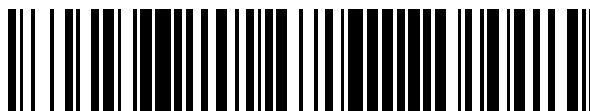


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 057**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2011** **PCT/US2011/020240**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2011** **WO11085015**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2011** **E 11732094 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017** **EP 2521531**

54 Título: **Composiciones de iluminación de la piel**

30 Prioridad:

06.01.2010 US 292577 P

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

15.11.2017

73 Titular/es:

ELC MANAGEMENT LLC (100.0%)
767 Fifth Avenue
New York, NY 10153, US

72 Inventor/es:

NIKI, YOKO;
YAROSH, DANIEL B.;
MATSUI, MARY S.;
YOSHIDA, MASAKI;
ICHIHASHI, MASAMITSU y
ANDO, HIDEYA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 642 057 T3

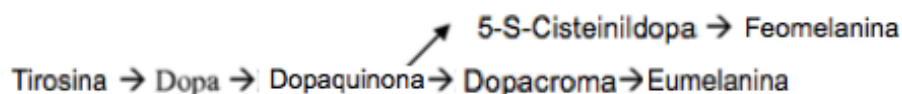
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

Composiciones de iluminación de la piel**Descripción****ANTECEDENTES DE LA INVENCION****1. Campo Técnico**

[0001] La presente invención se refiere a nuevas composiciones cosméticas y/o dermatológicas tópicamente aplicables que comprenden agentes despigmentantes para el tratamiento de la piel de la cara y/o del cuerpo a los efectos de aclarar la piel, tono de la piel por la noche y/o el tratamiento de áreas de hiperpigmentación. Más específicamente, los agentes despigmentantes son inhibidores de las -ATPasas H⁺, K⁺ de Tipo I.

2. Descripción de la técnica anterior

[0002] Los consumidores de productos para aclarar la piel gastan más de \$ 1 mil millones al año en busca de la piel con un tono uniforme en la cara, manos y cuerpo. El desarrollo de áreas de hiperpigmentación en la piel es obviamente de gran preocupación para estos individuos. Las áreas hiperpigmentadas son causadas por una concentración de melanina en los queratinocitos situados en o cerca de la superficie de la piel. El pigmento de la melanina se produce en melanocitos en organelles altamente especializados conocidos como melanosomas. Los melanocitos se encuentran en varios lugares del cuerpo, incluyendo en la capa inferior de la epidermis de la piel, el iris del ojo y el cabello. La fabricación de melanina comienza cuando se activan las enzimas productoras de melanina y transforman el aminoácido de tirosina en productos intermedios del producto final, la melanina. La producción real de melanina comienza en los melanosomas. Dentro de los melanosomas humanos, una serie de reacciones químicas, catalizadas por enzimas, convierten la tirosina en dos tipos de melanina, eumelanina, que es de color marrón o negro, y la feomelanina, que es roja o amarilla. El mecanismo de formación de la melanina incluye los siguientes mecanismos principales:



[0003] La tirosinasa es la enzima esencial que interviene en esta secuencia de reacción. Cataliza la conversión de tirosina en dopa (dihidroxifenilalanina) y la conversión de dopa en dopaquinona.

[0004] Una vez que los melanosomas se cargan con la melanina, los melanosomas son transportados a lo largo de una ruta secretora a su destino final en los queratinocitos, que son células de barrera en la capa superior de la piel, y en el pelo, y a otros lugares en el cuerpo. La cantidad de melanina transportada y la mezcla de los pigmentos determina el color de la piel, los ojos y el cabello en los seres humanos. Las funciones de la melanina para proteger el ADN en las células de la piel mediante la absorción de radiación ultravioleta que puede dañar el ADN, y dejar la piel vulnerable a los daños celulares, incluyendo quemaduras de sol, envejecimiento prematuro y cáncer de piel.

[0005] Se conocen varios agentes despigmentantes que tienen diferentes mecanismos de acción y niveles de eficacia. Los agentes despigmentantes pueden actuar directamente sobre melanocitos epidérmicos, tales como la destrucción de estas células. Uno de estos agentes es la hidroquinona y sus derivados. La hidroquinona también compite por la oxidación de tirosina en melanocitos activos. A pesar de ser altamente eficaces como agentes despigmentantes, el uso de estos compuestos, en vista de su citotoxicidad, está legalmente limitado a una concentración de 2% sin receta en los Estados Unidos y no está disponible sin receta en otros lugares. Ejemplos de otros agentes despigmentantes incluyen ácido kójico, que aplica quelación al ión de cobre en el sitio activo de tirosinasa; pero que tiende a ser inestable en el procesamiento de cosméticos; peróxido de hidrógeno, que inhibe la melanogénesis porque blanquea la melanina pero que es inestable; ácido ascórbico, que convierte la dopaquinona de nuevo en dopa, pero que tiene baja actividad y baja estabilidad; ácido salicílico y ácido láctico, que aumentan la rotación celular; y ácidos grasos insaturados, tales como el ácido linoleico, que afectan al procesamiento y la función de la tirosinasa en relación con la vía ubiquitina-proteasoma.

[0006] Otros agentes despigmentantes incluyen aquellos que interfieren con uno o más pasos en la producción de melanina. Estos agentes pueden actuar inhibiendo una o más enzimas (por ejemplo tirosinasa) implicadas en la melanogénesis o insertándose en la cadena sintética como un análogo estructural de uno de los compuestos químicos. Aún otros agentes despigmentantes pueden actuar mediante la interrupción de procesamiento de la tirosinasa y clasificación a través de la ruta secretora

(translocación a través de orgánulos unidos a la membrana, por ejemplo, retículo endoplasmático □ Golgi □ endosomas □ melanosomas en los melanocitos). Un mecanismo despigmentante más podría implicar la modulación de ARN de tirosinasa mensajero de transcripción (ARNm) y su estabilidad post-transcripcional. Los agentes despigmentantes también pueden actuar descomponiendo la melanina ya formada.

[0007] Durante el examen de rutina de los compuestos para la inhibición de la melanogénesis en células de melanoma de ratón B16F10 en cultivo, se descubrió inesperadamente por los inventores que una clase de compuestos llamados benzimidazoles sustituidos inhibieron fuertemente la melanogénesis. Esto fue bastante sorprendente ya que la única actividad conocida para estos compuestos es la inhibición específica de la proteína de la bomba de protones, según se informa, sólo se encuentra en la membrana citoplasmática apical de las células parietales gástricas (Olbe, L., Carlsson E., Lindberg P. A Proton-Pump Inhibitor Expedition: The Case Histories of Omeprazole and Esomeprazole, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2: 132-9, 2003). La bomba de protones gástricos nunca ha sido encontrada en melanocitos y los inventores no pudieron detectar su expresión génica en melanocitos. Se puso a prueba otro inhibidor de la bomba de protones gástricos, un compuesto de imidazopiridina sustituido con un sitio reactivo diferente, y también inhibió sorprendentemente la melanogénesis. Esto llevó a los inventores a considerar, por primera vez, el uso de inhibidores de la bomba de protones gástricos para despigmentar la piel.

