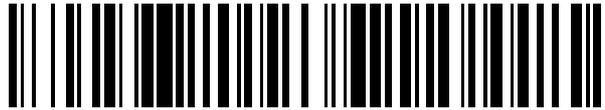


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 786**

51 Int. Cl.:

A61K 8/42 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2009 E 09771299 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2352486**

54 Título: **Blanqueador de la piel**

30 Prioridad:

05.12.2008 EP 08021156

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

15.09.2015

73 Titular/es:

**COGNIS IP MANAGEMENT GMBH (100.0%)
Henkelstrasse 67
40589 Düsseldorf, DE**

72 Inventor/es:

**MOUSSOU, PHILIPPE;
MARKERT, THOMAS y
RATHJENS, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 545 786 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Blanqueador de la piel

5 La presente invención se relaciona con la 1-amino-3-fenilurea y sus derivados para uso en cosméticos, especialmente para blanqueamiento y/o contra los signos de envejecimiento de la piel. La presente invención también se relaciona con el uso de tales sustancias para el tratamiento de trastornos relacionados con la pigmentación de la piel.

10 Hay un número de composiciones cosméticas disponibles para el consumidor para mejorar la salud y aspecto de la piel. En particular, estos cosméticos son usados para mejorar el tono de la piel, aclaramiento o reducir la pigmentación de la piel, prevenir o tratar trastornos de la pigmentación tales como hiperpigmentación y manchas debidas a la edad. Las enfermedades de hiperpigmentación incluyen, por ejemplo, cloasma (una hipersecreción de melanina inducida por factores hormonales y amplificada por efectos de la exposición solar), síndrome de lentigo, lentigo solar y senil, melanososis Dubreuilh, melasma, o cualquier forma de hipermelanososis o disfunción de los melanocitos.

15 La hiperpigmentación de la piel tales como manchas, pecas y manchas producidas por el hígado son causadas por quemaduras solares y similares. Se incrementa o se hace más difícil de ocultar con la edad, un problema que preocupa en particular en la edad mediana y mayor. Tal pigmentación, cuyo mecanismo está aún por establecer, se cree que es causada por inflamación de la piel así como inducida por la luz solar (en particular, rayos ultravioleta) o similares.

20 Los pigmentos de la melanina se producen en los gránulos que producen la melanina, la cual es llamada melanosoma, en los melanocitos presentes en la epidermis y son liberados a las células epidérmicas adyacentes.

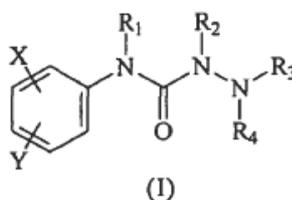
El problema anterior ha impulsado el desarrollo de una sustancia capaz de modificar tal pigmentación, restaurando un color de piel normal, blanqueando y/o aclarando la piel, dando como resultado muchos productos comerciales.

25 Varios compuestos son conocidos en la industria cosmética para ser usados en la disminución de la pigmentación de la piel, tales como hidroquinona, arbutina, ácido kójico, ácido azelaico, ácido ascórbico o sus derivados tales como fosfato de magnesio ascorbilo, algunos extractos de plantas tales como extractos de *Morus alba* o *glabra* *Glicyrrhiza*. Sin embargo, estos productos pueden ser citotóxico, de pobre eficacia, difícil de usar en formulaciones debido a su inestabilidad, o impacto del color oscuro. Por ejemplo, el ácido kójico es inestable en formulaciones cosméticas produciendo productos pardo oscuro. Adicionalmente en varios países el uso de la hidroquinona está prohibido en cosméticos.

30 Por lo tanto, es necesaria una forma segura, estable y fácil para formular despigmentadores cosméticamente efectivos o ingredientes activos aclarantes que buscan mejorar la apariencia de la piel y remediar estas condiciones de pigmentación. Además, algunos individuos de piel oscura prefieren un color de piel aclarado, puesto que esto es visto como un rasgo de belleza particular.

35 El hallazgo de la presente invención es el uso de 1-amino-3-fenilurea o sus derivados o sus sales para blanqueamiento de la piel y/o reducción de pigmentación.

Así, la presente invención se dirige al uso de la sustancia de la fórmula (I)



o sales de la misma

en donde

40 - R1, R2, R3 y R4 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), C3 alquilo, C4 alquilo, C5 alquilo y C6 alquilo, y

- X e Y son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), C3 alquilo, C4 alquilo, C5 alquilo y C6 alquilo, halógeno, nitro (-NO₂), hidroxilo (-OH), metoxi (-OCH₃), etoxi (-OCH₂CH₃), C3 alcoxi, C4 alcoxi, C5 alcoxi y C6 alcoxi, fenilo (-C₆H₅), bencilo (-CH₂C₆H₅), y benciloxi (-OCH₂C₆H₅),

en composiciones cosméticas y/o composiciones tópicas para

- 5 (i) el aclaramiento de la piel y/o
- (ii) el blanqueamiento de la piel y/o
- (iii) la reducción de pigmentación de la piel y/o
- (iv) la reducción de hiperpigmentación de la piel y/o
- (v) la inhibición de melanogénesis en la piel y/o
- 10 (vi) la prevención y/o retardamiento de las señales del envejecimiento y/o mejoramiento de la apariencia de la piel de una piel envejecida.

15 Sorprendentemente se encontró que las sustancias de la fórmula (I) o de las sales de las mismas disminuyen la síntesis de melanina en melanocitos sin toxicidad celular. Puesto que las sustancias de la fórmula (I) o de las sales de las mismas inhiben la generación de melanina, las composiciones del cosmético que comprenden dichas sustancias pueden mejorar la pigmentación de la piel y pueden ser usadas en particular en cosméticos para blanqueamiento y/o aclaramiento y/o pueden prevenir la pigmentación y/o pueden inhibir la melanogénesis en la piel.

Así, la presente invención se relaciona, en particular, con el uso de la sustancia de la fórmula (I) como un inhibidor de la melanogénesis y/o agente blanqueante.

20 Los términos "aclaramiento de la piel" y "blanqueamiento de la piel" indican en particular el efecto alcanzado por la sustancia de la fórmula (I). De acuerdo con lo anterior, "aclaramiento" o "blanqueamiento" significan preferiblemente cambio en el color de la piel a un color el cual es más claro comparado con el estado antes del tratamiento con la sustancia de la fórmula (I) de acuerdo con la invención. El uso de la sustancia de acuerdo con la fórmula (I) así preferiblemente abarca la eliminación o reducción de pigmentación, por ejemplo, las manchas y/o pecas, de hiperpigmentación las cuales podrían ser causada por una exposición al sol exagerada pero también el aclaramiento de los pigmentos citados, por ejemplo, el cambio de la piel a un tono más claro o aclaramiento de las pecas, etc.

25 El término "reducción" tal como se usa en conexión con pigmentación o hiperpigmentación indica que la cantidad de pigmentos, tales como manchas, pecas, y/o manchas producidas por el hígado, preferiblemente melanina en la piel, se reducen en comparación con la piel antes de haber sido tratada con una sustancia de acuerdo con la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

30 La melanogénesis es la producción y liberación de melanina por melanocitos en la piel humana. Esto es (principalmente) estimulado por la radiación UV, y lleva a un desarrollo retrasado de un bronceado. Este bronceado basado en la melanogénesis toma más tiempo para desarrollarse, pero dura más que el bronceado inmediato por el sol. De acuerdo con lo anterior, la inhibición de la melanogénesis en la piel es preferiblemente entendida como la prevención de la síntesis de melanina o al menos una supresión de la síntesis de melanina. La supresión en este contexto significa la disminución de la síntesis de melanina por los melanocitos de al menos 10%, más preferiblemente al menos 20%, aún más preferiblemente al menos 50%, todavía aún más preferiblemente al menos 80%, como aproximadamente 100%, en la piel comparada con una piel no tratada con la sustancia de acuerdo con la fórmula (I) de acuerdo con esta invención.

