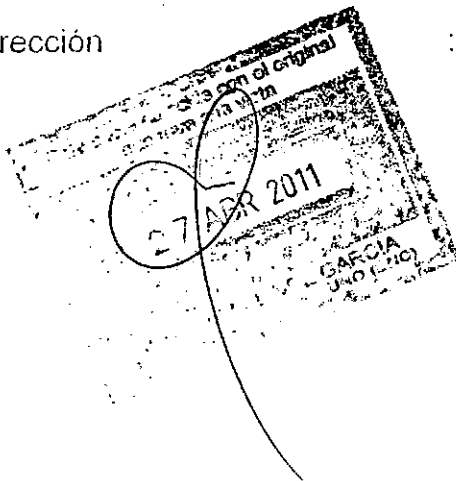
Cargo : Uitvoerend bestuurder

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



Página 00006 sigue

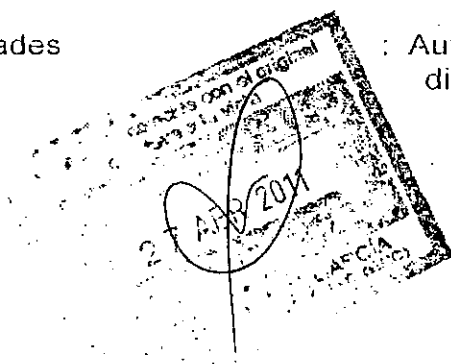
Fecha de ingreso a la oficina : 13-05-2004
Cargo : Niet-uitvoerend bestuurder
Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros directores/otros, ver artículos.....)

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 otro 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

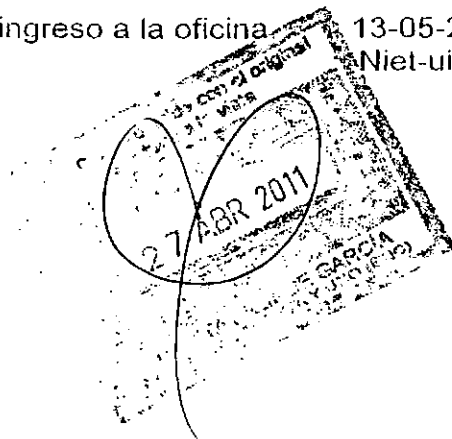
Facultades : Autorizado conjuntamente (con otros directores, ver artículos.....)

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

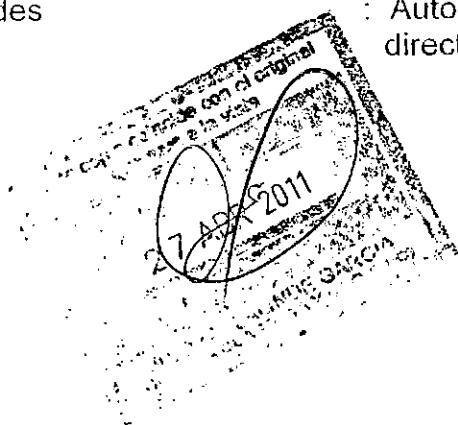
Fecha y Lugar de Nacimiento : 24-07-1939, London, United Kingdom

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.....)



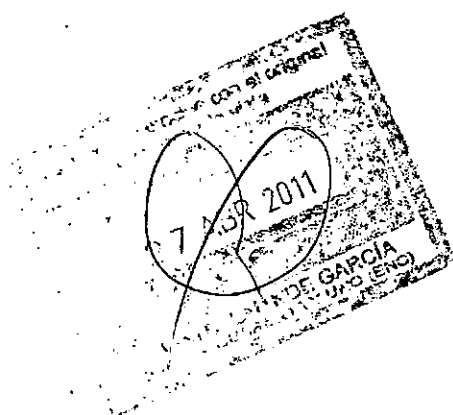
Página 00009 sigue

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



John Venn & Sons

Scrivener Notaries
Translators

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

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

Consultants: Keith F C Baker LL.B., MFL • 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>

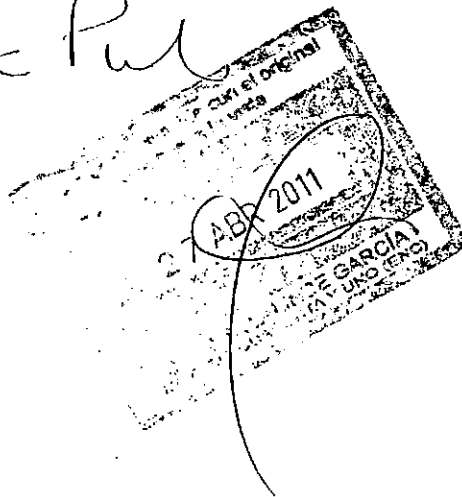
Yo, don WILLIAM BRIGNALL KENNAIR, Notario Público
debidamente adinitido, con competencia para actuar en Inglaterra y Gales y
con ejercicio en Londres, Inglaterra, certifico por las presentes:

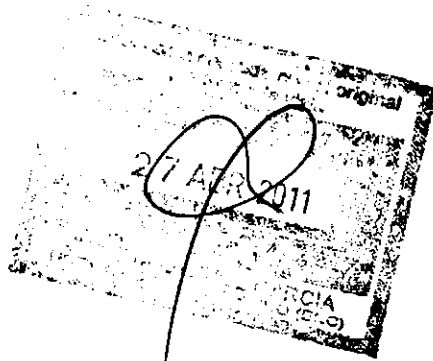
1. QUE el Poder que se adjunta fue firmado en nombre y
representación de UNILEVER N.V. con oficinas en Weena 455, 3013 AL,
Rotterdam, Países Bajos, por don RICHARD DUNCAN HEATH y doña
NICOLA HOPE, ambos Firmantes debidamente Autorizados de la referida
Sociedad;

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 P





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
6. Certified/Attesté
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.

firmado 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 creyeran 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.

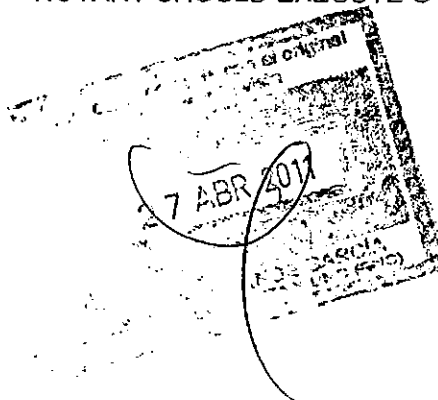
Given and signed this 13th day of July 2004

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

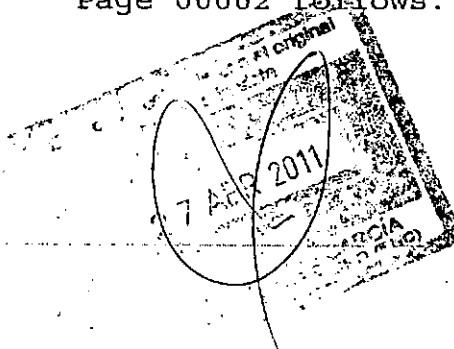
This extract contains a selection of registered incumbents