[0008] Estudios recientes han sugerido que las diferencias en la pigmentación epidérmica pueden deberse a diferencias en pH melanosomal. Sin embargo, la literatura ha sido contradictoria en cuanto a si la melanogénesis es favorecida por el pH ácido o básico. Por un lado, se ha observado que los melanosomas son normalmente ácidos (Brilliant, M. y Gardner, J.: Melanosomal pH, *Pink Locus Protein and their Roles in Melanogenesis*, *J. of Invest. Dermatol.* Moellmann, G., Slominski, A., Kuklinska, E., Lerner A.B.: Regulation of Melanogenesis in Melanocytes, *Pigment Cell Res.*, 1: 79-87, 1988, Bhatnagar, V., Anjaiah, S. Puri, Arudhra Darshanam, BN y Ramaia, A.: pH of Melanosomes of B16 Murine Melanoma is Acidic: Its Physiological Importance in the Regulation of Melanin Biosynthesis, *Arch. Biochem, Biophys* 307: 183-192, 1993, Ramaiah, A.: Lag Kinetics of Tyrosinase: Its Physiologic Implications, *Indian J. Biochem y Biophys*, 33: 349-356, 1996), y que la acidificación de varios compartimentos intracelulares es importante para una serie de procesos (Van Dyke, RW: Acidification of Lysosomas y Endosomas *Subcellular Biochem.*, 27: 331 - 360, 1996, Grabe, M. y Oster, G.: Regulation of Organelle Acidity, *J. Physiol General* 117: 329 - 344, 2001). Devi *et al.* propuso que, puesto que los melanosomas pueden ser ácidos, el pH melanosómico bajo facilita la melanogénesis y, por lo tanto, la actividad tirosinasa es óptima a pH ácido y inactiva a pH neutro (Devi, CC, Tripathi RK, Ramaia, A.: Physiological Implications, *Eur. J. Biochem.*, 166: 705 - 711, 1987). Muy recientemente, Gunathilake, *et al.* Informaron que los melanocitos, y particularmente las dendritas, de sujetos pigmentados oscuros son significativamente más ácidos que los de sujetos ligeramente pigmentados, y que esta acidez parece estar localizada en melanosomas (Gunathilake R., Schurer N., Shoo B., Celli, A., Hachem JP, Curmrine D., Sirimanna, G., Feingold K., Mauro T., Elias P.: pH-regulated Mechanism Accounts for Pigment-Type Differences in Epidermal Barrier Function. *J. Invest. Dermatol*, 129: 1719 - 1729, 2009). Por otro lado, otros grupos han observado que la tirosinasa de mamífero tiene una actividad enzimática óptima a un pH casi neutro y que su actividad se pierde con un pH decreciente (Hearing, VJ y Ekel, T.M.: Mammalian Tyrosinase, A Comparison of Tyrosine Hydroxylation and Melanin Formation, *J. Biochem.*, 157: 549-557, 1976, Saeki, H. y Oikawa, A.: Stimulation of Ionophores of Tyrosinase Activity of Mouse Melanoma Cells in Culture, *J. Investig. Dermatol.*, 85: 423-425, 1985; Townsend, D., Guillery, P. y King, RA: Optimized Assay for Mammalian Tyrosinase (Polyphenol Phenyloxidase), *Anal. Biochem.*, 139: 345-352, 1984). Ancans *et al.*, reportaron que el pH melansomal casi neutral es óptimo para la actividad de la tirosinasa humana, la melanogénesis y la tasa de maduración de los melanosomas, y que el pH bajo suprime la producción de melanina en los melanocitos caucásicos. Se observó además que la proporción de la producción de eumelanina/phaelmelanina y la tasa de maduración de los melanosomas están reguladas por el pH melanosómico y que, por lo tanto, el pH melanosómico parece ser un factor esencial que regula múltiples etapas de la producción de melanina (Ancans, D., Tobin, J., Hoogduijn, JJ Smit, NP, Wakamatsu, K. y Thody, A.J.: Melanosomal pH Controls Rate of Melano- genesis, Eumelanin/Phaeomelanin Ratio and Melanosome Maturation in Melanocytes and Melanoma Cells, *Experimen- tal Cell Research* 268: 26 - 35, 2001). Los estudios realizados por Smith *et al.* también sugirió que el pH interno de los melanosomas en los caucásicos es ácido, y a este pH la tirosinasa es inactiva, mientras que el pH de los melanosomas de los negros parece ser más neutro y óptimo para la actividad de la tirosinasa (Smith *et al.*: The Relationship Between Na⁺/H⁺ Exchanger Expression and Tyrosinase Activity in Human Melanocytes. *Exptl. Cell Res.* 298: 521 - 534, 2004). Por lo tanto, hay desacuerdo en la literatura sobre el papel del pH melanosoma en la producción de melanina.

[0009] Puri *et al.* reportaron el pH aberrante de los melanocitos del gen p de ratón (mutante de dilución de ojos rosados (p)) y, basándose en un hallazgo de menos melanosomas ácidos, la hipótesis de que la proteína p funciona en la acidificación de los melanosomas, por ejemplo, intercambiar o canalizar la proteína, en la membrana melanosómica, que puede afectar la actividad y/o el encaminamiento de la

tirosinasa (Puri, N., Gardner, J.M., Brilliant, M.H.: Aberrant pH of Melanosomes in Pink-eyed Dilution (p) Mutant Melanocytes. Soc. Invest. Dermatol., 115: 607 - 613, 2000). Ancans *et al.* sugirió hipótesis alternativas a Puri, ya que p-proteína no utiliza la energía de ATP que le permitiría funcionar como un transportador iónico contra un gradiente de protones. Ancans *et al.* y se observó que, en las células mutantes, la neutralización dio lugar a un aumento del contenido de melanina, mientras que no hubo cambio significativo en las células de tipo salvaje. El estudio sugirió que la proteína P-locus tiene un papel en la creación de un microambiente local casi neutral y que este cambio facilita la actividad de tirosinasa. Por lo tanto, la proteína p-locus puede funcionar como un canal para reducir la concentración de protones dentro del melanosoma análogo a antiportadores Na⁺/H⁺ + (NHE), (Ancans, J., Hooduijn, J., Thody, A.J.: Melanosomal pH, Pink Locus Protein and their Roles in Melanogenesis. J. Invest. Dermatol., 117 (1): 158 - 159, 2001).. Halaban *et al.*, sugiere que bafilomicina A1 y monensina desempeñan papeles duales en el procesamiento de la tirosinasa: reducción de los niveles de tirosinasa retenidos en el retículo endoplasmático y facilitar la liberación de la tirosinasa desde el retículo endoplasmático al aparato de Golgi aumentando el pH ni en el retículo endoplasmático o retículo endoplasmático-compartimento intermedio de Golgi (Halaban, R., Patton, R.S., Cheng, E., Svedine, S., Trombetta, E.S., Wahl, M.L., Arujan, S. y Hebert, D.N.: Abnormal Acidification of Melanoma Cells Induces Tyrosinase Retention in the Early Secretory Pathways, J. Biol. Chem. 277 (17): 14821-14828, 2002).

[0010] El documento JP05124925 da a conocer una preparación que comprende como ingrediente activo, un compuesto específico heterocíclico, tal como tiobenzoxazol, tiobenzimidazol o tiobenzotiazol.

[0011] Por lo tanto no existe una orientación clara de la literatura en cuanto a si aumentar o disminuir el pH de los orgánulos ácidos incluyendo melanosomas beneficiarían la despigmentación. Incluso si se supone que los agentes que inhiben la neutralización del pH en los melanocitos podrían ser deseables, antes de la presente invención, no había medios reconocidos para reducir el pH de los organelos ácidos y, por tanto, ciertamente ninguno que fuera seguro. Los compuestos de ajuste de pH disponibles, tales como bafilomicina A1 y monensina, aumentan el pH de los organelos ácidos y el objetivo conocido para los inhibidores de la bomba de protones gástricos no está presente en los melanocitos.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0012] Esta invención se refiere a composiciones seguras y eficaces que logren aclarar la piel o la despigmentación en la piel, y a sus métodos de uso.

Específicamente, la invención se refiere a composiciones como se define en la reivindicación 1.

[0013] Se incluyen en esta invención sales farmacéuticamente, cosméticamente y dermatológicamente aceptables de los compuestos definidos en la reivindicación 1, estereoisómeros y enantiómeros de los mismos libres de o mezclados con otros enantiómeros o estereoisómeros y tales compuestos definidos en la reivindicación 1 en las composiciones con un portador cosméticamente, dermatológicamente o farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0014] Esta invención se refiere además a métodos de aligeramiento o la despigmentación de la piel mediante la administración a la piel en necesidad del mismo una composición que comprende una cantidad segura y eficaz de un aligeramiento de la piel o la despigmentación activa como se describe en la reivindicación 6.

[0015] Las composiciones de la invención pueden consistir esencialmente en el compuesto activo de aclaramiento de la piel o la despigmentación. Por "consistente esencialmente en", se pretende que las composiciones de la invención no incluyan ningún componente que afecte adversamente las propiedades deseadas impartidas a las composiciones por el compuesto activo de aligeramiento de la piel o de despigmentación.

[0016] Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "aplicación tópica" significa que se estratifica directamente o se extiende sobre la piel externa.

[0017] Tal como se usa aquí, el término "cosméticamente o dermatológicamente aceptable" significa adecuado para uso en contacto con piel sin toxicidad excesiva, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

[0018] Tal como se usa en este documento, el término "región hiperpigmentada" significa una región localizada de la piel que tiene alto contenido de melanina.

[0019] Tal como se utiliza aquí, el término "aligeramiento de piel" o "despigmentación de piel" significa la disminución de melanina en la piel, incluyendo aligeramiento general de tono de la piel y el aligeramiento de las regiones hiperpigmentadas, incluyendo manchas de la edad, melasma (cloasma),

pecas, post-hiperpigmentación inflamatoria o manchas pigmentadas inducidas por el sol, y similares.

[0020] Tal como se utiliza aquí, el término y "cantidad segura y eficaz de aligeramiento/despigmentación de la piel" significa una cantidad de compuesto o composición suficiente para inducir significativamente una modificación positiva en la afección a tratar (es decir, aclarar la piel o equilibrar el tono de la piel), pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves.