40 Los desórdenes de la pigmentación y/o enfermedades de hiperpigmentación de acuerdo con esta invención incluyen desórdenes o enfermedades los cuales exhiben una melanogénesis anormal. Esto Incluye en particular cloasma (una hipersecreción de melanina inducida por factores hormonales y amplificada por el efecto de la exposición solar), síndrome de lentigo, lentigo solar y senil, melanositis Dubreuilh, melasma, o cualquier forma de hipermelanosis o disfunción del melanocito.

45 La prevención y/o retardamiento de los signos de envejecimiento significan, en particular, que el uso de sustancias de acuerdo con la fórmula (I) inhibe o retrasa (pospone) el envejecimiento de la piel, preferiblemente el envejecimiento de la piel en la forma o formación de manchas de la edad, manchas pardas, y/o manchas debidas al hígado, arrugas, tono de piel disparejo, y/o pérdida de elasticidad de la piel comparada con una piel envejecida no tratada.

50 "El mejoramiento de la apariencia de la piel de la piel envejecida" se entiende preferiblemente como la apariencia visual mejorada de la piel, en particular, la reducción de las manchas de la edad, manchas pardas, manchas

causadas por el hígado, arrugas, tono de piel disparejo, y/o pérdida de elasticidad de la piel, en comparación con una piel envejecida no tratada.

Las sustancias preferidas de la fórmula (I) son aquellas en donde

5 - R1, R2, R3 y R4 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), n-propilo (-CH₂CH₂CH₃), isopropilo (-C(CH₃)₂), n-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₃), isobutilo (-CH₂C(CH₃)₂), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), isobutilo (-CH₂CH₂C(CH₃)₂) y n-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), y/o

10 - X e Y son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), n-propilo (-CH₂CH₂CH₃), isopropilo (-C(CH₃)₂), n-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₃), isobutilo (-CH₂C(CH₃)₂), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), isobutilo (-CH₂CH₂C(CH₃)₂), n-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), fluroilo (-F), bromilo (-Br), clorilo (-Cl), nitro (-NO₂), hidroxilo (-OH), metoxi (-OCH₃), etoxi (-OCH₂CH₃), fenilo (-C₆H₅), bencilo (-CH₂C₆H₅), y benciloxi (-OCH₂C₆H₅).

Más preferidas las sustancias de la fórmula (I) son aquellas en donde

- R1, R2, R3 y R4 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), n-propilo (-CH₂CH₂CH₃) y isopropilo (-C(CH₃)₂), y/o

15 - X e Y son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), fluroilo (-F), hidroxilo (-OH), metoxi (-OCH₃) y etoxi (-OCH₂CH₃).

Todavía más preferidas las sustancias de la fórmula (I) son aquellas en donde

- R1 = R2 = H

- R3 y R4 son idénticos y seleccionados del grupo consistente de H, metilo y etilo, y

20 - X=Y=H

Una sustancia especialmente preferida es una en la cual la fórmula (I) se define como sigue:

- R1 = R2 = R3 = R4 = X = Y = H.

25 La sustancia de acuerdo con la fórmula (I) puede ser usada sola o junto con otros agentes conocidos usados en el campo de la técnica de la presente invención. De acuerdo con lo anterior las sustancias de acuerdo con la fórmula (I) pueden ser usadas juntas con al menos un miembro seleccionado del grupo consistente de ácido kójico, hidroquinona, alfa- y beta-arbutina, otros glicósidos de hidroquinona, desoxiarbutina, ácido ferúlico, diacetil-boldina, ácido azelaico, ácido octadecenodioico, ácido linoleico, ácido linoleico conjugado, ácido alfa-lipoico, glutatión y derivados, undecilenoilo-fenilalanina, vitamina C y derivados como fosfato de magnesio L-ascorbilo, niacinamida, 4-n-butyl-resorcinol, alfa- y beta-hidroxi ácidos, ácido elágico, resveratrol, extractos de Morus alba, extractos de glabridina y regaliz, imperatorina e isoimperatorina y extractos de Angelica dahurica, extractos de centaureidina y milenrama, extractos de Bellis perennis, extractos, extractos de Phyllanthus emblica, extractos de berros, extractos Veratum nigrum, extractos de Sophora flavescens, enzima que degrada la melanina derivado del ascomiceto, el ácido acetoxisinaipínico y el ácido 2-(4-hidroxifenoxi)propiónico.

30

35 La presente invención es adicionalmente dirigida a la sustancia de acuerdo con la fórmula (I) como se define en la presente invención para el tratamiento de enfermedades relacionadas a un trastorno en la pigmentación de la piel. Más preferiblemente, la sustancia de acuerdo con la fórmula (I) como se define en la presente invención está dirigida a una enfermedad que exhibe una síntesis de melanina anormal y/o secreción, como cloasma (una hipersecreción de melanina inducida por factores hormonales y amplificada por los efectos de exposición solar), síndrome de lentigo, lentigo solar y senil, melanosia Dubreuilh, melasma, o cualquier forma de hipermelanosia o disfunción del melanocito.

40

En un aspecto adicional, la presente invención está dirigida a una composición cosmética y/o una composición tópica que comprenden la sustancia de acuerdo con la fórmula (I) o una sal de la misma como se define en la invención presente.

45 La composición cosmética y/o la composición tópica puede comprender la sustancia de acuerdo con la fórmula (I) de la presente invención en una cantidad de 0.0001-10 en peso -%, más preferiblemente 0.003-5% basada en la cantidad total de la composición.

El término "cosméticos" incluye cosméticos medicados tales como preparaciones dermatológicas, ungüentos, soluciones, cremas, emulsiones, matizador, lociones, geles, esencias, bases, máscaras empacadas, barras de labio, barras, preparaciones para baño, y similares.

La forma del cosmético puede abarcar un amplio rango de tipos de formulación tales como una fórmula solubilizada en solución, polvos, dispersiones en polvo, soluciones oleosas, geles, ungüentos, aerosoles, tipos agua en aceite, agua en aceite en sólido, y similares.

5 La composición cosmética de acuerdo con esta invención puede ser especialmente en la forma de champús para cabello, lociones para el cabello, baños espumosos, cremas para baño y ducha, geles, lociones, soluciones alcohólica y acuosa/alcohólica, emulsiones, masas cera/grasa, preparación de barras, polvos, o ungüentos. Estas composiciones comprenden además aditivos y auxiliares, surfactantes suaves, cuerpos oleosos, emulsificadores, ceras perlescentes, reguladores de consistencia, engrosadores, agentes superengrasantes, estabilizadores, polímeros, compuestos de silicona, grasas, ceras, lecitinas, fosfolípidos, factores de protección UV, ingredientes 10 activos biogénicos, antioxidantes, desodorantes, antitranspirantes, agentes anticapa, formadores de película, agentes de hinchamiento, repelentes de insectos, agentes autobronceantes, hidrótrofos, solubilizadores, conservantes, aceites perfumados, colorantes y similares.