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

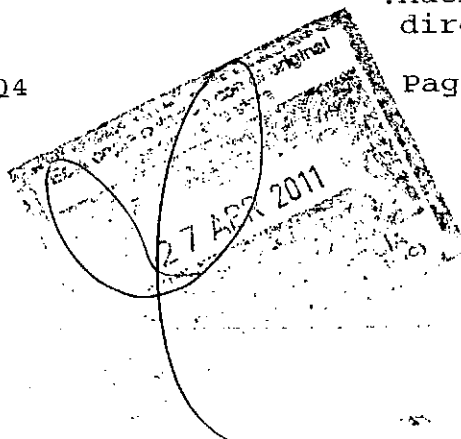
File number: 24051830

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

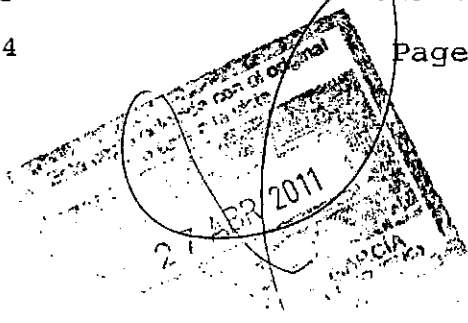
:Baroness Chalker, Lynda

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

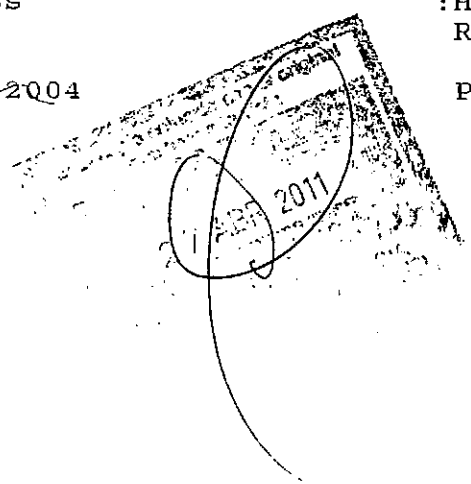


File number: 24051830

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

File number: 24051830

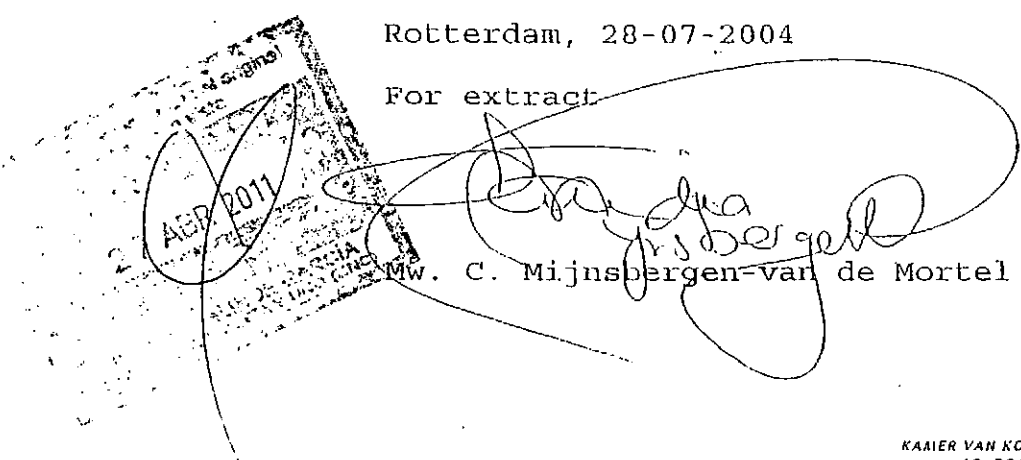
Page 00005 Limited extract

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

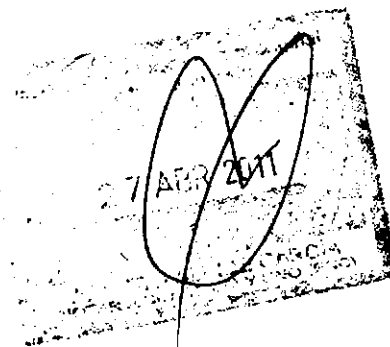
7. by the clerk of the District Court

(Griffier van de Arrondissementsrechtbank)

8. N° 147560

Stempel:

10. Signature:





DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) No. de solicitud:			
(22) Fecha de solicitud:	31-05-11		
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	12/332,002	10/12/08	US

(51) Int Cl: A61K 8/49

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

(72) Inventor(es): MADISON, Stephen, Alan.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(85)	Fecha limite inicio fase nacional:	10-07-11
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	
	Fecha de presentación de la solicitud:	03-12-09
	No. de solicitud:	PCT/EP2009/066349

(87)	Publicación internacional
	Fecha: 17-06-10
	No. publicación: WO 2010/066639 A3

(54) Titulo: "COMPOSICIONES ACLARADORAS DE LA PIEL CON INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA".

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Preparaciones cosméticas o de tocador que contienen compuestos heterocíclicos para el cuidado de la piel, particularmente para blanquear o decolorar químicamente la piel.

Resumen.-

Se describen aditivos aclaradores de la piel y composiciones aclaradoras de la piel que tienen un inhibidor de acetilcolinesterasa. Las composiciones son adecuadas para aplicación tópica y pueden comprender inhibidores como galantamina, taspina o ambos.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 31-05-11

(51) Clasificación Internacional: A61K 8/49

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

(72) Inventor(es): MADISON, Stephen, Alan.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

12/332,002

10/12/08

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-07-11

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

Fecha de presentación de la solicitud: 03-12-09

No. de solicitud: **PCT/EP2009/066349**

(87) Publicación internacional

Fecha: **17-06-10**

No. publicación: **WO 2010/066639 A3**

(54) Título: **COMPOSICIONES ACLARADORAS DE LA PIEL CON INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA.**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

SUPERINTENDENCIA

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

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 31-05-11

(51) Clasificación Internacional: A61K 8/49

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

(72) Inventor(es): MADISON, Stephen, Alan.

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

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
12/332,002

(32)

Fecha
10/12/08

(33)

País
US

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10-07-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 03-12-09
No. de solicitud: **PCT/EP2009/066349**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **17-06-10**

No. Publicación: **WO 2010/066639 A3**

(54) Título: **COMPOSICIONES ACLARADORAS DE LA PIEL CON INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Preparaciones cosméticas o de tocador que contienen compuestos heterociclicos para el cuidado de la piel, particularmente para blanquear o colorar químicamente la piel.