[0021] Tal como se utiliza aquí, el término "derivado" significa sal fisiológicamente aceptable, solvato o bioprecursor del mismo, y similares.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

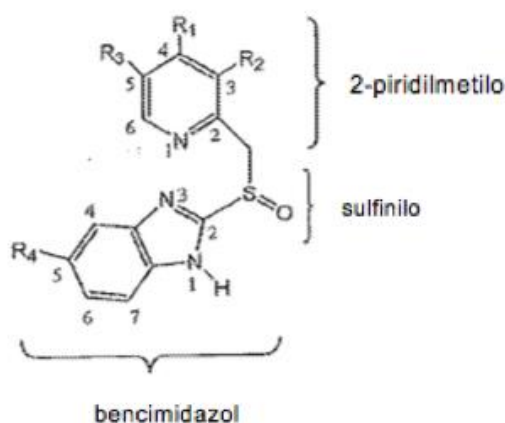
[0022] La figura es un gráfico que ilustra el efecto de aclaramiento de la piel de una composición de la invención en comparación con un control positivo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0023] Los inhibidores de la secreción de ácido gástrico se pueden clasificar en dos categorías generales basadas en su sitio de acción; inhibidores de trabajo en la membrana basolateral de la célula parietal gástrica, tales como antagonistas de los receptores de histamina H_2 o agentes anticolinérgicos, y los que trabajan en la membrana secretora, tales como inhibidores de -ATPasa K^+/H^+ de tipo I, también conocido como la bomba protón o bomba p de la célula parietal. Los inhibidores de la bomba p incluyen tipos reversibles e irreversibles. Recientemente, los benzimidazoles sustituidos, agentes pertenecientes a esta última clase, han recibido mucha atención.

[0024] Ciertos compuestos de bencimidazol sustituidos se conocen generalmente como inhibidores de ácido gástrico o la enfermedad de reflujo gastroesofageal (ERGE) y medicamentos para la úlcera. También se conocen como inhibidores de la bomba de protones o PPI. Los productos PPI actualmente en el mercado incluyen omeprazol, 5- ó 6-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetilpiridina-2-ilo]metilo]sulfinilo]-1H-benzimidazol; esomeprazol, S-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetilpiridina-2-ilo]metilsulfinilo]-3H-benzoimidazol; lansoprazol, 2-[[3-metilo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-2-ilo]metilsulfinilo]-1H-benzo(d)imidazol; pantoprazol, RS-6-(difluorometoxi)-2-[[[3,4-dimetoxipiridina-2-ilo]metilsulfinilo]-1H-benzo(d)imidazol; y 2 - [(4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridina-2-ilo]metilsulfinilo)-1H-benzo(d)imidazol. Los PPI son seguras y se han observado para ser más eficaces en la reducción de ácido del estómago que los bloqueadores H_2 de los receptores. Un PPI particularmente popular es el omeprazol, también conocido como Prilosec®. Otros PPI incluyen leminoprazol, 2-[(o-(isobutilmetilamino)bencilo)sulfinilo]benzimidazol; y timoprazol, 2-(piridina-2-ilmetilsulfinilo)-1H-benzimidazol.

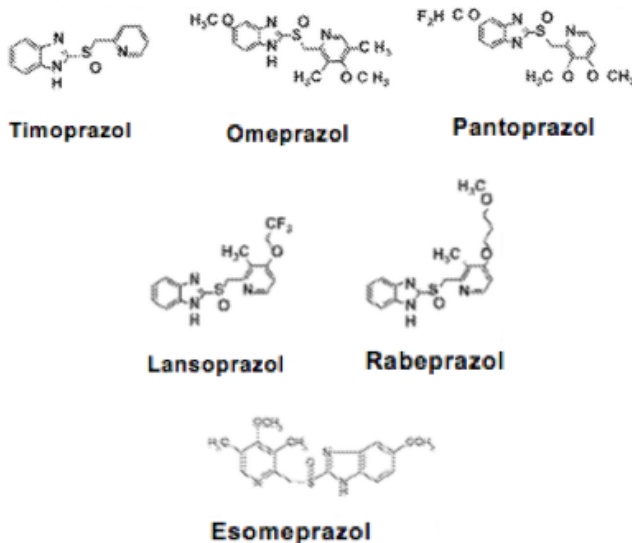
[0025] Todos estos compuestos PPI contienen un marco estructural básico y difieren sólo en la naturaleza de los sustituyentes colocados en los anillos de piridina y de bencimidazol como se muestra por la siguiente fórmula:



[0026] PPI comúnmente utilizados se muestran por las siguientes fórmulas:

Bencimidazoles

[0027]



[0028] Los PPI son compuestos que bloquean la ATPasa de potasio hidrógeno gástrico o H^+/K^+ -ATPasa, la enzima principal responsable de la acidificación de los contenidos del estómago. Esta ATPasa se encuentra en células parietales que son células epiteliales altamente especializadas en el revestimiento celular interno del estómago. Esta ATPasa mueve el ácido a través de la mucosa gástrica y de las células parietales gástricas (Chang, H., Saccomani G., Rabon, E., Schackmann R., Sachs, G.: Proton Transport by Gastric Membrane Vesicles, *Biochim et Biophysica Acta*, 464 2: 313-327, 1977, Sachs G. y Wallmark, B., The Gastric H^+/K^+ ATPase: The Site of Action of Omeprazole, *Scand. J. of Gastroenterol.*, 24: N° s166, 3-11, 1989). Las células parietales poseen un sistema de membrana secretora y la H^+/K^+ -ATPasa es el principal constituyente proteico de estas membranas. La ATPasa sufre un ciclo de fosforilación y desfosforilación acoplada al movimiento hacia fuera de H^+ (del citoplasma de la célula parietal) y al movimiento hacia adentro de K^+ (de la luz gástrica) de una manera electroneutral neta. La ATPasa funciona como una bomba de iones para transportar iones contra un gradiente de concentración utilizando energía derivada de la hidrólisis de ATP. Al igual que con todas las ATPasas de tipo p, se transfiere un grupo fosfato desde la adenosina trifosfato (ATP) a la H^+/K^+ -ATPasa durante el ciclo de transporte. La transferencia de fosfato potencia un cambio conformacional en la enzima que ayuda a impulsar el transporte de iones. Los PPI actúan bloqueando de forma irreversible la H^+/K^+ -ATPasa (Robinson, M. y Horne, J.: *Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors: What the Practicing Physician Needs to Know*, Drugs: 63: 2739-2754, 2003) inhibiendo la secreción de ácido en el estómago. Estos compuestos anti-secretores inhiben específicamente la ATPasa en la superficie secretora de la célula parietal gástrica, bloqueando el paso final de la producción de ácido.

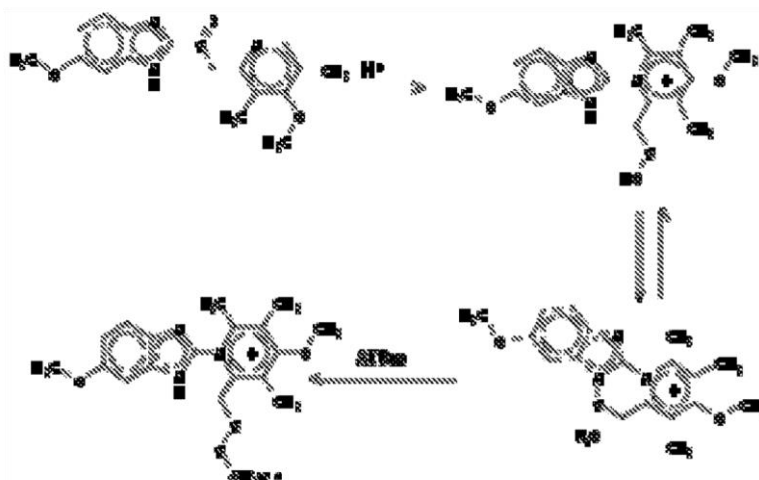
[0029] A diferencia de compuestos antagonistas H_2 que interactúan competitiva y reversiblemente con receptores H_2 , el PPI, en el ambiente ácido del estómago, forma un enlace de disulfuro covalente con la enzima ATPasa, lo que conduce a una inhibición irreversible de la bomba. Un átomo de azufre en el enlace disulfuro vendrá de un residuo de cisteína (CYS) en la ATPasa y el otro procederá del PPI. CYS813 se ha identificado como el residuo más crítico para la acción inhibidora de los PPI. Esta cisteína se localiza en el vestíbulo luminal de la ATPasa y es accesible desde el área extracitoplásmica de la proteína ATPasa. Algunos PPIs también reaccionarán con CYS822. Adicionales residuos en la enzima son también importantes para la celebración y la colocación de la PPI en su lugar. (Roche, VF: The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors, *Amer. J. Phar. Educ.*, 70(5) Article 101, 2006; Qaisi, A. M., Tutunji, J. F., Tutunji, L. F.: Acid Decomposition of Omeprazole in the Absence of Thiol: a Differential Pulse Polarographic Study at the Static Mercury Drop Electrode (SMDE), *J. Pharm. Sci.* 95(2):384-391, 2006). El PPI debe ser activado para unirse con la ATPasa; es decir, el PPI requiere un entorno ácido para someterse a la re-disposición a la forma activa. Como se muestra en el esquema siguiente, la vía de activación comienza con dos reacciones de protonación que se producen fácilmente inmediatamente fuera de la célula parietal altamente ácida. La forma sulfonamida (protonada) del PPI se une a grupos tiol dentro de la subunidad alfa de la ATPasa para formar disulfuros relativamente estables. (Besancon, M., Shin, JM, Mercier, F., Munson, K., Miller, M., Hersey, S., Sachs, G.: Membrane Topology and Omeprazole Labelling of the Gastric H^+/K^+ Adenosinetriphosphatase. *Biochem.* 32 (9): 2345-2355, 1993. Besancon, M., Simon, A., Sachs, G., Shin, JM: Sites of Reaction of the Gastric H^+/K^+ -ATPase with Extracytoplasmic Thiol Reagents *J. of Biol. Chem.* 272: 22438 - 446, 1997).