15 La composición cosmética de la invención puede adicionalmente comprender al menos un surfactante. Sustancias activas de superficie las cuales podrían estar presentes son surfactantes aniónico, no iónico, catiónico y/o anfotérico y/o zwitteriónico, el contenido de los cuales en las composiciones es usualmente aproximadamente 1 a 70% en peso, preferiblemente 5 a 50% en peso y en particular 10 a 30% en peso. Ejemplos típicos de surfactantes aniónicos son jabones, alquilbencenosulfonatos, alcanosulfonatos, olefinsulfonatos, alquilo éter sulfonatos, glicerol éter sulfonatos, α -metilo éster sulfonatos, sulfoácidos grasos, sulfatos de alquilo, sulfatos de alquilo éter, sulfatos de glicerol éter, éter sulfatos de ácidos grasos, hidroxí éter sulfatos mixtos, sulfatos de monoglicérido (éter), amida (éter) 20 sulfatos de ácido graso, mono- y dialquilo sulfosuccinatos, mono- y dialquilo sulfosuccinamatos, sulfotriglicéridos, jabones de amida, éteres de ácido carboxílico y sales de los mismos, isetionatos de ácidos grasos, sarcosinatos de ácido graso, tauridas de ácido graso, N-acilaminoácidos, tales como por ejemplo, lactilatos de acilo, tartratos de acilo, glutamatos de acilo y aspartatos de acilo, sulfatos de alquilo oligoglucósido, condensados de proteína de ácidos grasos (en particular productos vegetales basados en trigo) y fosfatos de alquilo (éter). Si los surfactantes aniónicos comprenden cadenas de poliglicol éter, éstos pueden tener una distribución homóloga convencional, pero preferiblemente tienen una distribución homóloga estrecha. Ejemplos típicos de surfactantes no iónicos son poliglicol 25 éteres de alcohol graso, alquilfenol poliglicol éteres, ésteres de poliglicol de ácido graso, éteres de poliglicol amida de ácido graso, éteres de poliglicol de amina graso, triglicéridos alcoxilados, éteres mezclados y formales mixtos, alqu(en)iol oligoglucósidos opcionalmente parcialmente oxidados y derivados del ácido glucurónico, N-alquilglucamidas de ácido graso, proteínas hidrolizada (en particular productos vegetales basados en trigo), polioli 30 ésteres de ácidos grasos, ésteres de azúcares, ésteres de sorbitano, polisorbatos y óxidos de amina. Si los surfactantes no iónicos contienen cadenas de poliglicol éter, éstos pueden tener una distribución homóloga convencional, pero preferiblemente tienen una distribución homóloga estrecha. Ejemplos típicos de surfactantes catiónicos son compuestos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, cloruro de dimetildiestearilamonio, y éster cuaternario, en particular sales del éster trialcanolamina de ácido graso cuaternizado. Ejemplos típicos de surfactantes anfotérico y zwitteriónico son alquilbetaínas, alquilamidobetainas, aminopropionatos, aminoglicinatos, imidazoliniumbetaínas y sulfobetainas. Los surfactantes especificados son exclusivamente compuestos conocidos. Ejemplos típicos de surfactantes particularmente apropiados moderados, esto es particularmente compatibles con la piel, son poliglicol éter sulfatos de alcohol graso, sulfatos de monoglicérido, mono- y/o sulfosuccinatos de dialquilo, isetionatos de ácido graso, sarcosinatos de ácido graso, tauridas de ácido graso, glutamatos de ácido graso, α -olefinsulfonatos, ácidos de éter carboxílicos, oligoglucósidos de alquilo, glucamidas de ácido graso, alquilamidobetainas, anfoacetales y/o condensados de proteínas de ácido graso, estando basados los últimos preferiblemente en proteínas de trigo.

45 De manera adicional o alternativa la composición cosmética de la invención podría adicionalmente comprender al menos un cuerpo oleoso.

Cuerpos oleosos apropiados son, por ejemplo, alcoholes Guerbet basados en alcoholes grasos que tienen de 6 a 18, preferiblemente 8 a 10, átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos C_6 - C_{22} lineales con alcoholes grasos C_6 - C_{22} lineales o ramificados y/o ésteres de ácidos carboxílicos C_6 - C_{13} ramificados con alcoholes grasos C_6 - C_{22} lineal o ramificados, tales como, por ejemplo, miristato de miristilo, palmitato de miristilo, estearato de miristilo, isoestearato de miristilo, oleato de miristilo, behenato de miristilo, erucato de miristilo, miristato de cetilo, palmitato de cetilo, estearato de cetilo, isoestearato de cetilo, oleato de cetilo, behenato de cetilo, erucato de cetilo, miristato de estearilo, palmitato de estearilo, estearato de estearilo, isoestearato de estearilo, oleato de estearilo, behenato de estearilo, erucato de estearilo, miristato de isostearilo, palmitato de isostearilo e, estearato de isostearilo, isoestearato de isostearilo, oleato de isostearilo, behenato de isostearilo, oleato de isostearilo, miristato de oleilo, palmitato de oleilo, estearato de oleilo, isoestearato de oleilo, oleato de oleilo, behenato de oleilo, erucato de oleilo, miristato de behenilo, palmitato de behenilo, estearato de behenilo, isoestearato de behenilo, oleato de behenilo, behenato de behenilo, erucato de behenilo, miristato de erucilo, palmitato de erucilo, estearato de erucilo, isoestearato de erucilo, oleato de erucilo, behenato de erucilo y erucato de erucilo. También son apropiados ésteres de ácidos grasos C_6 - C_{22} lineal con alcoholes ramificados, en particular 2-etilhexanol, ésteres de ácidos C_{18} - C_{38} alquilo hidroxicarboxílicos con alcoholes grasos C_6 - C_{22} lineales o ramificados en particular maleatos de dioctilo, ésteres ácidos grasos lineales y/o ramificados con alcoholes polihídricos (tales como, por ejemplo, propilen glicol, dimerdiol o trimetriol) y/o alcoholes Guerbet, triglicéridos basados en ácidos grasos C_6 - C_{10} , mezcla de mono-/di-

5 /triglicérido líquido basado en ésteres de ácido graso C₆-C₁₈, ésteres de alcoholes grasos C₆-C₂₂ y/o alcoholes Guerbet con ácidos carboxílicos aromáticos, en particular ácido benzoico, ésteres de ácidos dicarboxílicos C₂-C₁₂ con alcoholes lineales o ramificados que tienen de 1 a 22 átomos de carbono o polioles que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y 2 a 6 grupos hidroxilo, aceites vegetales, alcoholes primarios ramificados, ciclohexanos sustituidos, carbonatos de alcohol graso C₆-C₂₂ lineal y ramificado, tales como, por ejemplo, carbonato de dicaprililo (Cetiol® CC), carbonatos de Guerbet basados en alcoholes grasos que tienen de 6 a 18, preferiblemente 8 a 10, átomos de carbono, ésteres de ácido benzoico con alcoholes C₆-C₂₂ lineal y/o ramificado (por ejemplo, Finsolv® TN), lineal o ramificado, éteres de dialquilo simétrico o no simétrico que tienen 6 a 22 átomos de carbono por grupo alquilo, tales como, por ejemplo, éter dicaprililo (Cetiol® OE), producto apertura de anillo de ésteres de ácido graso epoxidado con polioles, aceites de silicona, (ciclometiconas, tipos silicón meticona, inter alia) y/o hidrocarburos alifático o nafténico, tales como, por ejemplo, escualano, escualeno o dialquilociclohexanos.