Resumen.-

Se describen aditivos aclaradores de la piel y composiciones aclaradoras de la piel que tienen un inhibidor de acetilcolinesterasa. Las composiciones son adecuadas para aplicación tópica y pueden comprender inhibidores como galantamina, taspina o ambos.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference J9107 (C) / rkk	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2009/066349	International filing date (day/month/year) 03/12/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 10/12/2008
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 8 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:

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/EP2009/066349A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K8/49 A61Q19/02

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, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/040688 A2 (SNORRASON) 20 April 2006 (2006-04-20) example 1 page 2, line 19 - line 30 page 4, line 22 - page 9, line 5 -----	1-3,5-16
X	WO 2005/044289 A2 (COGNIS) 19 May 2005 (2005-05-19) page 4, paragraph 5 - page 6, paragraph 3 page 24, paragraph 2 - page 25, paragraph 1 claims 1,2,5 ----- -/--	1-3,5-16

☒ 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.
& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2010

Date of mailing of the international search report

03/12/2010

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

Irwin, Lucy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/066349

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCARPA A ET AL: "Depigmenting procedures and drugs employed by melanoderm populations" JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHERS LTD, IE LNKD- DOI:10.1016/0378-8741(87)90136-X, vol. 19, no. 1, 1 January 1987 (1987-01-01), pages 17-66, XP025544451 ISSN: 0378-8741 [retrieved on 1987-01-01] page 43, paragraph 2 -----	1-3,5
A	US 6 436 378 B1 (COLGATE-PALMOLIVE) 20 August 2002 (2002-08-20) claim 1 page 1, column 18 - column 26 example 2 -----	1-3,5-16
A	WO 2005/051343 A1 (UNILEVER) 9 June 2005 (2005-06-09) page 1, line 3 - line 7 page 5, line 13 - line 19 page 5, line 29 - page 6, line 3 claims -----	1-3,5-16
A	WO 01/41778 A1 (SAMYANG GENEX) 14 June 2001 (2001-06-14) page 5, line 1 - line 5 claims -----	1-3,5-16
A	GB 2 213 061 A (HAYASHIBARA BIOCHEM) 9 August 1989 (1989-08-09) page 1 - page 2 -----	1-3,5-16
A,P	FR 2 920 089 A1 (GREENTECH) 27 February 2009 (2009-02-27) example 1 page 1 - page 2 -----	1

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

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/066349

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.:

1-3, 5-16

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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-3, 5-16

An acetylcholinesterase inhibitor (for use in skin whitening) according to formula (I).

2. claims: 1-3, 5-16

An acetylcholinesterase inhibitor (for use in skin whitening) according to formula (II)

3. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Lawsaritol (for use in skin whitening)

4. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Phenserine (for use in skin whitening)

5. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Corydaline (for use in skin whitening)

6. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Physostigmine (for use in skin whitening)

7. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Tacrine (for use in skin whitening)

8. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Icopezil (for use in skin whitening)

9. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Donepezil (for use in skin whitening)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

10. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Rivastigmine (for use in skin whitening)

11. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Metrifonate (for use in skin whitening)

12. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Schisandrol B (for use in skin whitening)

13. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Gomisin A, Gomisin C, Gomisin D and Gomisin G (for use in skin whitening)

14. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Ensaculin (for use in skin whitening)

15. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Linarin (for use in skin whitening)

16. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Huperazine A (for use in skin whitening)

17. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Huperine X and Huperine Y (for use in skin whitening)

18. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, O-Acetyllycorine (for use in skin whitening)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

19. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Luteidine (for use in
skin whitening)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/066349

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2006040688	A2	20-04-2006	EP	1807087 A2		18-07-2007
			EP	2008660 A1		31-12-2008
			US	2007287733 A1		13-12-2007
WO 2005044289	A2	19-05-2005	EP	1699475 A2		13-09-2006
			JP	2007510000 T		19-04-2007
			KR	20060114328 A		06-11-2006
			US	2007128302 A1		07-06-2007
			US	2010260697 A1		14-10-2010
US 6436378	B1	20-08-2002	AR	032872 A1		26-11-2003
			BR	0207654 A		01-06-2004
			CN	1602183 A		30-03-2005
			EP	1383478 A2		28-01-2004
			MX	PA03007693 A		04-12-2003
			WO	02067886 A2		06-09-2002
			ZA	200306797 A		08-09-2004
WO 2005051343	A1	09-06-2005	AU	2004292747 A1		09-06-2005
			BR	PI0416433 A		21-02-2007
			CA	2547554 A1		09-06-2005
			CN	1886116 A		27-12-2006
			EP	1718272 A1		08-11-2006
			MX	PA06005956 A		06-07-2006
			ZA	200604061 A		28-11-2007
WO 0141778	A1	14-06-2001	AU	2026801 A		18-06-2001
			JP	2003516358 T		13-05-2003
			KR	20010054727 A		02-07-2001
GB 2213061	A	09-08-1989	JP	1174389 A		10-07-1989
			US	5077059 A		31-12-1991
FR 2920089	A1	27-02-2009	EP	2190403 A1		02-06-2010
			WO	2009027330 A1		05-03-2009
			KR	20100068258 A		22-06-2010

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 June 2010 (17.06.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/066639 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 8/49 (2006.01) A61Q 19/02 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/066349

(22) International Filing Date:
3 December 2009 (03.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
12/332,002 10 December 2008 (10.12.2008) 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).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): MADISON, Stephen, Alan [US/US]; Unilever Home & Personal Care USA, 40 Merritt Boulevard, Trumbull, Connecticut 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:
20 January 2011



WO 2010/066639 A3

(54) Title: SKIN LIGHTENING COMPOSITIONS WITH ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS

(57) Abstract: Skin lightening additives and skin lightening compositions having an acetylcholinesterase inhibitor are described. The compositions are suitable for topical application and may comprise inhibitors like galanthamine, taspinine or both.

PATENT COOPERATION TREATY

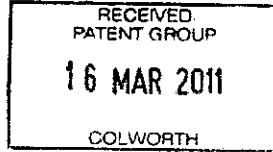
From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

To:

Acham, Nicholas Clive
Unilever Patent Group
Colworth House
Sharnbrook
Bedford
MK44 1LQ
GRANDE BRETAGNE



Date of mailing
(day/month/year) 14.03.2011

Applicant's or agent's file reference
J9107(C)/kk

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2009/066349

International filing date (day/month/year)
03.12.2009

Priority date (day/month/year)
10.12.2008

Applicant
Unilever PLC, A Company Registered In England And

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/AB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

John, Tatjana
Tel. +49 89 2399-5815



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference J9107(C)/rkk	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2009/066349	International filing date (day/month/year) 03.12.2009	Priority date (day/month/year) 10.12.2008	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K8/49			
Applicant Unilever PLC, A Company Registered In England And			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>2</u> sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☒ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2011-01-14		Date of completion of this report 14.03.2011	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Irwin, Lucy Telephone No. +49 89 2399-2527 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2009/066349

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ 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 (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-12 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 filed with telefax on 14-01-2011

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2009/066349

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>2, 5, 7, 9, 10</u>
	No: Claims	<u>1, 3, 4, 6, 8</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-10</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

The following documents (D) are referred to in this communication and the numbering shall be adhered to for the rest of the procedure:

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2006/040688 A2 (Snorrason) 20 April 2006
- D2 WO 2005/044289 A2 (Cognis) 19 May 2005
- D3 SCARPA A ET AL: "Depigmenting procedures and drugs employed by melanoderm populations" Journal of Ethnopharmacology, Elsevier Scientific Publishers IE LNKD- DOI: 10.1016/0378-8741(87)90136-X, vol. 19, no. 1, 1 January 1987, pages 17-66, XP025544451 ISSN: 0378-8741 [retrieved on 1987-01-01]
- D4 US 6 436 378 B1 (Colgate-Palmolive) 20 August 2002
- D5 WO 2005/051343 A1 (Unilever) 9 June 2005
- D6 WO 01/41778 A1 (Samyang Genex) 14 June 2001
- D7 GB 2 213 061 A (Hayashibara Biochem) 9 August 1989
- D8 FR 2 920 089 A1 (Greentech) 27 February 2009

Amended claims:

Modifications to the claims have been submitted with the applicant's letter of the 14th January 2011.

No basis is found for the term "or a salt thereof" in claims 2 - 4. Former claim 7 was based on claim 3 and not on galanthamine specifically.

The remaining amendments do, however, meet the requirements of Article 34(2)(b) PCT.

The claimed subject matter is now considered to be unitary. Details pertaining to the other mentioned inventions as listed in the previous communication will need to be removed from the description.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement:

The present application clearly relates to a cosmetic composition for the lightening of the skin. This is evident from the opening three paragraphs of the description.

The claim formulation "a compound for use as..." is a product claim (a compound). The "for use" part pertains to a cosmetic use and not a medical one. In the PCT phase, claims to a medical use are not recognised in that the subject matter of the claim is not covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. However, in the present case, the claim is considered to relate to compositions for use in skin whitening of a cosmetic nature. As such, the medical use formulation used in the European phase would not be applicable.. Furthermore, the presently claimed subject matter in the PCT phase is allowable.

Since cosmetic compositions comprising galanthamine are already known in the cited prior art.

D1 (WO 2006/040688) discloses the use of galanthamine (an acetylcholinesterase inhibitor) of the present application for treating the skin. Also disclosed is a cosmetically acceptable composition comprising this acetylcholinesterase inhibitor for application to the skin. Please refer to D1, page 2, lines 19 to 23; page 4, line 21 to page 9, line 5; and example 1. As such, this disclosure is still relevant for the subject matter of the present independent claims 1 and 3. This document does not, however, disclose a method for lightening the skin as disclosed in the present claim 10.

Concerning the present dependent claims: claims 4, 6 and 8 lack novelty over D1 (see D1, example 1 for the amounts cited in the present claim 6; claim 4 lacks novelty over D1 for the same reasons as for present claim 1; and claim 8 is likewise not novel since the compositions of D1 are suitable for topical application as well, see D1, page 1, lines 7 to 9).

The remaining claims meet the requirements for novelty according to Article 33(2) PCT.

Independent claim 10 relates to a method for lightening the skin by topically applying a composition comprising galanthamine and a cosmetically acceptable carrier.

Galanthamine alkaloid is already known for use such a method (a process to bleach the skin and avoid freckles) in D3 (see page 43). The only difference between the subject matter of the present claim 10 and D3 is the fact that the present application concerns galanthamine and D3 concerns a galanthamine alkaloid derivative.

In the absence of any indication that galanthamine alone (without the alkaloid component) provides an unexpected benefit or improved effect, this difference cannot be taken into account for the analysis of inventive step. It would appear that galanthamine and galanthamine alkaloid provide the same skin whitening effects. The use of galanthamine derivatives are known in D3 for skin whitening. As such, the subject matter of the present independent claim 10 is not considered to meet the requirements of Article 33(3) PCT.

As for the remaining novel claims (claims 2, 5, 7 and 9), these claims relate to either the incorporation of niacinamide and / or further adjunct ingredients (claims 2, 7 and 9) or they detail the specific quantities of the acetylcholinesterase inhibitor present in the composition (claim 5). The use of niacinamide for lightening the skin is known already from D4 (see claim 1). There is no evidence of any particular effect resulting from the combination of niacinamide with the galanthamine component. As such, present dependent claims 2 and 9 are not considered to be inventive according to Article 33(3) PCT. The adjunct ingredients listed in present claim 7 are neither considered to contribute to inventive step in that they are known cosmetic ingredients that the skilled worker could incorporate into a skin care composition.

The selection of the specific quantities of the acetylcholinesterase inhibitor component as in the present claim 5 is not considered to be inventive in the meaning of Article 33 (3) PCT since there is no effect related to this selection. It could be deduced that the use of a higher quantity of the skin whitening active might make the overall composition more effective, but this alone is not inventive over the cited prior art. A cumulative improvement when using a larger quantity of active material is to be expected.

As such, the present set of claims does not meet the requirements of Article 33(3) PCT for inventive step.

Re Item VIII:

Certain observations on the international application.

Present claim 1 has been formulated as a "composition for". Claim 1 is a claim of the product category. As such, only the acetylcholinesterase inhibitor is relevant for establishing the novelty of this claim (and not its use as explained above for novelty).

Document D8 (FR 2920089), which has been cited for information only as it is an intermediate document and not relevant for patentability in the PCT phase, does however disclose the use of certain acetylcholinesterase inhibitor compounds which **restore pigment** to the skin, i.e. these compositions would appear to have the exact opposite effect compared to those of the present application.

J9107(C) WO (Amended 13 January 2011)

- 13 -

Claims

1. Galanthamine or a salt thereof for use as a skin lightening additive.
- 5 2. Galanthamine or a salt thereof according to claim 1, wherein the galanthamine or a salt thereof is combined with niacinamide.
3. A cosmetic composition comprising:
 - 10 (a) a skin lightening agent comprising an acetylcholinesterase inhibitor; and
 - (b) a cosmetically acceptable carrier,wherein the acetylcholinesterase inhibitor is galanthamine or a salt thereof.
4. A cosmetic composition according to claim 3, wherein the skin lightening agent consists essentially of or consists of galanthamine or a salt thereof.
- 15 5. A cosmetic composition according to claim 3 or claim 4, wherein the acetylcholinesterase inhibitor makes up from 25 to 100% by weight of the skin lightening agent.
- 20 6. A cosmetic composition according to any one of claims 3 to 5, wherein the acetylcholinesterase inhibitor makes up from 0.01 to 15% by weight of the cosmetic composition.
- 25 7. A cosmetic composition according to any one of claims 3 to 6, wherein the cosmetic composition further comprises any one of the group consisting of antioxidants, conjugated linoleic acid, petroselenic acid, alpha- and/or beta-hydroxy acids, a retinoid and mixtures thereof.
- 30 8. A cosmetic composition according to any one of claims 3 to 7, wherein the cosmetic composition is suitable for topical application.
- 35 9. A cosmetic composition according to any one of claims 3 to 6 and 8, wherein the cosmetic composition further comprises a sunscreen or niacinamide or a mixture thereof.