5

10

15

20



25

[0030] Los inhibidores de la bomba de tipo proton reversibles son los APAs (antagonistas de la bomba de ácido), también, pero con menos precisión, referidos como P-CAB (bloqueadores de ácido competitivos de potasio), ya que no todos los APA serán estrictamente competitivos por potasio. Las clases principales de estos inhibidores reversibles incluyen derivados de imidazopiridina, derivados de acilo quinolina y derivados de pirrolopiridazina.

30

[0031] Al ser el pH un factor importante en la melanogénesis, y los consumidores deseosos de un tono de piel equilibrado buscan siempre productos más eficaces y seguros, los presentes inventores investigaron si los inhibidores de H^+ , K^+ de tipo I, tales como, benzimidazoles sustituidos, incluyendo los 2-piridilmetilsulfinilo-benzimidazoles, tales como omeprazol, y compuestos estructuralmente relacionados, incluyendo esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol, y análogos o derivados de los mismos, por ejemplo sulfuro de omeprazol, sulfuro de pantoprazol, sulfuro de lansoprazol, sal sódica de pantoprazol, y similares, e imidazopiridinas, tales como SCH-28080 y compuestos estructuralmente relacionados, podrían ser de valor para el equilibrado del tono de la piel. Un compuesto ideal para este propósito debe ser fácilmente entregable en la piel, estables, tienen un índice terapéutico de $\text{CI}_{50} < \text{LD}_{50}$ en un factor de 1000, y demostrar los resultados de larga duración.

35

40

[0032] Los PPI se descubrieron inicialmente por los inventores para ser moduladores de la síntesis de melanina durante una inspección de alto rendimiento de indoles e imidazoles. Se incubaron células de melanoma B16F10 durante tres días con compuestos de ensayo a diversas concentraciones. Las células fueron fijadas, secadas y solubilizadas, y se determinó el contenido de melanina. Basándose en el contenido de melanina de las células, se observó que uno de los compuestos más potentes en la reducción de la melanina en las células era omeprazol. Se determinó entonces que el omeprazol inhibe la síntesis de melanina sin citotoxicidad en células de melanoma B16F10, melanocitos humanos normales y piel tridimensional (NHEK y melanocitos). Otros experimentos utilizando melanocitos de personas negras, asiáticas y caucásicas mostraron que el omeprazol en 12,5, 25 y 50 $\mu\text{g/ml}$ redujeron producción de melanina en aproximadamente 50%, 30% y 20%, respectivamente.

45

50

[0033] Además, los presentes inventores han observado que el omeprazol crea un ambiente más ácido en melanocitos. El protocolo para detectar cambios en el pH siguió a Cheli, Y. *et al.* Se sembraron células de melanoma B16F10 en placas de fondo de vidrio y se mantuvieron en medio DMEM con FBS al 10%. Los compuestos de ensayo, omeprazol o forskolina (que crea un ambiente más alcalino e induce la producción de melanina) se añadieron 18 horas después de la siembra y los cambios en el pH se evaluaron después de 4 o 24 horas. Las células se lavaron con medio de cultivo fresco y se incubaron durante 20 minutos en presencia de 30 μM DAMP ([3-(2,4-dinitroanilino) 3' amino-N-metildipropilamina], una base débil que se acumula en los compartimientos ácidos). Las células se fijaron en PFA al 3% durante 20 minutos a temperatura ambiente. Los platos de fondo de cristal se lavaron con PBS, se incubaron 10 minutos en $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{PBS}$ a temperatura ambiente y se permeabilizaron en PBS con 0,1% de Triton-100 durante dos minutos en hielo. Los platos se incubaron después con un anticuerpo anti-dinitrofenilo (DNP) de conejo, marcado con fitoescianato de fluoresceína, reflectante verde (1/50 PBS más BSA al 1%) durante una hora a 37°C. La intensidad de fluorescencia indicó la acumulación de DAMP. El aumento de la intensidad de la fluorescencia puede estar relacionado con el descenso del pH. (Cheli, Y., Luciani, F., Khaled, M., Beuret, L., Billie, K., Gounon, P., Ortonne, J.P., Bertolotto, C. y Ballotti, R. Alpha-MSH y agentes de elevación de AMP cíclico controlan el pH del melanosoma a través de un mecanismo independiente de PKA, J. Biol. Chem., 284: 18699 - 18706, 2009). Los datos se muestran en la Tabla I siguiente.

60

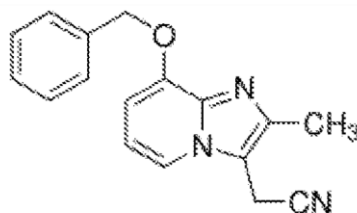
65

TABLA I
EFFECTO DE OMEPRAZOL SOBRE EL PH DE LOS MELANOCITOS

	Condiciones	Fluorescencia media por célula +D.E.
	<u>Incubación de 24 h</u>	
	Control	110,3 ± 8
10	Omeprazol 50 µM	139,3 ± 14,4
	Forskolina 20 µM	87 ± 15,1
	<u>Incubación de 4 h</u>	
15	Control	72,5 ± 31,3
	Omeprazol 50 µM	145,5 ± 14,5
	<u>Incubación de 4 h</u>	
20	Control	89 ± 23
	Omeprazol 25 µM	124,3 ± 2,5
	Omeprazol 50 µM	133,7 ± 13,3

[0034] La intensidad de fluorescencia se incrementó después de la exposición de las células durante 24 horas para omeprazol, lo que indica que se indujo un pH más ácido. Por otro lado, el tratamiento con forskolina disminuyó el etiquetado DAMP. Se ha demostrado previamente que la forskolina induce una alcalinización del medio melanosómico. Además, los datos muestran que la acidificación se produce con relativa rapidez, ya que la intensidad de la fluorescencia se aumenta significativamente después de sólo 4 horas. Las concentraciones de 25 µM y 50 µM de omeprazol son eficaces en la disminución del pH de las células de melanoma después de 4 horas de tratamiento. Este período de tiempo más corto se esperaría si el omeprazol actúa a través de la inhibición directa de una bomba de protones en lugar de a través de algún efecto indirecto que requiere, por ejemplo, la síntesis de proteínas de la enzima de la bomba.

[0035] Un descubrimiento inesperado adicional por los inventores fue que el compuesto SCH-28080 inhibió melanogénesis de una manera igualmente tan eficiente como omeprazol. SCH-28080, [2-metilo-8-(fenilmetoxi)imidazo (1,2a) piridina-3-acetonitrilo], que tiene la fórmula mostrada a continuación, es una amina hidrófoba en la clase de derivados de imidazopiridina, más específicamente piridilo sustituido[1,2-a]imidazoles, una clase que también incluye SCH-32651, [3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]pirazina HCl]. SCH-28080 es similar al omeprazol en el sentido de que es un inhibidor de la bomba de protones, pero es distinto del omeprazol y sus derivados en la estructura química, en particular porque carece completamente de un resto de azufre. Sus efectos sobre la -ATPasa gástrica H⁺, K⁺ también son completamente diferentes. SCH28080 es un inhibidor competitivo de sitio de unión K⁺ y por tanto su inhibición es reversible (Wallmark B., C. Briving, J. Fryklund, K. Munson, R. Jackson, J. Mendlein, E. Rabon, G. Sachs, la inhibición de -ATPasa gástrica H⁺, K⁺ y la secreción de ácido por SCH28080, un piridilo sustituido 1 (1,2 Δ) imidazol J. Biol Chem 262: 2077-2084, 1987; Beil, et al, W., Hatchbarth., I, Costura, KF: Mechanism of Gastric Antisecretory Effect of SCH 28080, Br. J. Pharmac. 88: 19-23, 1986), mientras que el omeprazol realiza un enlace covalente, irreversible. El sitio de destino también es diferente. SCH-28080 se dirige a la glutamina en la posición 822 de la bomba gástrica (Asano S., S. Matsuda, Y. Tega, K. Shimizu, S. Sakamoto, N. Takeguchi, Mutational Analysis of Putative SCH28080 Binding Sites of the Gastric H⁺,K⁺-ATPase, J. Biol. Chem. 272, 17668 - 17674, 1997) mientras que el omeprazol reacciona con cisteínas en otras posiciones en la proteína.