10 Adicional o alternativamente, la composición cosmética de la invención puede comprender al menos un emulsificante.

Emulsificantes apropiados son, por ejemplo, surfactantes no ionogénicos de al menos uno de los siguientes grupos:

- 15 • productos de adición desde 2 a 30 moles de óxido de etileno y/o 0 a 5 moles de óxido de propileno a alcoholes grasos lineales que tienen de 8 a 22 átomos de carbono, a ácidos grasos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono, a alquilfenoles que tienen de 8 a 15 átomos de carbono en el grupo alquilo, y alquilaminas que tienen de 8 a 22 átomos de carbono en el radical alquilo;
- 20 • alquilo y/o alquenilo oligoglicósidos que tienen de 8 a 22 átomos de carbono en el radical alqu(en)ilo y los etoxilados análogos de los mismos;
- productos de adición desde 1 a 15 moles de óxido de etileno a aceite de castor y/o aceite de castor hidrogenado;
- productos de adición desde 15 a 60 mol de óxido de etileno a aceite de castor y/o aceite de castor hidrogenado;
- 25 • ésteres parciales de glicerol y/o sorbitano con ácidos grasos ramificados, saturados o lineales, insaturados, que tienen de 12 a 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxicarboxílicos que tienen de 3 a 18 átomos de carbono, y los aductos de los mismos con 1 a 30 moles de óxido de etileno;
- 30 • ésteres parciales de poliglicerol (grado promedio de autocondensación 2 a 8), polietilen glicol (peso molecular 400 a 5 000), trimetilolpropano, pentaeritritol, alcoholes de azúcar (por ejemplo sorbitol), glucósidos de alquilo (por ejemplo glucósido de metilo, glucósido de butilo, glucósido de laurilo), y como poliglucósidos (por ejemplo celulosa) con ácidos grasos ramificados o lineales saturados y/o insaturados, que tienen de 12 a 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxicarboxílicos que tienen de 3 a 18 átomos de carbono, y aductos de los mismos con 1 a 30 moles de óxido de etileno ;
- ésteres mezclados de pentaeritritol, ácidos grasos, ácido cítrico y alcohol graso y/o ésteres mezclados de ácidos grasos que tienen de 6 a 22 átomos de carbono, metilglucosa y polioles, preferiblemente glicerol o poliglicerol,
- fosfatos de mono-, di- y triaquilo, y fosfatos de mono-, di- y/o tri-PEG alquilo y sales de los mismos;
- 35 • alcoholes de cera de lana;
- copolímeros de polisiloxano-polialquil-poliéter y derivados correspondientes;
- copolímeros de bloque, por ejemplo polietilén glicol -30 dipolihidroxiestearatos;
- emulsificantes de polímero, por ejemplo grados Pemulen (TR-1, TR-2) de Goodrich;
- polietilen glicoles, y
- 40 • carbonato de glicerol.
- Productos de adición del óxido de etileno

45 Se conocen productos de adición del óxido de etileno y/o de óxido de propileno a alcoholes grasos, ácidos grasos, alquilfenoles o a aceite de castor, productos disponibles comercialmente. Hay mezclas homólogas cuyo grado promedio de alcoxilación corresponde a la relación de las cantidades de sustancia de óxido de etileno y/o óxido de propileno y sustrato con el cual la reacción de adición se lleva a cabo. Mono- y diésteres de ácidos grasos C_{12/18} de productos de adición de óxido de etileno a glicerol son conocidos como agentes reengrasados para preparaciones cosméticas.

• Alquilo y/o oligoglicósidos de alqueno

Alquilo y/o oligoglicósidos de alqueno, son conocidos su preparación y su uso de la técnica anterior. Se preparan, en particular, haciendo reaccionar glucosa u oligosacáridos con alcoholes primarios que tienen de 8 a 18 átomos de carbono. Con respecto al radical glicósido, ambos monoglicósidos, en el cual un radical azúcar cíclico es enlazado glicosídicamente al alcohol graso, y también son apropiados glicósidos oligoméricos que tienen un grado de oligomerización de hasta, de manera preferible, aproximadamente 8. El grado de oligomerización aquí es un valor promedio estadístico, el cual se basa en una distribución homóloga habitual para tales productos de grado técnico.

• Glicéridos parciales

Ejemplos típicos de glicéridos parciales apropiados son monoglicérido de ácido hidroxiesteárico, diglicérido de ácido hidroxiesteárico, monoglicérido de ácido isoesteárico, diglicérido de ácido isoesteárico, monoglicérido de ácido oleico, diglicérido de ácido oleico, monoglicérido de ácido ricinoleico, diglicérido de ácido ricinoleico, monoglicérido de ácido linoleico, diglicérido de ácido linoleico, monoglicérido de ácido linolénico, diglicérido de ácido linolénico, monoglicérido de ácido erúxico, diglicérido de ácido erúxico, monoglicérido de ácido tartárico, diglicérido de ácido tartárico, monoglicérido de ácido cítrico, diglicérido de ácido cítrico, monoglicérido de ácido málico, diglicérido de ácido málico, y las mezclas de grado técnico de los mismos las cuales también podrían comprender pequeñas cantidades de triglicéridos como un producto menor de los procesos de preparación. Igualmente apropiados son los productos de adición de 1 a 30 moles, preferiblemente 5 a 10 moles, de óxido de etileno a dichos glicéridos parciales.

• Ésteres de sorbitano

Ésteres de sorbitano adecuados son monoisoestearato de sorbitano, sesquiostearato de sorbitano, diostearato de sorbitano, triostearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, dioleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, monoerucato de sorbitano, sesquierucato de sorbitano, dierucato de sorbitano, trierucato de sorbitano, monoricinoleato de sorbitano, sesquiricinoleato de sorbitano, diricinoleato de sorbitano, triricinoleato de sorbitano, monohidroxistearato de sorbitano, sesquihidroxistearato de sorbitano, dihidroxistearato de sorbitano, trihidroxistearato de sorbitano, monotartrato de sorbitano, sesquitartrato de sorbitano, ditartrato de sorbitano, tritartrato de sorbitano, monocitrato de sorbitano, sesquicitrato de sorbitano, dicitrato de sorbitano, tricitrato de sorbitano, monomaleato de sorbitano, sesquimaleato de sorbitano, dimaleato de sorbitano, trimaleato de sorbitano, y mezclas de grado técnico de los mismos. Igualmente son adecuados los productos de adición desde 1 a 30 moles, preferiblemente 5 a 10 moles, de óxido de etileno a dichos ésteres de sorbitano.

• Ésteres de poliglicerol

Ejemplos típicos de ésteres de poliglicerol apropiados son poligliceril-2 dipolihidroxistearato (Dehymuls® PGPH), poliglicerol-3diostearato (Lameform® TGI), poligliceril-4isostearato (Isolan® GI 34), poligliceril-3oleato, diostearoilo poligliceril-3 diostearato (Isolan® PDI), poligliceril-3metiletilidistearato (Tego Care® 450), poligliceril-3 cera de abejas (Cera Bellina®), poligliceril-4caprato (Poliglicerol Caprato T2010/90), poligliceril-3 éter (Chimexane® NL), poligliceril-3distearato (Cremophor® GS 32) y poliglicerilpoliricinoleato (Admul® WOL 1403), poliglicerildimeratoisostearato, y mezclas de los mismos. Ejemplos adicionales de poliéster apropiados son los mono-, di- y triésteres, opcionalmente reaccionan con 1 a 30 moles de óxido de etileno, de trimetilolpropano o pentaeritritol con ácido láurico, ácido graso de coco, ácido graso de sebo, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido behénico y similares.