AMENDED SHEET

01/02/2011

J9107(C) WO (Amended 13 January 2011)

- 14 -

10. A method for lightening skin comprising the step of topically applying to skin the cosmetic composition of any one of claims 3 to 9.

**TRADUCCIÓN DE LOS ANEXOS
AL REPORTE PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

REIVINDICACIONES

1. Galantamina o una sal de la misma para uso como un aditivo aclarador de la piel.
2. Galantamina o una sal de la misma de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la galantamina o una sal de la misma está combinada con niacinamida.
3. Una composición cosmética que comprende:
 - (a) un agente aclarador de la piel que comprende un inhibidor de acetilcolinesterasa; y
 - (b) un vehículo cosméticamente aceptable.en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa es galantamina o una sal de la misma.
4. Una composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el agente aclarador de la piel consiste esencialmente o consiste de galantamina o una sal de la misma.
5. Una composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 3 ó la reivindicación 4, en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa constituye de 25 a 100% en peso del agente aclarador de la piel.
6. Una composición cosmética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa constituye de 0.01 a 15% en peso de la composición cosmética.

HOJA MODIFICADA

7. Una composición cosmética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde la composición cosmética comprende además uno cualquiera del grupo que consiste de antioxidantes, ácido linoléico conjugado, ácido petroselénico, alfa- y/o beta-hidroxi ácidos, un retinoide y mezclas de los mismos.
8. Una composición cosmética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en donde la composición cosmética es adecuada para aplicación tópica.
9. Una composición cosmética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 y 8, en donde la composición cosmética comprende además una pantalla solar o niacinamida o una mezcla de las mismas.
10. Un método para aclarar la piel que comprende el paso de aplicar tópicamente a la piel la composición cosmética de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9.

HOJA MODIFICADA

**MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL (INDICADAS
EN EL REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD)**

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 Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad.

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.

COMPOSICIONES ACLARADORAS DE LA PIEL CON INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describen aditivos aclaradores de la piel y composiciones aclaradoras de la piel que tienen un inhibidor de acetilcolinesterasa. Las composiciones son adecuadas para aplicación tópica y pueden comprender inhibidores como galantamina, taspina o ambos.

SECTOR: Preparaciones cosméticas o de tocador que contienen compuestos heterocíclicos para el cuidado de la piel, particularmente para blanquear o decolorar químicamente la piel.

COMPOSICIONES ACLARADORAS DE LA PIEL CON INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un aditivo aclarador de piel así como una composición que comprende el mismo. Más particularmente, la presente invención está dirigida a una composición cosmética que comprende un aditivo aclarador de la piel en donde el aditivo aclarador de la piel comprende un inhibidor de acetilcolinesterasa. El aditivo aclarador de la piel, cuando se usa en una composición cosmética, produce una composición que puede proveer sorprendentemente beneficios de aclarado de la piel usando la misma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

A muchos consumidores les preocupa las características de su piel. Por ejemplo, los consumidores se preocupan por el grado de pigmentación de su piel, pecas, y/o manchas de la edad. Otros consumidores desean reducir el oscurecimiento de la piel causado por la exposición a la luz del sol. Para cumplir con las necesidades de los consumidores, se han hecho muchos intentos por desarrollar productos que mejoran las características de la piel. Los productos desarrollados hasta ahora, sin embargo, a menudo tienen a tener baja eficacia, efectos secundarios indeseados o ambos.

Existe un interés en aumento de desarrollar una composición cosmética que comprende nuevos aditivos aclaradores de la piel. Esta invención, por consiguiente, está dirigida a composiciones cosméticas que comprenden nuevos aditivos aclaradores de la piel. Las composiciones cosméticas de la presente invención comprenden preferiblemente, como un aditivo aclarador, un

inhibidor de acetilcolinesterasa. Las composiciones cosméticas de esta invención pueden sorprendentemente producir aclarado de la piel después de ser aplicados tópicamente.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Se han revelado esfuerzos para preparar composiciones 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 realizar composiciones para el tratamiento de la piel. En US 7 250 158 y US 7 247 294, se describen métodos de tratamiento con agentes aclaradores de la piel.

Aún se han revelado otros esfuerzos para tratar la piel. En US 5 998 423, se describen composiciones con heterociclos de nitrógeno policíclicos.

Incluso se han revelado otros esfuerzos que emplean inhibidores de acetilcolinesterasa. En US 2 701 225, US 4 895 841, US 4 948 807 y US 5 538 984, se describe el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa.

Ninguna de la información adicional anterior describe composiciones aclaradoras de la piel que comprenden, como un aditivo aclarador, un inhibidor de acetilcolinesterasa.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención está dirigida a un aditivo aclarador de la piel, el agente aclarador de la piel comprende un inhibidor de un inhibidor de acetilcolinesterasa.

En un segundo aspecto, la presente invención está dirigida a una composición cosmética para aclarado de la piel, la composición cosmética comprende un agente aclarador de la piel que comprende el aditivo aclarador de la piel del primer aspecto de esta invención.

En un tercer aspecto, la presente invención está dirigida a un método para aclarar la piel con la composición cosmética del segundo aspecto de esta invención.

Todos los aspectos de la presente invención se volverán más fácilmente obvias al considerar la descripción detallada y los ejemplos a continuación.

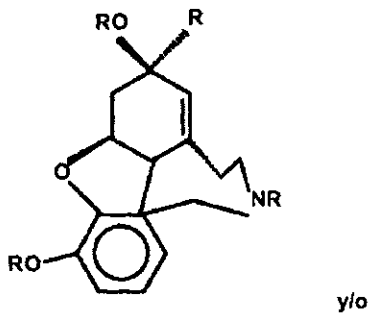
Composición cosmética, como se usa aquí, pretende incluir una composición para aplicación tópica a la piel de mamíferos, especialmente humanos. Tal composición puede ser clasificada generalmente como de dejar o enjuagar, y pretende incluir acondicionadores o tónicos, barras labiales, cosméticos con color, y composiciones tópicas en general que de alguna forma y al menos, recuden el efecto de la melanina sobre los queratinocitos. Aclarado y blanqueamiento como se usa aquí, pretenden significar lo mismo, e incluyen el aclarado de la piel directamente, así como el aclarado de manchas en la piel, como manchas de la edad y pecas. El agente aclarador de la piel significa un componente adecuado para producir blanqueamiento físico, pero especialmente biológico (p.e., una reducción de la producción de melanina) por medio del cual el agente aclarador de la piel puede comprender, consistir esencialmente de, o consistir del aditivo aclarador de la piel, y por lo tanto, puede contener también una fuente aclaradora de la piel (p.e, un compuesto aclarador de la piel diferente al aditivo aclarador de la piel). Comprende, como se usa aquí, pretende incluir que consiste esencialmente de, y consistir de.