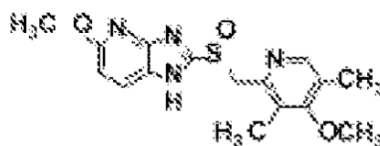


SCH-28080

[0036] Otros compuestos de la clase de derivados de imidazopiridina incluyen, pero no se limitan a, soraprazan [(7R, 8R, 9R)-2,3-dimetilo-8-hidroxi-7 (2-metoxietoxi)-9-fenilo-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo-[1,2-h] [1,7]-naftiridina], 8-(2-metoxicarbonilamino-6-benzulamino)- 2,3-dimetilimidazo [1,2-a]piridina-D, L-hemimalato, AR-H047108, (8-[(2-etilo-6-metilbencilo)amino] 2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida dapiprazole, 3-{2-[4-(2-metilfenil)piperazina-1-ilo]etilo}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,5-a]piridina, AZD0865, ((8-[2,6-dimetilbencilo)amino]-N-(2-hidroxietilo)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y tenatoprazole, 3-metoxi-8-[(4-metoxi-3,5-dimetilo-piridina-2-ilo)metilsulfinilo] - 2,7,9 - triazabicyclo [4.3.0] nona - 2,4,8,10 - tetraeno. Es de interés observar que el tenatoprazol, que se muestra a continuación, contiene un resto sulfinilo y, por lo tanto, también está estructuralmente relacionado con los bencimidazoles sustituidos, y su inhibición es resistente a la inversión.

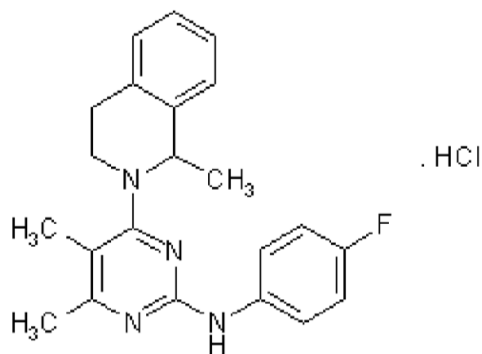
Imidazopiridina

[0037]



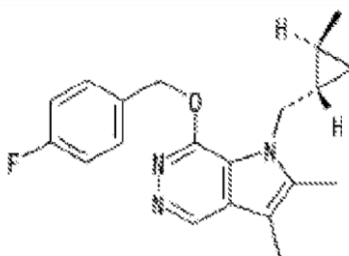
Tenatoprazol

[0038] Derivados de quinolina de acilo incluyen, pero no se limitan a compuestos de aripiprazol, 7-[4-[4-(2,3-diclorofenilo)piperazina-1-ilo]butoxi] -3,4-dihidro-1H-quinolina-2-ona y revaprazan, [5,6-dimetilo-2-(4-fluorofenilamino)- 4-(1-metilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo-pirimidina], mostrado abajo.



Revaprazan

[0039] Derivados de pirrolopiridacina incluyen, pero no se limitan a, CS-526, 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetilo-1-(((1S, 2S)-2-metilciclopropilo)metilo)-1H-pirrolo[2,3-d]piridazina, que se muestra a continuación.



CS-526

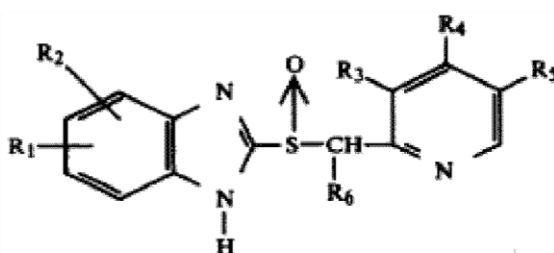
[0040] A pesar de estas diferencias, hay similitudes claras entre los inhibidores de bombas de protones reversibles e irreversibles que ponen de relieve la invención. En primer lugar, son bases débiles, lo que conduciría a su acumulación en sitios de acidez relativa. En segundo lugar, reaccionan con el lado ácido de la -ATPasa H⁺,K⁺, que en el caso de la bomba gástrica está en el lumen del estómago. En tercer lugar, que son inhibidores eficaces de sólo -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I, que son todos resistentes a ouabaína, y que son distintos de -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo III tal como ATP12A encontrado en la vejiga y el colon, que son sensibles a ouabaína, resistentes a SCH-28080 y que tienen un residuo de ácido aspártico en la posición correspondiente al residuo de glutamina en -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I.

[0041] Debido a que tanto omeprazol (y sus análogos y compuestos relacionados estructuralmente) como SCH-28080 inhiben melanogénesis a pesar de sus diferencias en la estructura y los mecanismos de acción, esto conduce a la novela generalización de que los inhibidores de -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I son también inhibidores de la melanogénesis.

[0042] La invención se describe a continuación en mayor detalle con referencia a sus realizaciones preferidas. Sin embargo, estas realizaciones se exponen para ilustrar la invención y no se deben interpretar como una limitación de la misma, definiéndose la invención por las reivindicaciones.

[0043] En un aspecto, la invención se refiere a una composición para aplicación tópica a la piel, que comprende de 0,00005% a 0,5% de al menos un compuesto o derivado del mismo que es un inhibidor de -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I.

[0044] La solicitud describe una composición para aplicación tópica a la piel, que comprende una cantidad eficaz de aligeramiento/depigmentación de piel de al menos un compuesto representado por la fórmula estructural:



(I)

donde:

R₁ y R₂ son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carbometoxi, carboetoxi, alcoxi y alcanilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con halógeno y halógeno;

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo; y

R₃, R₄ y R₅ son los mismos o diferentes y se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, propoxi, propoximetoxi, y similares, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con halógeno;

o un derivado o sal fisiológicamente aceptable, solvato o bioprecursor, o estereoisómero o enantiómero del mismo; formulado en un vehículo, excipiente o diluyente aplicable tópicamente, cosméticamente o dermatológicamente aceptable para el mismo.

5 [0045] Alquilo R_1 y R_2 de fórmula I son adecuadamente alquilo que tiene hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono. Por lo tanto, alquilo R puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, sea o no sustituido con halógeno.

10 [0046] Halógeno R_1 y R_2 son cloro, bromo, flúor, o yodo.

[0047] Alcoxi R_1 y R_2 son grupos adecuadamente alcoxi que tienen hasta 5 átomos de carbono, preferiblemente hasta 3 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, o isopropoxi, estén o no sustituidos con halógeno.

15 [0048] Alcanoilo R_1 y R_2 tienen preferiblemente hasta 4 átomos de carbono y son, por ejemplo formilo, acetilo, propionilo o, preferiblemente, acetilo, estén o no sustituidos por halógeno.

20 [0049] Un grupo preferido de compuestos de la fórmula general I son aquellos en los que R_1 y R_2 son los mismos o diferentes y se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alcoxi, ya sea o no sustituido con halógeno, R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y etilo, y R_3 , R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alcoxi, ya sea o no sustituido por halógeno.

25 [0050] Un segundo grupo preferido de compuestos de la fórmula general I son aquellos en los que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metilo sustituido por halógeno, metoxi, y metoxi sustituidos por halógeno, R_6 es hidrógeno, R_3 , R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetoxi, etoxietoxi, propoxipropoxi, metoxietoxi, etoximetoxi, metoxipropoxi, propoximetoxi, etoxipropoxi, propoxietoxi, sean o no sustituidos por halógeno.

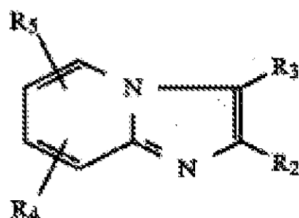
30 [0051] Los ejemplos no limitantes de compuestos preferidos son aquellos en los que R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno o metoxi, R_3 y R_5 son metilo y R_4 es metoxi; en que R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son hidrógeno, R_3 es metilo y R_4 es propoximetoxi; en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son todos hidrógeno; en la que R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son todos hidrógeno, R_3 es metilo y R_4 es etoxi sustituido por halógeno; y en la que R_1 y R_2 son hidrógeno o metoxi sustituidos por halógeno, R_6 es hidrógeno, R_3 es hidrógeno y R_4 y R_5 son metoxi.

35 [0052] Los más preferidos para su uso en las composiciones de la presente invención son omeprazol, sus derivados y análogos.

40 a la solicitud también describe una composición para aplicación tópica a la piel, que comprende una cantidad eficaz de aligeramiento/despigmentante de piel de al menos un compuesto representado por la fórmula estructural:

45

50



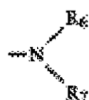
55

(II)

60

donde:

65 R_2 es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxi alquilo inferior;
 R_3 es alquilo inferior, $-CH_2CN$, alquilo inferior hidroxi, $-NO$, $-CH_2N=C$ o



5

(en que R_6 y R_7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior) o hidrógeno siempre que R_2 no es hidrógeno;

10

R_4 es Z-T-W en la que Z representa -O-, -NH- o un enlace sencillo; T representa un grupo de cadena lineal o ramificada de alquileo inferior; cuando Z es un enlace simple, T representa también un etenileno o un grupo propenileno en el que el carbono insaturado está en el enlace sencillo; cuando Z es -O-, T también representa un grupo alileno en el que el carbono saturado está en el oxígeno; y W representa hidrógeno, cuando T es alileno y Z es -O-, y Ar, en donde Ar se selecciona entre tienilo, piridinilo, furanilo, fenilo y fenilo sustituido en el que hay uno o más sustituyentes en el fenilo independientemente seleccionados de halógeno o menor alquilo; y

15

R_5 es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;

20

o un derivado o sal fisiológicamente aceptable, solvato o bioprecursor, o estereoisómero o enantiómero del mismo; formulado en un vehículo, excipiente o diluyente aplicable tópicamente, cosméticamente o dermatológicamente aceptable para el mismo.