• Emulsificantes aniónicos

Emulsificantes aniónicos típicos son ácidos grasos alifáticos que tienen 12 a 22 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ácido palmítico, ácido esteárico o ácido behénico, y ácidos dicarboxílicos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ácido azelaico o ácido sebáico.

• Emulsificantes anfotéricos y catiónicos

Adicionalmente, surfactantes zwitteriónicos pueden ser usados como emulsificantes. El término "surfactantes zwitteriónicos" se refiere a aquellos compuestos de superficie activa los cuales pueden llevar al menos un grupo amonio cuaternario y al menos un grupo carboxilato y sulfonato en la molécula. Surfactantes particularmente adecuados zwitteriónicos son las llamadas betaínas, tales como glicinatos de N-alquil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo glicinato de cocoalquildimetilamonio, glicinatos de N-acilaminopropil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo glicinato de cocoacilaminopropil-dimetilamonio, y 2-alquil-3-carboximetil-3-hidroxiethylimidazolininas que tienen en cada caso de 8 a 18 átomos de carbono en el grupo alquilo o acilo, y glicinato de cocoacilaminoethylhidroxiethylcarboximetilo. La preferencia particular es dada al derivado de ácido graso de amida conocido bajo el nombre CTFA llamado *betaína cocamidopropilo*. Emulsificantes apropiados similares son surfactantes anfotéricos. El término "surfactantes anfotéricos" significa aquellos compuestos de superficie activa los cuales, aparte de grupo alquilo o acilo de C8/18, contiene al menos un grupo amino libre y al menos un grupo -COOH o -SO₃H en la molécula y son capaces de

formar sales internas. Ejemplos de surfactantes anfólicos adecuados son N-alkilglicinas, ácidos de N-alkilaminopropiónicos, ácidos N-alkilaminobutíricos, ácidos N-alkiliminodipropiónicos, N-hidroxietil-N-alkilamidopropilglicinas, N-alkilaurinas, N-alkilsarcosinas, ácidos 2-alkilaminopropiónicos y ácidos alkilaminoacéticos que tienen en cada caso aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono en el grupo alquilo.

5 Surfactantes anfólicos particularmente preferidos son el N-cocoalquilaminopropionato, cocoacilaminoetilaminopropionato y sarcosina C_{12/18}-acilo. Finalmente, los surfactantes catiónicos son también apropiados como emulsionantes, siendo particularmente preferidos los del tipo éster cuaternario, preferiblemente sales de éster de trietanolamina de ácido graso metilo cuaternizado,.

En una realización de la invención la composición cosmética adicionalmente comprende al menos una grasa o cera.

10 Ejemplos típicos de grasas son glicéridos, esto es productos vegetales o animales sólidos o líquidos los cuales consisten esencialmente de ésteres de glicerol mezclas de ácidos grasos superiores, ceras apropiadas son ceras inter alia naturales, tales como, por ejemplo, cera de candelilla, cera carnauba, cera de Japón, cera de esparto, cera de corcho, cera de guaruma, cera de aceite de germen de arroz, cera de caña de azúcar, cera de ouricuria, cera de montana, cera de abejas, cera shellac, espemaceti, lanolina (cera de lana), grasa uropigial, ceresina, ozokerita (cera terrosa), petrolatum, ceras de parafina, ceras microcristalinas; ceras modificadas químicamente (ceras duras), tales como, por ejemplo, ceras de ésteres de montana, ceras sasol, ceras de jojoba hidrogenadas, y ceras sintéticas, tales como, por ejemplo, ceras de polialquilen y ceras de polietilen glicol. En adición a las grasas, aditivos apropiados son también sustancias grasas como, tales como lecitinas y fosfolípidos. El término lecitinas es entendido por la persona experta en la técnica con el significado de aquellos glicerofosfolípidos que son encontrados a partir de

15

20 ácidos grasos, glicerol, ácido fosfórico y colina por esterificación. Lecitinas son así también a menudo como fosfatidilcolinas (PC) en el mundo de los especialistas. Ejemplos de lecitinas naturales las cuales pueden ser mencionadas son las cefalinas, las cuales son también referidas como ácidos fosfatídicos y constituyen derivados de los ácidos 1,2-diacil-sn-glicerol-3-fosfórico. Por contraste, los fosfolípidos son usualmente entendidos con el significado de diésteres mono- y preferiblemente de ácido fosfórico con glicerol (glicerol fosfatos), los cuales

25 generalmente son clasificados como grasas. En adición, son también apropiados esfingosinas o esfingolípidos.

En una realización de la invención la composición cosmética adicionalmente comprende al menos una cera perlescente.

Ejemplos de ceras perlescentes adecuadas son: ésteres de alquilen glicol, específicamente diestearato de etilen glicol; alcanolamidas de ácido graso, específicamente dietanolamida de ácido graso de coco; glicéridos parciales, específicamente monoglicéridos de ácido esteárico; polibásico de ésteres, opcionalmente ácidos carboxílicos hidroxil sustituidos con alcoholes grasos que tienen de 6 a 22 átomos de carbono, específicamente ésteres de cadena larga de ácido tartárico; sustancias grasas, tales como, por ejemplo, alcoholes grasos, cetonas grasas, aldehídos grasos, éteres grasos y carbonatos grasos, los cuales tienen un total de al menos 24 átomos de carbono, específicamente laurona y éter diestearilo; ácidos grasos, tales como ácido esteárico, ácido hidroxiesteárico o ácido behénico,

30

35 productos de apertura de anillo de epóxidos de olefina que tienen de 12 a 22 átomos de carbono con alcoholes grasos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono y/o polioles que tienen de 2 a 15 átomos de carbono y 2 a 10 grupos hidroxilo, y mezclas de los mismos.

En una realización de la invención la composición cosmética adicionalmente comprende al menos una consistencia reguladora y/o espesante.

40 De consistencia reguladora apropiada son primariamente alcoholes grasos o hidroxil alcoholes grasos que tienen de 12 a 22, y preferiblemente 16 a 18, átomos de carbono, y también parcialmente glicéridos, ácidos grasos o hidroxil ácidos grasos. La preferencia se da a una combinación de estas sustancias con alquiloligoglucósidos y/o ácidos grasos de N-metilglucamidas de cadenas de longitud idéntica y/o poliglicerol poli-12-hidroxiestearatos. Espesantes apropiados son, por ejemplo, grados Aerosil (sílicas hidrofílicas), polisacáridos, en particular goma de xantano, guar

45 guar, agar agar, alginatos y tilosas, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y también relativamente polietilen glicol de alto peso molecular mono y diésteres de ácidos grasos, poliácridatos (por ejemplo Carbopole® y grados Pemulen de Goodrich; Synthalene® de Sigma; grados Keltrol de Kelco; grados Sepigel de Seppic; grados Salcare de Allied Colloids), poliácridamidas, polímeros, alcohol de polivinilo y polivinilpirrolidona. Las bentonitas, tales como, por ejemplo, Bentone® Gel VS 5PC (Rheox), la cual es una mezcla de ciclopentasiloxano, hectorito de diestardimonio y carbonato de propileno, también demuestran ser particularmente efectivas. También son surfactantes apropiados, tales como, por ejemplo, glicéridos de ácido graso etoxilado, ésteres de ácidos grasos con polioles tales como, por ejemplo, pentaeritritol o trimetilolpropano, alcoholes grasos etoxilados que tienen una distribución homóloga estrecha o oligoglucósidos de alquilo, y electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de amonio.