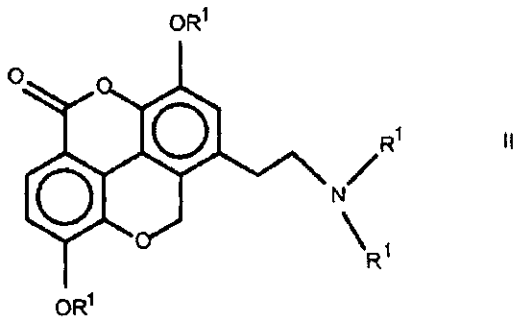
La composición cosmética de la presente invención puede estar en la forma de una loción líquida, loción, crema, suero, gel, barra de jabón, o tonificador aplicado mediante mascarilla facial o parche. La composición de esta invención es una que al menos, aclara la piel cuando la piel pretende incluir piel de la cara, cuello, pecho, espalda, brazos, nalgas, manos, piernas y cuero cabelludo. Todos los rangos aquí identificados pretenden incluir implícitamente todos los rangos contenidos allí, si por ejemplo, la referencia a los mismos no se hace explícitamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

La única limitación con respecto al aditivo aclarador de la piel que se puede usar en esta invención es que el mismo puede ser empleado en una composición tópica adecuada para uso en humanos. El aditivo preferido usado en esta invención es un inhibidor de acetilcolinesterasa.

Los aditivos aclaradores de la piel ilustrativos, y a menudo preferidos (p.e., inhibidores de acetilcolinesterasa) adecuados para uso en la presente invención están representados como compuestos que tienen las formulas:





en donde:

cada R es independientemente H o un sustituyente alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, y cada R¹ es independientemente H, un sustituyente alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, un alquenilo C₂-C₆, o arilo.

Otros ejemplos ilustrativos aún no limitantes de aditivos aclaradores de la piel adecuados para uso en esta invención incluyen lawsaritol, fenserina, coridalina, fisostigmina, tacrina, icopezil, donepezil, rivastigmina, metrifonato, esquisandrol B, gomisina A, gomisina C, gomisina D, gomisina G, ensaculina, linarina, huperazina A, huperina X, huperina Y, O-acetylcorina, y luteidina. En la medida en que existe cualquier derivado neutralizado de los inhibidores de acetilcolinesterasa, tales derivados (p.e., sales de los mimos) se pueden emplear en esta invención. Sales ilustrativas incluyen sulfato de amonio, sales de fosfato y carbonato así como sales de haluro de amonio y mezclas de las mismas.

Dentro del alcance de la presente invención se encuentra emplear un aditivo aclarador de la piel o mezcla de aditivos en el agente aclarador de la piel de la composición cosmética deseada. En una realización especialmente preferida, el aditivo aclarador de la piel usado es galantamina (representada por la formula I), taspina (representada por la formula II) o mezclas de las mismas.

Típicamente, el aditivo aclarador de la piel constituye de aproximadamente 25 a aproximadamente 100%, y preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 100%, y lo más preferido de aproximadamente 75 a aproximadamente 100% en peso del agente aclarador de la piel, e incluyendo todos los rangos allí contenidos. Más aún, el aditivo aclarador de la piel de esta invención, constituye típicamente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 15%, y preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10%, y lo más preferido de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 6% en peso de la composición cosmética, con base en el peso de la composición cosmética e incluyendo todos los rangos allí contenidos. El agente aclarador de la piel constituye típicamente de aproximadamente 0.0025 a aproximadamente 15% en peso de la composición cosmética, con base en el peso total de la composición cosmético y incluyendo todos los rangos allí contenidos.

Los inhibidores de acetilcolinesterasa que se pueden usar en esta invención pueden ser obtenidos de proveedores como Indofine Chemical Company, Rubamin Limited así como Sigma Aldrich. Tales inhibidores son típicamente productos naturales aislados de las plantas.

Se debe saber que se pueden usar vehículos comercialmente aceptables y convencionales, que actúan como diluyentes, dispersantes y/o vehículos para los agentes y aditivos aclaradores de la piel aquí descritos para cualquiera otro ingrediente opcional pero a menudo preferido. Por lo tanto, el vehículo cosméticamente aceptable adecuado para uso en esta invención puede estar en base acuosa, anhidra o una emulsión, en donde una emulsión agua-en-aceite o aceite-en-agua es generalmente preferida. Si se desea el uso de agua, esta constituye típicamente el restante de la composición cosmética, y constituye preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 99%, y

lo más preferido de aproximadamente 40 a aproximadamente 80% en peso de la composición cosmética, incluyendo todos los rangos allí incluidos.

Además del agua, se pueden incluir opcionalmente solventes orgánicos que actúan como vehículos o ayudan a los vehículos dentro de las composiciones cosméticas de la presente invención. Ejemplos ilustrativos y no limitantes de los tipos de solventes orgánicos adecuados para uso en la presente invención incluyen alcanos como etil e isopropil alcohol, mezclas de los mismos o similares.

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

También se pueden usar emolientes, si se desea, como vehículos dentro de la composición cosmética de la presente invención. Alcoholes como 1-hexadecanol (p.e., cetil alcohol) son a menudo deseados como 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 silicona. Aceites de silicona no volátiles útiles como un material emoliente en la composición cosmética inventiva aquí descrita incluyen polialquil siloxanos, polialquilaril siloxanos y copolímeros de poliéter siloxano. Los polialquilsiloxanos esencialmente no volátiles útiles aquí incluyen, por ejemplo, polidimetilsiloxanos.

Los emolientes de éster que se pueden usar 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 isononanoato, oleil miristato, oleil estearato, y oleil oleato.
- (2) Éter-ésteres tales como ésteres de ácido graso de alcoholes grasos etoxilados.
- (3) Ésteres de alcohol polihídrico. Mono y di ésteres de ácidos grasos de etilen glicol, mono y di ésteres de ácidos grasos de dietilen glicol, mono y di ésteres de ácido graso de polietilen glicol (200-6000), mono y di ésteres de ácido graso de propilen glicol, polipropilen glicol 2000 monooleato, polipropilen glicol 2000 monoestearato, monoestearato de propilene glicol etoxilado, mono y di ésteres de ácido graso de glicerilo, poli-ésteres grasos de poliglicerol, mono-estearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,3-butilen glicol, diestearato de 1,3-butilen glicol diestearato, éster de ácido graso de poliol polioxietileno, 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 los ésteres de ácido graso de colesterol son ejemplos.

Los emolientes, cuando se usan, constituyen típicamente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50% en peso de la composición cosmética, incluyendo todos los rangos allí contenidos.

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

También se pueden emplear humectantes del tipo alcohol polihídrico en las composiciones cosméticas de esta invención. El humectante a menudo ayuda a aumentar la efectividad del emoliente, reduce la escamación, estimula la remoción de escamación acumulada 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 glicol 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 cosmética, con base en el peso total de la composición cosmética e incluyendo todos los rangos allí contenidos.