[0053] Tal como se emplea en toda esta memoria, el término "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo y yodo, siendo preferidos cloro y flúor. El término "inferior" ya que modifica tales radicales como alquilo significa radicales de cadena lineal o ramificada que tiene hasta seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, t-butilo, isopropilo, neopentilo, dimetilbutilo y similares. Metilo es el alquilo inferior preferido.

25

[0054] "Piridinilo" significa los isómeros 2, 3 y 4 y su halógeno y análogos sustituidos con alquilo inferior; "tienilo" significa 2- y 3-isómeros y sus análogos sustituidos con alquilo halógeno e inferior; "furanilo" significa los 2 y 3-isómeros y análogos de halógeno y sustituidos con alquilo inferior;

30

[0055] Cuando "Ar" es fenilo, los sustituyentes pueden estar en las posiciones de meta, orto y/o para del fenilo. Los sustituyentes preferidos son halógeno.

35

[0056] Los sustituyentes R_5 pueden estar en una o más de las posiciones 5, 6, 7 u 8 del núcleo imidazo[1,2-a]piridina no sustituido por un sustituyente R_4 .

40

[0057] "Sales farmacéuticamente aceptables" significan sales en las que un hidrógeno ácido forma una sal de adición de ácido con una amina, por ejemplo, la sal de fosfato de piridina 3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo-[1,2-a]. Los ácidos adecuados para las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, acético, propiónico, maleico, ascórbico, cítrico y similares. Las sales se preparan por procedimientos bien conocidos en la técnica.

45

[0058] Un subgrupo preferido de compuestos de fórmula II son aquellos en los que R_2 representa metilo o etilo; R_3 representa -NH₂, -NHC₂H₅, -CH₂ CN, -CH₃, -CH₂OH o -CH₂N=C; R_4 representa -OCH₂Ar, -NHCH₂Ar, -CH=CH- (CH₂)_nAr o -CH₂CH₂(CH₂)_nAr en el que n es cero o uno y Ar es como se define anteriormente en esta memoria; y R_5 es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo.

50

[0059] Otro subgrupo preferido son aquellos compuestos en los que R_4 es en la posición 8 y R_5 , cuando es distinto de hidrógeno, está en la posición 7.

55

[0060] Un subgrupo aún más preferido son aquellos compuestos en los que R_4 es en la posición 8 y se selecciona de fenilmetoxi, feniletilo, 3-fenilo-1-propenilo, feniletlenilo, bencilamino, 3-tienilmetoxi y 3-tienilmetansmino; R_2 es metilo; R_3 es amino, cianometilo o metilo; y R_5 es hidrógeno o metilo en la posición 7.

[0061] Los ejemplos no limitantes de imidazo[1,2-a]piridina son:

60

1. 3-amino-2-metilo-8-(2-feniletíl) imidazo[1,2-a]piridina;
2. 2,3-dimetilo-8-[(2-fenilo) etenilo] imidazo[1,2-a]piridina;
3. 3-cianometilo-2-metilo-8-(3-fenilo-1-propenilo)imidazo[1,2-a]piridina;
4. 2,7-dimetilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
5. 3-etilamino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo [1,2-a]piridina;
6. 3-etilamino-2-metilo-8-(2-feniletilo)imidazo[1,2-a]piridina;
7. 3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
8. 3-amino-2-etilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
9. 3-amino-2,6-dimetilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;

65

10. 3-amino-2,7-dimetilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
11. 3-amino-8-(2-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
12. 3-amino-8-(4-clorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
13. 3-amino-2-metilo-8-[(3-tieniletilo)amino]imidazo[1,2-a]piridina;
14. 3-amino-2-metilo-8-(3-tienilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina;
15. 3-amino-2-metilo-8-(2-tienilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina;
16. 2-metilo-3-isocianometilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
17. 2-metilo-8-[3-tienilmetilamino]imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
18. 2-metilo-6-(2-feniletilo)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
19. 3-amino-2-metilo-6-(2-feniletilo)imidazo[1,2-a]piridina;
20. 3-amino-8-(4-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
21. 2-metilo-8-(2,4,6-trimetilfenilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina;
22. 8-(3,4-diclorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
23. 8-(2-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
24. 8-(4-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
25. 2-metilo-8-(2-feniletilo)imidazo[1,2-a]piridina;
26. 8-(4-clorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
27. 2-metilo-8-(2-tienilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
28. 2-metilo-8-(2-piridilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
29. 8-(3,4-diclorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
30. 8-(4-metoxifenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
31. 8-(4-t-butilfenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
32. 8-(4-clorofenilmetoxi)-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
33. 8-(3,4-diclorofenilmetoxi)-3-hidroximetilo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
34. 8-(4-clorofenilmetoxi)-3-hidroximetilo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
35. 8-fenilmetoxi-2-etilimidazo[1,2-a]piridina;
36. 8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
37. 8-fenilmetoxi-2-hidroximetilimidazo[1,2-a]piridina;
38. (2-feniletoxi)imidazo[1,2-a]piridina 3-hidroximetilo-2-metilo-8-;
39. 8-fenilmetoxi-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina;
40. 2-metilo-8-(2-feniletoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
41. 2-metilo-8-(1-feniletoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
42. 2-metilo-8-(2-feniletilo)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
43. (2-feniletilo)imidazo[1,2-a]piridina 3-hidroximetilo-2-metilo-8-;
44. 2-metilo-8-(3-fenilpropoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
45. 8-fenilmetoxi-2-isopropilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
46. 8-fenilmetoxi-2-etilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
47. 8-bencilamino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina;
48. 8-fenilmetoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
49. 8-fenilmetoxi-3-hidroximetilo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
50. 3-hidroximetilo-8-(2-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
51. 8-(4-t-butilbenciloxi)-3-hidroximetilo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
52. 8-(2-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
53. 8-(4-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
54. 2-metilo-8-(2,4,6-trimetilfenilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-2-acetonitrilo;
55. 8-bencilamino-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
56. 2-metilo-8-(3-tienilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
57. 2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
58. 8-aliloxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
59. 2-etilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
60. 2-etilo-3-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
61. 3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina y la sal de adición ácida de fosfato de los mismos;
62. 2-metilo-8-(3-fenilpropil)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
63. 2-metilo-6-bencilaminoimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
64. 2-metilo-6-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
65. 2-metilo-5-bencilaminoimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
66. 2-metilo-5-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
67. 2,3-dimetilo-5-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
68. 2-metilo-7-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
69. 3-(cianometilo)-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
70. 3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]pirazina.

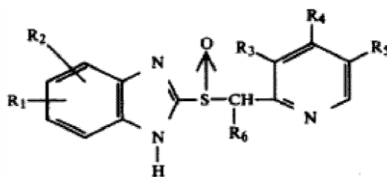
[0062] Los ejemplos preferidos incluyen 3-(cianometilo)-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina (SCH 28080) y 3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]pirazina (SCH 32651).

[0063] Es evidente que los compuestos de esta invención pueden ser nombrados de diferentes

maneras. Por lo tanto, "benciloxi" y "fenilmetoxi" son sinónimos al igual que "cianometilo" y "acetonitrilo". Por lo tanto, como se usa en el presente documento, los nombres son intercambiables.

5 **[0064]** En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para aclaración/despigmentación de la piel que comprende aplicar a la piel en necesidad del mismo una composición que comprende en el intervalo de 0,00005% a 0,5% de al menos un compuesto o derivado del mismo que es un inhibidor de -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I.

10 **[0065]** La solicitud también describe un método para aclaramiento/despigmentación de la piel que comprende aplicar a la piel en necesidad del mismo una composición que comprende una cantidad eficaz de piel de aligeramiento/despigmentante de al menos un compuesto o derivado del mismo representado por la fórmula estructural:



(I)

25 donde:

30 R₁ y R₂ son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carbometoxi, carboetoxi, alcoxi y alcanilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido halógeno, y halógeno;

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo; y

R₃, R₄ y R₅ son los mismos o diferentes y se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, propoxi, propoximetoxi, y similares, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con halógeno;

35 o un derivado o sal fisiológicamente aceptable, solvato o bioprecursor, o estereoisómero o enantiómero del mismo; formulado en un vehículo, excipiente o diluyente aplicable tópicamente, cosméticamente o dermatológicamente aceptable para el mismo.

40 **[0066]** Alquilo R₁ y R₂ de fórmula I son adecuadamente alquilo que tiene hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono. Por lo tanto, alquilo R puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, sea o no sustituido con halógeno.