50

55 En una realización de la invención la composición cosmética adicionalmente comprende al menos un agente superengrasante.

Agentes superengrasantes los cuales pueden ser usados como sustancias tales como, por ejemplo, lanolina y lecitina, y polietoxilado o laolina acilada y derivados de lecitina, ésteres poliol de ácidos grasos, monoglicéridos y alcanolamidas de ácidos grasos, los últimos también sirven como agentes espumantes.

En una realización de la invención la composición cosmética adicionalmente comprende al menos un estabilizador.

- 5 Los estabilizadores que pueden ser usados son sales metálicas de ácidos grasos, tales como, por ejemplo, magnesio, aluminio y/o estearato de zinc o ricinoleato.

En una realización de la invención, la composición cosmética adicionalmente comprende al menos un polímero.

- 10 Polímeros catiónicos apropiados son, por ejemplo, derivados de celulosa catiónica, tales como, por ejemplo, una hidroxigelulosa cuaternizada obtenida bajo el nombre Polimer JR 400® de Amerchol, almidón catiónico, copolímeros de sales de dialiamonio y acrilamidas, polímeros de vinilpirrolidona cuaternizada-vinilimidazol, tales como, por ejemplo, Luviquat® (BASF), productos de condensación de poliglicoles y aminas, polipéptidos de colágeno cuaternizado, tales como, por ejemplo, colágeno hidrolizado de laurildiamonio hidroxipropilo (Lamequat®/L/Grunau), polipéptidos de trigo cuaternizado, polietilenimina, polímeros de silicona catiónica, tales como, por ejemplo, amodimeticonas, copolímeros de ácido adípico y propildietilentriamina de dimetilaminohidroxilo (Cartarctins®/Sandoz), copolímeros de ácido acrílico con cloruro de dimetildialilamonio (Merquat® 550/Chemviron), poliaminopoliamidas y polímeros enre cruzados solubles en agua de los mismos, derivados catiónicos de quitina, tales como, por ejemplo, quitosano cuaternizado, opcionalmente en dispersión microcristalina, productos de condensación de dihaloalquilos, tales como, por ejemplo, dibromobutano con bisdialquilaminas, tales como, por ejemplo, bis-dimetilamino-1,3-propano, goma guar catiónica, tales como, por ejemplo, Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 de Celanese, polímeros de sales de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 de Miranol.

- 25 Polímeros aniónico, zwitteriónico, anfotérico y no iónico son por ejemplo, copolímeros de acetato de vinilo-ácido crotonico, copolímeros de vinilpirrolidona-acrilato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo-maleato de butilo-acrilato de isobornilo, copolímeros de metilvinilo-anhídrido maleico, y ésteres de los mismos, ácidos poliacrílicos entrecruzados y ácidos poliacrílicos entrecruzados con polioles, copolímeros de cloruro de acrilamidopropiltrimetilamonio-acrilato, copolímeros de octilacrilamida-metilmetacrilato-terbutilaminoetilmetacrilato-2-hidroxipropilo metacrilato, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, terpolímeros de vinilpirrolidona-dimetilaminoetilo metacrilato-vinilcaprolactama, y opcionalmente derivados de éteres de celulosa y siliconas.

- 30 En una realización de la invención, la composición cosmética adicionalmente comprende al menos un compuesto de silicona.

- 35 Compuestos de silicona apropiados son, por ejemplo, dimetilpolisiloxanos, metilfenilpolisiloxanos, siliconas cíclicas, y compuestos de silicona modificados con amino-, ácido graso-, alcohol-, poliéter-, epoxi-, flúor-, glicósido- aciloxi alquil-, los cuales pueden ser ya sea líquidos o en forma de resinas a temperatura ambiente. También son apropiadas simeticonas, las cuales son mezclas de dimeticonas que tienen una longitud de cadena promedio desde 200 a 300 unidades de dimetilsiloxano y silicatos hidrogenados.

En una realización de la invención la composición cosmética adicionalmente comprende al menos un filtro UV fotoprotector.

- 40 Son factores fotoprotectores UV, por ejemplo, para ser entendidos con el significado de sustancias orgánicas (filtros fotoprotectores) los cuales son líquidos o cristalinos a temperatura ambiente y los cuales son capaces de absorber rayos ultravioleta y liberar la energía absorbida de nuevo en la forma de una radiación de onda mayor, por ejemplo calor. Los filtros UVB pueden ser solubles en aceite o solubles en agua. Ejemplos de sustancias solubles en aceite son:

- 3-bencilidenecanfor o 3-bencilidenenorcanfor y derivados de los mismos, e.g. 3-(4-metilbenciliden)canfor;
- 45 • derivados de ácido 4-aminobenzoico, preferiblemente 4-(dimetilamino)benzoato de 2-etilhexilo, 4-(dimetilamino)benzoato de 2-octilo y 4-(dimetilamino)benzoato de amilo;
- ésteres de ácido cinámico, preferiblemente 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo, 4-metoxicinamato de propilo, 4-metoxicinamato de isoamilo, 2-ciano-3,3-fenil-cinamato de 2-etilhexilo (octocrileno);
- 50 • ésteres de ácido salicílico, preferiblemente salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de 4-isopropylbencilo, salicilato de homomentilo;
- derivados de benzofenona, preferiblemente 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzo-fenona;

- ésteres ácido benzalmalónico, preferiblemente 4-metoxibenzalmalonato de di-2-etilhexilo;
- derivados de triazina, tales como, por ejemplo, 2,4,6-trianilino(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi)-1,3,5-triazina y octiltriazona o dioctilbutamidotriazona (Uvasorb® HEB);
- propano-1,3-dionas, such as, por ejemplo, 1-(4-tert-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propano-1,3-diona;

5 • derivados de cetotriciclo(5.2.1.0)decano.

Sustancias adecuadas solubles en agua son:

- **ácido** 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y las sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio, alquilamonio, alcanolamonio y glucamonio del mismo;
- 10 • derivados de ácido sulfónico de benzofenonas, preferiblemente ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico y sus sales;
- derivados de ácido sulfónico de 3-bencilidenecanfor, tales como, por ejemplo, ácido 4-(2-oxo-3-bornilidenemetil)bencenosulfónico y ácido 2-metil-5-(2-oxo-3-bornil-iden)sulfónico y sales de los mismos.

15 Filtros UV-A típicos adecuados son, en particular, derivados de benzoilmetano, tales como, por ejemplo, 1-(4'-tertbutilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propano-1,3-diona, 4-tert-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (Parsol® 1789), 1-fenil- 3-(4'-isopropilfenil)propano-1,3-diona, y compuestos de enamina. Los filtros UV-A y UV-B pueden por supuesto, también ser usados en mezclas. Combinaciones favorables particularmente consistente derivados de benzoilmetano, por ejemplo, 4-tert-butil- 4'-metoxidi-benzoilmetano (Parsol® 1789) y 2-ciano-3,3-fenilcinamato de 2-etilhexilo (octocrileno) en combinación con ésteres de ácido cinámico, preferiblemente 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo y/o 4-metoxicinamato de propilo y/o 4-metoxicinamato de isoamilo. Ventajosamente, tales combinaciones son combinadas con filtros solubles en agua tales como, por ejemplo, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sus metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio, alquilamonio, alcanolamonio y sales de glucamonio.