También se pueden utilizar espesantes como parte del vehículo cosméticamente aceptable en las composiciones cosméticas de la presente invención. Espesantes típicos incluyen acrilatos reticulados (pe., Carbopol 982), acrilatos hidrofóbicamente modificados (p.e., Carbopol 1382), derivados celulósicos y gomas naturales. Entre los derivados celulósicos útiles están carboximetil celulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, etil celulosa e hidroximetil celulosa. Las gomas

naturales adecuadas para la presente invención incluyen guar, xantán, esclerotio, carraginata, pectina y combinaciones de estas gomas. Las cantidades de 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 cosmética.

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 cosmética.

También pueden estar presentes surfactantes en las composiciones cosméticas 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 cosmética. 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 C₁₀-C₂₀ 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 C₈-C₂₀; copolímeros de bloque (óxido de etileno/óxido de propileno); y polioxietilen sorbitan así como combinaciones de los mismos. 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 C₈-C₂₀ isetionatos, acil glutamatos, alquil C₈-C₂₀ éter fosfatos y combinaciones de los mismos.

Se pueden usar perfumes en la composición cosmética de esta invención. Ejemplos ilustrativos no limitantes de los tipos de perfumes que se pueden usar incluyen aquellos que comprenden terpenos y derivados de terpeno como los 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, ácido citronélico, mezclas de los mismos o similares.

Preferiblemente, la cantidad de fragancia empleada en la composición cosmética de esta invención está en el rango de aproximadamente 0.0% a aproximadamente 10%, más preferiblemente aproximadamente 0.00001 % a aproximadamente 5 %p, lo más preferido de aproximadamente 0.0001 % a aproximadamente 2% en peso del compuesto cosmético.

Se pueden usar varios tipos de ingredientes activos adicionales opcionales en las composiciones cosméticas 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, y pantallas solares.

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

Las pantallas solares incluyen aquellos materiales comúnmente empleados para bloquear la luz. 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 dispersar 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 cosmética.

Aún otros ingredientes opcionales que se pueden usar con la composición cosmética de esta invención incluyen ácidos dióicos (p.e., ácido masónico y ácido sebácico), antioxidantes como vitamina E, retinoides, incluyendo ácido retinoico, retinal, retinol y ésteres de retinilo, ácido linoléico conjugado, ácido petroselínico y mezclas de lo mismos, así como cualquier otro ingrediente convencional bien conocido por reducir arrugar, con efectos anti-acné y reducir el impacto del sebo.

Incluso otros ingredientes opcionales que se pueden emplear en la composición cosmética de la presente invención son las fuentes aclaradoras de piel adicionales al aditivo aclarador de piel descrito en esta invención. Aún ejemplos ilustrativos no limitantes de fuentes aclaradoras de piel que se pueden usar junto con los aditivos aclaradores de piel de esta invención son niacinamida, vitamina C y sus derivados, ácido 12-hidroxiesteárico, resorcinoles y sus derivados (incluyendo aquellos esterificados con, por ejemplo, ácido ferúlico, ácido vanílico o similares), extractos de kudzu, manzanilla, y milenrama así como cualquier mezcla de las fuentes aclaradoras de piel adicionales al aditivo aclarador de piel.

Las composiciones cosméticas de la presente invención están previstas 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, el inventor ha descubierto que los aditivos descritos tienen inesperadamente capacidades aclaradoras de la piel por medio de las cuales, los mismos pueden ser empleados como aditivos aclaradores de la piel en las composiciones cosméticas tópicas que son aplicadas a áreas de la piel en donde se desea aclaramiento o blanqueamiento. Otros beneficios de usar la composición cosmética de esta invención pueden incluir humectación de la piel, disminución del efecto de sebo sobre la piel y reducción de arrugas en la piel. A menudo, la composición cosmética de la presente invención tiene un punto de fusión de aproximadamente 30°C a aproximadamente 45°C, incluyendo todos los rangos allí contenidos. En una realización especialmente preferida, la composición cosmética de la presente invención tiene un pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 7.5, incluyendo todos los rangos allí contenidos.

Al preparar la composición cosmética de la presente invención, los ingredientes deseados no son mezclados en un orden particular y usualmente a

temperaturas de aproximadamente 70 a aproximadamente 80°C y a presión atmosférica.

El empaque para la composición de esta invención puede ser un 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

Experimento:

Cultivos monocapa fueron iniciados a partir de cultivos criopreservados de melanocitos epidérmicos humanos de piel de prepucio neonatal humano oscuro (HEMn-DP; C-202-5C; Cascade Biologies™), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células fueron cultivadas en Medio 254 (M-254-500, Cascade Biologies) complementado con Complemento de Crecimiento de Melanocito Humano (HMGS; S-0002-5, Cascade Biologies). Se generaron soluciones patrón de estos cultivos que fueron almacenadas en un medio de criopreservación Sythn-a-Freeze® (R-005-50, Cascade Biologies) en nitrógeno líquido en el paso 2.

Para uso en los ensayos, las células fueron descongeladas de acuerdo con las instrucciones del fabricante, subcultivadas para aumentar los números de células según se requiere. Las células fueron entonces colocadas en placa en placas de 6 pozos a ~200,000 células por pozo e incubadas a 37°C, 5% de CO₂, y se usaron en ensayos en el paso 4.

Una vez los melanocitos se habían adherido a la placa de 6 pozos (aprox. 4-6 hr.), el medio fue reemplazado con Medio 254 que contiene Suplemento de Crecimiento de Melanocito Humano libre de PMA (HMGS-2; S-016-5 de aquí en adelante llamado medio depletado) por aproximadamente 16 horas, o durante la noche, antes del tratamiento con los activos.

Desarrollo del ensayo de selección

Para desarrollar un ensayo de selección, se evaluó una variedad de concentraciones celulares y tiempos de incubación para obtener niveles medibles de melanina optimizados. Durante este proceso no se aplicaron materiales a las células. Además de una melanina estándar (M8631, Sigma Aldrich) se preparó una solución patrón en reactivo Solvable™ (5NE9100, Perkin Elmer) para obtener una curva estándar para evaluar los niveles de melanina extraídos de las células usando un espectrofotómetro. El desarrollo del método se realizó para obtener el tiempo óptimo requerido para solubilizar la melanina en solución sin degradación y una reducción de color.

Adición de soluciones de prueba

Todas las soluciones patrón de materiales activos fueron diluidas en dimetil sulfoxido (DMSO), etanol o medio, antes de dilución adicional en medio depletado. Se aplicaron los tratamientos a células en placas de 6 pozos en triplicado por 72 horas, después de lo cual las células fueron recolectadas. Se incorporaron controles de solvente apropiados en cada ensayo.

Recolección de las células y preparación de lisado celular

Después de 72 horas, el medio fue removido de las células y las células fueron lavadas una vez en solución amortiguadora fosfatada de Dulbecco (PBS). El

lavado de PBS fue removido y descartado y teniendo cuidado de asegurar que todo el PBS en exceso fuera removido al máximo posible. Se agregó 1 mL de solución de tripsina-ácido etilendiamin tetraacético (EDTA) (R-001-100, Cascade Biologies™) y las células se incubaron a temperatura ambiente por -1 minuto.