[0067] Halógeno R₁ y R₂ son cloro, bromo, flúor, o yodo.

45 **[0068]** Alcoxi R₁ y R₂ son grupos adecuadamente alcoxi que tienen hasta 5 átomos de carbono, preferiblemente hasta 3 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, o isopropoxi, incluyendo grupos sustituidos con halógeno.

50 **[0069]** Alcanilo R₁ y R₂ tienen preferiblemente hasta 4 átomos de carbono y son, por ejemplo formilo, acetilo, propionilo o, preferiblemente acetilo, incluyendo grupos sustituidos con halógeno.

55 **[0070]** Un grupo preferido de compuestos de la fórmula general I para uso en este método son aquellos en los que R₁ y R₂ son los mismos o diferentes y se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alcoxi, ya sea o no sustituido con halógeno, R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y etilo, y R₃, R₄ y R₅ son los mismos o diferentes y son cada uno seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alcoxi, están o no sustituidos por halógeno.

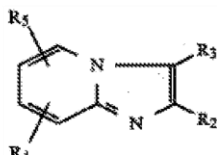
60 **[0071]** Un segundo grupo preferido de compuestos de la fórmula general I son aquellos en los que R₁ y R₂ son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metilo sustituido por halógeno, metoxi, y metoxi sustituidos por halógeno, R₆ es hidrógeno, R₃, R₄ y R₅ son los mismos o diferentes y se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetoxi, etoxietoxi, propoxipropoxi, metoxietoxi, etoximetoxi, metoxipropoxi, propoximetoxi, etoxipropoxi, propoxietoxi, están o no sustituidos por halógeno.

65 **[0072]** Los ejemplos no limitantes de compuestos preferidos son aquellos en los que R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno o metoxi, R₃ y R₅ son metilo y R₄ es metoxi; en que R₁, R₂, R₅ y R₆ son hidrógeno, R₃

es metilo y R₄ es propoximetoxi; en que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno; en que R₁, R₂, R₅ y R₆ son todos hidrógeno, R₃ es metilo y R₄ es etoxi sustituido por halógeno; y en que R₁ y R₂ son hidrógeno o metoxi sustituido por halógeno, R₆ es hidrógeno, R₃ es hidrógeno y R₄ y R₅ son metoxi.

5 **[0073]** Los más preferidos para su uso en los métodos de la presente invención son omeprazol, sus derivados y análogos.

10 **[0074]** La solicitud también describe un método para aclaramiento/despigmentación de la piel que comprende aplicar a la piel en necesidad del mismo una composición que comprende una cantidad eficaz de aligeramiento/despigmentante de la piel de al menos un compuesto o derivado del mismo representado por la fórmula estructural:

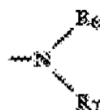


(II)

25 donde:

R₂ es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxi alquilo inferior;
R₃ es alquilo inferior, -CH₂ CN, alquilo inferior hidroxi, -NO, -CH₂N=C o

30



35

(en la que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior) o hidrógeno siempre que R₂ no es hidrógeno; R₄ es Z-T-W en la que Z representa -O-, -NH- o un enlace sencillo; T representa un grupo alquilenio inferior de cadena lineal o ramificada; cuando Z es un enlace simple, T representa también un etenileno o un grupo propenileno en el que el carbono insaturado está en el enlace sencillo; cuando Z es -O-, T también representa un grupo alileno en el que el carbono saturado está en el oxígeno; y W representa hidrógeno, cuando T es alileno y Z es -O-, y Ar, en donde Ar se selecciona entre tienilo, piridinilo, furanilo, fenilo y fenilo sustituido en el que hay uno o más sustituyentes en el fenilo independientemente seleccionados de halógeno o menor alquilo; y R₅ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; o un derivado o sal fisiológicamente aceptable, solvato o bioprecursor, o estereoisómero o enantiómero del mismo; formulado en un vehículo, excipiente o diluyente aplicable tópicamente, cosméticamente o dermatológicamente aceptable para el mismo.

50 **[0075]** Un subgrupo preferido de compuestos de Fórmula II para su uso en este método son aquellos en los que R₂ representa metilo o etilo; R₃ representa -NH₂, -NHC₂H₅, -CH₂ CN, -CH₃, -CH₂OH o -CH₂N=C; R₄ representa -OCH₂Ar, -NHCH₂Ar, -CH=CH- (CH₂)_nAr o -CH₂CH₂(CH₂)_nAr en el que n es cero o uno y Ar es como se define anteriormente en esta memoria; y R₅ es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo.

55

[0076] Un subgrupo preferido adicional de compuestos en los que R₄ está en la posición 8 y R₅, cuando es distinto de hidrógeno, está en la posición 7.

60 **[0077]** Un subgrupo aún más preferido son aquellos compuestos en los que R₄ es en la posición 8 y se selecciona de fenilmetoxi, feniletilo, 3-fenilo-1-propenilo, feniletlenilo, bencilamino, 3-tienilmetoxi y 3-tienilmetanamino; R₂ es metilo; R₃ es amino, cianometilo o metilo; y R₅ es hidrógeno o metilo en la posición 7.

65 **[0078]** Los ejemplos no limitantes de imidazo[1,2-a]piridina son:

1. 3-amino-2-metilo-8-(2-feniletilo)imidazo[1,2-a]piridina;
2. 2,3-dimetilo-8-[(2-fenilo)etenilo]imidazo[1,2-a]piridina;

3. 3-cianometilo-2-metilo-8-(3-fenilo-1-propenilo)imidazo[1,2-a]piridina;
4. 2,7-dimetilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
5. 3-etilamino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
6. 3-etilamino-2-metilo-8-(2-feniletilo)imidazo[1,2-a]piridina;
7. 3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
8. 3-amino-2-etilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
9. 3-amino-2,6-dimetilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
10. 3-amino-2,7-dimetilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
11. 3-amino-8-(2-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
12. 3-amino-8-(4-clorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
13. 3-amino-2-metilo-8-[(3-tieniletilo)amino]imidazo[1,2-a]piridina;
14. 3-amino-2-metilo-8-(3-tienilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina;
15. 3-amino-2-metilo-8-(2-tienilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina;
16. 2-metilo-3-isocianometilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
17. 2-metilo-8-[3-tienilmetilamino]imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
18. 2-metilo-6-(2-feniletilo)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
19. 3-amino-2-metilo-6-(2-feniletilo)imidazo[1,2-a]piridina;
20. 3-amino-8-(4-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
21. 2-metilo-8-(2,4,6-trimetilfenilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina;
22. 8-(3,4-diclorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
23. 8-(2-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
24. 8-(4-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
25. 2-metilo-8-(2-feniletilo)imidazo[1,2-a]piridina;
26. 8-(4-clorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
27. 2-metilo-8-(2-tienilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
28. 2-metilo-8-(2-piridilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
29. 8-(3,4-diclorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
30. 8-(4-metoxifenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
31. 8-(4-t-butilfenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
32. 8-(4-clorofenilmetoxi)-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
33. 8-(3,4-diclorofenilmetoxi)-3-hidroximetilo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
34. 8-(4-clorofenilmetoxi)-3-hidroximetilo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
35. 8-fenilmetoxi-2-etilimidazo[1,2-a]piridina;
36. 8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
37. 8-fenilmetoxi-2-hidroximetilimidazo[1,2-a]piridina;
38. (2-feniletoxi)imidazo[1,2-a]piridina 3-hidroximetilo-2-metilo-8-;
39. 8-fenilmetoxi-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina;
40. 2-metilo-8-(2-feniletoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
41. 2-metilo-8-(1-feniletoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
42. 2-metilo-8-(2-feniletilo)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
43. 3-hidroximetilo-2-metilo-8-(2-feniletilo)imidazo[1,2-a]piridina;
44. 2-metilo-8-(3-fenilpropoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
45. 8-fenilmetoxi-2-isopropilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
46. 8-fenilmetoxi-2-etilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
47. 8-bencilamino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina;
48. 8-fenilmetoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
49. 8-fenilmetoxi-3-hidroximetilo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
50. 3-hidroximetilo-8-(2-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
51. 8-(4-t-butilbenciloxi)-3-hidroximetilo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina;
52. 8-(2-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
53. 8-(4-fluorofenilmetoxi)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
54. 2-metilo-8-(2,4,6-trimetilfenilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-2-acetonitrilo;
55. 8-bencilamino-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
56. 2-metilo-8-(3-tienilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
57. 2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
58. 8-aliloxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
59. 2-etilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
60. 2-etilo-3-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
61. 3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina y la sal de adición ácida de fosfato de los mismos;
62. 2-metilo-8-(3-fenilpropil)imidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
63. 2-metilo-6-bencilaminoimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
64. 2-metilo-6-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
65. 2-metilo-5-bencilaminoimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
66. 2-metilo-5-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;
67. 2,3-dimetilo-5-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina;
68. 2-metilo-7-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]piridina-3-acetonitrilo;

69. 3-(cianometilo)-2-metilo-8-fenilmetoxi-imidazo[1,2-a]piridina;
70. 3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]pirazina.