25 Así como dichas sustancias solubles, los pigmentos de protección a la luz insolubles, a saber óxidos de sales o metal finamente dispersos, también son apropiados para este propósito. Ejemplos de óxidos de metal apropiados son, en particular, óxido de zinc y dióxido de titanio y también óxidos de hierro, zirconio, silicio, manganeso, aluminio y cerio, y mezclas de los mismos. Sales que pueden ser usadas son silicatos (talco), sulfato de bario o estearato de zinc. Los óxidos y sales son usados en forma de los pigmentos para cuidado de la piel y emulsiones protectoras de la piel y cosméticos decorativos. Las partículas aquí deben tener un diámetro promedio de menos de 100 nm, preferiblemente entre 5 y 50 nm y en particular entre 15 y 30 nm. Pueden tener una forma esférica, pero también es posible el uso de partículas las cuales tienen una forma elipsoidal o que se desvían en alguna otra forma a partir de formas esféricas. Los pigmentos pueden también ser tratados en superficie, esto es hidrofiliados o hidrofobizados. Ejemplos típicos son recubiertos con dióxidos de titanio, tales como, por ejemplo, dióxido de titanio T 805 (Degussa) o Eusolex® T2000 (Merck). Agentes de recubrimiento hidrófobos apropiados son aquí en principio siliconas y, específicamente en este caso, trialcoxiocilsilanos o simeticonas. En pantallas solares, se da preferencia al uso de los llamados micro o nanopigmentos. Se da preferencia al uso de óxido de zinc micronizado.

35 En una realización de la invención, la composición cosmética adicionalmente comprende al menos un ingrediente activo biogénico y/o antioxidante.

40 Los ingredientes activos biogénicos son entendidos con el significado de, por ejemplo, tocoferol, acetato de tocoferol, palmitato de tocoferol, ácido ascórbico, ácido (desoxi)ribonucleico y productos de fragmentación del mismo, β-glucanos, retinol, bisabolol, alantoína, fitantriol, pantenol, ácidos AHA, aminoácidos, ceramidas, pseudoceramidas, aceites esenciales, extractos de plantas, tales como, por ejemplo, extractos de ciruelas, extracto de nuez de bambara y complejos de vitaminas.

45 Antioxidantes que interrumpen la cadena de reacción fotoquímica la cual es disparada cuando penetra la radiación UV a la piel. Ejemplos típicos de los mismos son aminoácidos (por ejemplo glicina, histidina, tirosina, triptófano) y derivados de los mismos, imidazoles (por ejemplo ácido urocánico) y derivados del mismo, péptidos, tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y derivados del mismo (por ejemplo anserina), carotenoides, carotenos (por ejemplo, α-caroteno, β-caroteno, licopeno) y derivados del mismo, ácido clorogénico y derivados del mismo, ácido lipoico y derivados del mismo (por ejemplo ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo, tiorredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y de glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoilo, oleilo, γ-linoleilo, colesterilo y glicerilo ésteres de los mismos y sales de los mismos, dilaurilo tiodipropionato, distearilo tiodipropionato, ácido tiodipropiónico y derivado del mismo (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales), y compuestos de sulfoximina (e.g. butionina sulfoximinas, homocisteína sulfoximina, butionina sulfonas, penta-, hexa-, heptationina sulfoximina) en muy bajas dosis toleradas (por ejemplo pmol a μmol/kg), y también agentes quelantes (metal) (por ejemplo, ácidos grasos α-hidroxi, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina), α-hidroxi ácidos (por ejemplo ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar,

extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y derivados del mismo, ácidos grasos insaturados y derivados del mismo (por ejemplo, ácido γ -linolénico, ácido linoleico, ácido oleico), ácido fólico y derivados del mismo, ubiquinona y ubiquinol y derivados del mismo, vitamina C y derivados (por ejemplo palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo Mg, acetato de ascorbilo), tocoferoles y derivados (por ejemplo acetato de vitamina E), vitamina A y derivados (palmitato de vitamina A), y benzoato de coniferilo de goma de benzoína, ácido rútico y derivados del mismo, α -glicosilrutina, ácido ferúlico, ácido furfúridenoglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordihidro-guaiácico, ácido nordihidroguaiarético, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y derivados del mismo, manosa y derivados del mismo, superóxido de dismutasa, zinc y derivados del mismo (por ejemplo ZnO, ZnSO₄) selenio y derivados del mismo (por ejemplo selenometionina), estilbenos y derivados del mismo (por ejemplo óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno) y los derivados (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de dichos ingredientes activos los cuales son apropiados de acuerdo con la invención.

En una realización de la invención la composición cosmética adicionalmente comprende al menos un agente antimicrobiano y/o conservante.

Agentes antimicrobianos apropiados son, en principio, todas las sustancias efectivas contra las bacterias gram-positivas, tales como, por ejemplo, ácido 4-hidroxibenzoico y sus sales y ésteres, N-(4-clorofenil)-N'-(3,4-diclorofenil)urea, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenilo éter (triclosan), 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 2,2'-metilenebis(6-bromo-4-clorofenol), 3-metil-4-(1-metiletil)fenol, 2-bencil-4-clorofenol, 3-(4-clorofenoxi)-1,2-propanediol, 3-yodo-2-propinil butilcarbamato, clorhexidina, 3,4,4'-triclorocarbanilida (TTC), fragancias antibacteriales, timol, aceite de tomillo, eugenol, aceite de clavos, mentol, aceite de menta, farnesol, fenoxietanol, monocaprato de glicerol, monocaprilato de glicerol, monolaurato de glicerol (GML), monocaprato de diglicerol (DMC), N-alquilamidas de ácido salicílico, tales como, por ejemplo, N-octilsalicilamida o N-decilsalicilamida.

Conservantes apropiados son, por ejemplo, fenoxietanol, solución de formaldehído, parabenos, pentanodiol o ácido sórbico, y complejos de plata conocidos bajo el nombre Surfacsins®, y también otras clases de sustancias listadas en el Anexo 6, Parte A y B de Cosmetics Directive.

En una realización de la invención la composición cosmética adicionalmente comprende al menos un formador de película.

Formadores de película habituales son, por ejemplo, quitosano, quitosano microcristalino, quitosano cuaternizado, polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de vinilo-vinilpirrolidona, series de polímeros de ácido acrílico, derivados de celulosa cuaternaria, colágeno, ácido hialurónico y sales del mismo, y compuestos similares.

En una realización de la invención la composición cosmética adicionalmente comprende al menos un agente de hinchamiento.

Los agentes de hinchamiento para fases acuosas pueden ser montmorillonitas, sustancias de mineral arcilloso, Pemulen y grados Carbopol modificados con alquilo (Goodrich). Otros polímeros apropiados y agentes de hinchamiento se proveen en la revisión por R. Lochhead in Cosm. Toil. 108, 95 (1993).

En una realización de la invención la composición cosmética adicionalmente comprende al menos un agente hidrotrópico.