Se realizó observación microscópica para asegurar que todas las células se habían desprendido de la placa.

La suspensión celular resultante fue transferida a un tubo Eppendorf de 1.5 ml, se removieron 50 μ l para un conteo celular (contador de cuchilla Beckman), y la suspensión restante fue centrifugada a 13,000 rpm por 5 minutos. El sobrenadante fue descargado y los sedimentos de célula fueron congelados a -20° C.

Cuantificación de la melanina total

Los sedimentos de célula fueron descongelados a temperatura ambiente, y cada sedimento fue resuspendido en 75 μ l de reactivo Solvable™ (6NE9100, Perkin Elmer). Cada tubo fue vorticeado brevemente, antes de incubar en una baño de agua a 60°C por 1 hora. Después de la incubación por 1 hora, cada tubo fue vorticeado y luego centrifugado a 13,000 rpm por 15 minutos. El sobrenadante que contiene la melanina extraída fue transferido a una placa de 96 pozos y se registró la absorbancia a 490 nm en un lector de placa Dynex MRX-II.

Análisis Estadístico de Datos

Cada ingrediente fue probado en triplicado y comparado contra el control de vehículo relevante.

Se calculó la cantidad total de melanina extraída a partir de una curva estándar de melanina. Todos los datos resultantes fueron normalizados al número total de células en la muestra. Los datos fueron sometidos a la prueba F para varianza, seguida de la prueba t de Student (asumiendo varianza igual o desigual dependiendo de los resultados de la prueba F).

TABLA

Tratamiento	Cantidad	mg de melanina/100K de células	mg de melanina medios/100 K de células
Vehículo de agua*	1 µL	26.5	27.4 ^a
Vehículo de agua*	1 µL	26.1	
Vehículo de agua*	1 µL	29.4	
No tratada*	—	25.6	25.0 ^b
No tratada*	—	24.4	
Galantamina	10 µM	23.3	23.4 ^c
Galantamina	10 µM	23.7	
Galantamina	10 µM	23.0	
Galantamina	1 µM	21.0	19.4 ^d
Galantamina	1 µM	18.6	
Galantamina	1 µM	18.5	
Galantamina	0.1 µM	21.2	24.0 ^e
Galantamina	0.1 µM	26.7	
Galantamina	0.1 µM	23.9	

*control

a – media para tratamiento de vehículo con agua; b – media para no tratada; c, d y e – medias para tratamiento con galantamina a 10 µM, 1 µM y 0.1 µM respectivamente.

Los datos de la tabla muestran inesperadamente que le uso de un inhibidor de acetilcolinesterasa produce una disminución de la producción de melanina en células cultivadas.

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
INDICADAS EN EL
REPORTE
PRELIMINAR
INTERNACIONAL
SOBRE
PATENTABILIDAD**

REIVINDICACIONES

1. Galantamina o una sal de la misma para uso como un aditivo aclarador de la piel.
2. Galantamina o una sal de la misma de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la galantamina o una sal de la misma está combinada con niacinamida.
3. Una composición cosmética que comprende:
 - (a) un agente aclarador de la piel que comprende un inhibidor de acetilcolinesterasa; y
 - (b) un vehículo cosméticamente aceptable.
 en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa es galantamina o una sal de la misma.
4. Una composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el agente aclarador de la piel consiste esencialmente o consiste de galantamina o una sal de la misma.
5. Una composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 3 ó la reivindicación 4, en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa constituye de 25 a 100% en peso del agente aclarador de la piel.
6. Una composición cosmética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa constituye de 0.01 a 15% en peso de la composición cosmética.

HOJA MODIFICADA

7. Una composición cosmética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde la composición cosmética comprende además uno cualquiera del grupo que consiste de antioxidantes, ácido linoléico conjugado, ácido petroselénico, alfa- y/o beta-hidroxi ácidos, un retinoide y mezclas de los mismos.
8. Una composición cosmética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en donde la composición cosmética es adecuada para aplicación tópica.
9. Una composición cosmética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 y 8, en donde la composición cosmética comprende además una pantalla solar o niacinamida o una mezcla de las mismas.
10. Un método para aclarar la piel que comprende el paso de aplicar tópicamente a la piel la composición cosmética de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9.

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCIÓN**

en donde: cada R es independientemente H o un sustituyente alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, y cada R¹ es independientemente H, un sustituyente alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, un alquenilo C₂-C₆, o arilo.

4. Un inhibidor de acetilcolinesterasa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa se selecciona del grupo que consiste de lawsaritol, fenserina, coridalina, fisostigmina, tacrina, icopezil, donepezil, rivastigmina, metrifonato, esquisandrol B, gomisina A, gomisina C, gomisina D, gomisina G, ensaculina, linarina, huperazina A, huperina X, huperina Y, O-acetilcorina, luteidina y mezclas de los mismos.

5. Un inhibidor de acetilcolinesterasa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa es derivado de planta.

6. Un inhibidor de acetilcolinesterasa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5, en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa es galantamina o, taspina o una mezcla de los mismos.

7. Un inhibidor de acetilcolinesterasa de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa es una sal de formula I y/o II.

8. Una composición cosmética que comprende:

- (a) un agente aclarador de la piel que comprende un inhibidor de acetilcolinesterasa; y
- (b) un vehículo cosméticamente aceptable.

9. Una composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el agente aclarador de la piel consiste esencialmente de o consiste de un inhibidor de acetilcolinesterasa.
10. Una composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 8 o reivindicación 9, en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa constituye de 25 a 100% en peso del agente aclarador de la piel.
11. Una composición cosmética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el inhibidor de acetilcolinesterasa constituye de 0.01 a 15% en peso de la composición cosmética.
12. Una composición cosmética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde la composición cosmética comprende además uno cualquiera del grupo que consiste de antioxidantes, ácido linoléico conjugado, ácido petroselénico, alfa- y/o beta-hidroxi ácidos, un retinoide y mezclas de los mismos.
13. Una composición cosmética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde la composición cosmética es adecuada para aplicación tópica.
14. Una composición cosmética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 y 13, en donde la composición cosmética comprende además una pantalla solar o niacinamida o una mezcla de las mismas.
15. Un método para aclarar la piel que comprende el paso de aplicar tópicamente a la piel la composición cosmética de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14.

16. Un método para aclarar la piel de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la composición cosmética comprende además niacinamida.



No. 11-067504-00000-0000

Fecha: 2011-05-31 16:49:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

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
- 4 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
- ☐ 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.

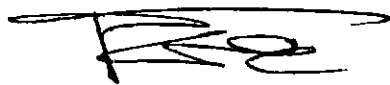
REFERENCIA	Radicación No.	11 067504
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/066349
	Fecha inicio fase nacional	10/07/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	E 1 2 4 1 1

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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 No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

11 AGO. 2011

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