Para mejorar el comportamiento de flujo, es también posible el uso de agentes hidrotrópicos, tales como, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, o polioles. Polioles los cuales son preferiblemente apropiados aquí tienen de 2 a 15 átomos de carbono y al menos dos grupos hidroxilo. Los polioles pueden también contener grupos funcionales adicionales, en particular grupos amino, o ser modificado con nitrógeno. Ejemplos típicos son

- glicerol;
- glicoles de alquileo, tales como, por ejemplo, etilen glicol, dietilen glicol, propilen glicol, butilen glicol, hexilen glicol, y polietilen glicoles con un peso molecular promedio de desde 100 a 1 000 daltons;
- mezclas de oligogliceroles grado técnico con un grado de autocondensación desde 1.5 a 10, tales como, por ejemplo, mezclas de digliceroles grado técnico con un contenido de diglicerol desde 40 a 50% en peso;
- compuestos de metilol, tales como, en particular, trimetiloetano, trimetilolpropano, trimetilolbutano, pentaeritritol y dipentaeritritol;
- glucósidos de alquilo inferior, en particular aquellos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono en el radical alquilo, tales como, por ejemplo, metilo y glucósido de butilo;

• alcoholes de azúcar que tienen de 5 a 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, sorbitol o manitol,

- azúcares que tienen de 5 a 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, glucosa o sacarosa;
- aminoazúcares, tales como, por ejemplo, glucamina;
- dialcohol aminas, tales como dietanolamina o 2-amino-1,3-propanodiol.

5 La cantidad total de los componentes adicionales puede ser de 1 a 50% en peso, preferiblemente 5 a 40% en peso, basado en las composiciones. Las composiciones pueden ser preparadas por procesos en frío o en caliente habituales; se da preferencia al uso del método de temperatura de inversión de fase.

EJEMPLOS

Ensayo de inhibición de melanogénesis

- 10 Se inoculan en un medio estándar de cultivo celular melanocitos (B16 línea celular) con suero de ternera fetal (FCS). Después de una incubación de 3 días a 37 °C y CO₂= 5%, el medio de crecimiento es intercambiado por un medio estándar con un rango de concentraciones para el compuesto que va a ser probado y un control sin ingrediente. Después de una incubación de 3 días, se midió el nivel de melanina registrando la densidad óptica a 475 nm. Después de lavar las células con una sal balanceada, y homogeneización en una solución de NaOH 0.1 M, el número de células viables se determinó por el nivel de proteínas celulares (método de Bradford).
- 15 Se expresan los resultados en % contra el control (medio de cultivo celular sin compuesto) con una media de 1 a 3 ensayos, cada uno en triplicado.

Tabla 1: Rata de proteínas celulares y melanina en %/ control (con una media de 1 a 3 ensayos en triplicado):

	Dosis % (p/v)	Nivel de proteína	Nivel de melanina
Control	-	100	100
1-amino-3-fenilurea	0.001	95	79
	0.003	94	47
	0.01	104	19
1-amino-3-(2,4-dimetilfenil)urea	0.001	103	98
	0.003	99	87
1-amino-1-metil-3-fenilurea	0.001	102	92
	0.003	99	88

20 1-amino-3-fenilurea (sinónimo: 4-Fenilsemicarbazida) [CAS 537-47-3], 1-amino-3-(2,4-dimetilfenil) urea (sinónimo: 4-(2-4-Xylyl)semicarbazida) [CAS 201137-86-2], y 1-amino-1-metil-3-fenilurea (sinónimo : 2-Metil-4-fenilsemicarbazida) [CAS 19102-24-0] son disponibles de Sigma-Aldrich.

Los resultados demostraron que los compuestos probados de acuerdo con la fórmula (I) han hecho disminuir en una manera dependiente de la dosis la rata de síntesis de melanina en melanocitos, sin ningún efecto citotóxico.

Ensayo de inhibición de tirosinasa en setas

25 En la biosíntesis de la ruta de la melanina, la tirosinasa es una enzima clave que cataliza los pasos iniciales: la oxidación de tirosina en dihidroxifenilalanina (DOPA) y de DOPA en dopaquinona.

En un regulador de fosfato a pH 6.8, la DOPA se mezcla con un rango de concentración del compuesto que va a ser probado, y un control sin compuesto. Después de la adición de la tirosinasa de setas, la oxidación de DOPA se registra por medición OD a 475 nm durante 30 segundos.

30 El % de inhibición de tirosinasa se expresa en % contra el control con una media de 2-3 ensayos

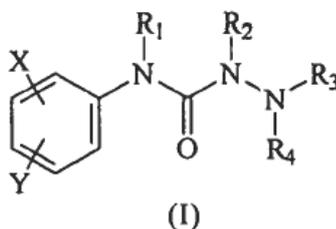
Tabla 2: inhibición de tirosinasa

	Dosis % (p/v)	% de inhibición de tirosinasa
Control	-	0
1-amino-3-fenilurea	0.0001	31
	0.001	55
	0.01	89

Los resultados demuestran que los compuestos probados de acuerdo con la fórmula (I) han inhibido la tirosinasa en una manera dependiente de la dosis.

REIVINDICACIONES

1. Uso de la sustancia de la fórmula (I)



o sales del mismo

5 en donde

- R1, R2, R3 y R4 son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), C3 alquilo, C4 alquilo, C5 alquilo y C6 alquilo, y

10 - X e Y son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), C3 alquilo, C4 alquilo, C5 alquilo y C6 alquilo, halógeno, nitro (-NO₂), hidroxilo (-OH), metoxi (-OCH₃), etoxi (-OCH₂CH₃), C3 alcoxi, C4 alcoxi, C5 alcoxi y C6 alcoxi, fenilo (-C₆H₅), bencilo (-CH₂C₆H₅), y benciloxi (-OCH₂C₆H₅),

en composiciones cosméticas y/o composiciones tópicas para

(i) el aclaramiento de la piel y/o

(ii) el blanqueamiento de la piel y/o

(iii) la reducción de la pigmentación de la piel y/o

15 (iv) la reducción de hiperpigmentación de la piel y/o

(v) la inhibición de melanogénesis en la piel y/o

(vi) la prevención y/o retardamiento de signos de envejecimiento y/o mejora de la apariencia de la piel de una piel envejecida.

20 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustancia de acuerdo a la fórmula (I) o sales de la misma está presente en una cantidad de 0.0001 a 10% en peso basado en la cantidad total de la composición.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde

- R1, R2, R3 y R4 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), n-propilo (-CH₂CH₂CH₃) y isopropilo (-C(CH₃)₂), y/o

25 - X e Y son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), fluroilo (-F), hidroxilo (-OH), metoxi (-OCH₃) y etoxi (-OCH₂CH₃).

4. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde

- R1 = R2 = hidrógeno (-H)

- R3 y R4 son idénticas y seleccionadas del grupo que consiste de hidrógeno (-H), metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), y

- X = Y = hidrógeno (-H).

30 5. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde

R1 = R2 = R3 = R4 = X = Y = hidrógeno (-H).

6. Sustancia de acuerdo con la fórmula (I) o una sal del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el tratamiento de una enfermedad relacionada con un desorden en la pigmentación de la piel.

7. Sustancia de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha enfermedad exhibe una síntesis de melanina anormal y/o secreción.

5 8. Composición cosmética y/o tópica que comprende una sustancia de acuerdo con la fórmula (I) o una sal de la misma como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 5 y auxiliares adicionales y aditivos tales como surfactantes suaves, cuerpos oleosos, emulsificantes, ceras perlescentes, reguladores de consistencia, espesantes, agentes superengrasantes, estabilizantes, polímeros, compuestos de silicona, grasas, ceras, lecitinas, fosfolípidos, factores de protección UV, ingredientes activos biogénicos, antioxidantes, desodorantes, antitranspirantes, agentes anticaspa, formadores de película, agentes de hinchamiento, repelentes para insectos, agentes autobronceadores, hidrótopos, solubilizantes, conservantes, aceites perfumados y colorantes.