5 **[0079]** Los ejemplos preferidos de compuestos útiles en este método incluyen 3-(cianometilo)imidazo-2-metilo-8-fenilmetoxi-[1,2-a]piridina (SCH 28080) y 3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]pirazina (SCH 32651).

10 **[0080]** La solicitud describe además un método de examen de compuestos para la eficacia en la modulación de la síntesis de melanina. En una realización de este aspecto de la aplicación, los compuestos se examinan para la eficacia en la disminución de la cantidad de melanina en las células, comprendiendo el método (a) seleccionar un compuesto a ensayar; (b) incubar melanocitos o células de melanoma con el compuesto de ensayo a diversas concentraciones y con un compuesto de control positivo; y (c) determinar el contenido de melanina. En una realización adicional de este aspecto de la aplicación, los compuestos se examinan para la eficacia en la disminución del pH de las células, comprendiendo el método (a) seleccionar un compuesto a ensayar; (b) incubar melanocitos o células de melanoma con el compuesto de ensayo a diversas concentraciones y con un compuesto de control positivo; (c) incubar los melanocitos o células de melanoma con una base débil, tal como 30 μ M DAMP; (d) incubación de las células con un anticuerpo marcado a la base débil, tal como un anticuerpo fluorescente de conejo marcado con FITC anti-DNP; y (e) evaluar el cambio en el pH, tal como mediante la observación de la cantidad de fluorescencia producida.

20 **[0081]** Los inhibidores de -ATPasas H^+ , K^+ de tipo I se pueden usar en un producto farmacéutico o un producto cosmético o dermatológico. Composiciones para la piel de la invención comprenden de aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 0,5% del compuesto activo en peso de la composición total, más preferiblemente de aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 0,05%, más preferiblemente aún de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,01%, tal como acerca de 0,0035%.

30 **[0082]** Las composiciones cosméticas o dermatológicas de las presentes invenciones se pueden encontrar en una variedad de formas, tales como composiciones anhidras, soluciones de base acuosa, sueros, geles, cremas, lociones, espumas, barras, sprays, ungüentos, esencias, pastas, microcápsulas, o composiciones cosméticas de color, como fundamento, colorete, sombra de ojos, y similares. Pueden contener muchos otros ingredientes adicionales cosméticamente y/o dermatológicamente aceptables, tales como agentes para aclaramiento de piel o inhibidores de la tirosinasa adicionales, antioxidantes, agentes anti-inflamatorios, productos botánicos, humectantes, filtros solares, conservantes, colorantes, perfumes, y similares. En el caso donde la composición está en la forma anhidra de compuesto inhibidor de -ATPasa H^+ , K^+ de tipo I o derivado del mismo puede ser solubilizado o dispersado en la fase de aceite de la emulsión; o si el compuesto inhibidor -ATPasa H^+ , K^+ de tipo I o derivado del mismo es soluble en agua, puede estar solvatado en disolventes polares, típicamente ingredientes contemplados como humectantes tales como glicerina o glicoles de alquileno antes de la formación de una emulsión anhidra. Si la composición está en la forma de emulsión, compuesto inhibidor de ATPasa H^+ , K^+ de Tipo I o derivado del mismo se puede encontrar en la fase acuosa o la fase oleosa de la emulsión en función del tipo de derivado. Por ejemplo, ciertos derivados hidrófilos que son solubles en agua generalmente se solubilizan en la fase acuosa de la emulsión. Ciertos otros derivados que son de naturaleza lipófila es más probable que se encuentran en la fase oleosa de la emulsión.

45 **[0083]** Sueros o geles adecuados comprenderán generalmente de aproximadamente 1-99% de agua, y opcionalmente de aproximadamente 0,001 a 30% de un agente espesante de la fase acuosa. Los demás componentes mencionados en este documento pueden estar presentes en los intervalos de porcentaje establecidos.

50 **[0084]** Cremas para la piel o lociones típicas comprenden sobre 5-98 % de agua, 1-85% de aceite, y de aproximadamente 0,1 a 20% de uno o más tensioactivos. Preferentemente, los tensioactivos son no iónicos y pueden estar en forma de siliconas o tensioactivos no iónicos orgánicos.

55 **[0085]** Las composiciones cosméticas de color típico tales como fundaciones, colorete, sombra de ojos, y similares, contendrán preferiblemente a partir de agua sobre 5-98%, aceite de 1-85%, y de aproximadamente 0,1 a 20% de uno o más tensioactivos además a de aproximadamente 0,1 a 65% de partículas que son pigmentos o una combinación de pigmentos y polvos.

60 **[0086]** En el caso en que las composiciones están en la forma de soluciones acuosas, dispersiones o emulsiones, además de agua la fase acuosa puede contener uno o más agentes estructurantes de fase acuosa, es decir, un agente que aumenta la viscosidad o se espesa, la fase acuosa de la composición. Esto es particularmente deseable cuando la composición está en la forma de un suero o gel. El agente estructurante de fase acuosa debe ser compatible con compuesto de -ATPasa H^+ , K^+ de tipo I o derivado del mismo, particularmente si compuesto de -ATPasa H^+ , K^+ de tipo I particular o derivado del mismo es soluble en agua, y también compatible con los otros ingredientes de la formulación. Los

intervalos adecuados de agente estructurante de fase acuosa, si está presente, son de aproximadamente 0,01 a 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 20%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 15% en peso de la composición total. Ejemplos de tales agentes incluyen varios agentes a base de acrilato espesantes, gomas naturales o sintéticas, polisacáridos y similares, incluyendo pero no limitado a los enunciados a continuación. Cuando el compuesto de -ATPasa H⁺, K⁺ de tipo I o derivado del mismo se encuentra en forma soluble en agua, el agente espesante de la fase acuosa también contribuye a la estabilización de este ingrediente en la composición y la mejora de penetración en el estrato córneo. Tales agentes estructurantes pueden incluir los siguientes:

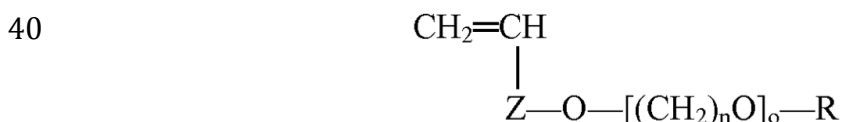
10 A. Polisacáridos

15 **[0087]** Los polisacáridos pueden ser agentes espesantes de fase acuosas adecuados. Ejemplos de tales polisacáridos incluyen materiales tales como agar, agarosa, alicálgines polisacáridos, algina, ácido alginico, goma de acacia, amilopectina, quitina, dextrano, goma de casia, goma de celulosa, gelatina, goma de gellan, ácido hialurónico, hidroxietilcelulosa, celulosa de metilo, celulosa de etilo, pectina, goma de esclerocio, goma de xantano, pectina, trehalosa, gelatina, y así sucesivamente.

B. Polímeros de acrilato

20 **[0088]** También son adecuados diferentes tipos de espesantes poliméricos sintéticos. Un tipo incluye espesantes poliméricos acrílicos compuestos por monómeros A y B en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en ácido acrílico, ácido metacrílico, y mezclas de los mismos; y B se selecciona del grupo que consiste de un C₁₋₂₂ acrilato de alquilo, un C₁₋₂₂ metacrilato de alquilo, y mezclas de los mismos son adecuados. En una realización el monómero A comprende uno o más de ácido acrílico o
25 ácido metacrílico, y el monómero B se selecciona del grupo que consiste de un C₁₋₁₀, lo más preferiblemente C₁₋₄ alquilo acrilato, un C₁₋₁₀, la mayoría preferiblemente C₁₋₄ metacrilato de alquilo, y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el monómero B es uno o más de metilo o acrilato de etilo o metacrilato. El copolímero acrílico puede ser suministrado en una solución acuosa que tiene un contenido de sólidos que varía de aproximadamente 10-60%, preferiblemente 20-50%, más
30 preferiblemente 25-45% en peso del polímero, con el resto de agua. La composición del copolímero acrílico puede contener de aproximadamente 0. 1-99 partes del monómero A, y alrededor de 0. 1-99 partes del monómero B. Soluciones de polímero acrílico incluyen los vendidos por la sociedad Seppic, Inc., bajo el nombre comercial Capigel.

35 **[0089]** También son adecuados los espesantes poliméricos acrílicos que son copolímero de monómeros A, B, y C en que A y B son como se definen anteriormente, y C tiene la fórmula general:



45 en la que Z es -(CH₂)_m; en donde m es 1-10, n es 2-3, o es 2-200, y R es un C 10-30 alquilo lineal o de cadena ramificada. Ejemplos del agente de engrosamiento secundario anteriormente, son copolímeros en los que A y B se definen como anteriormente, y C es CO, y en donde n, o, y R son como se ha definido anteriormente. Ejemplos de tales agentes espesantes secundarios incluyen
50 acrilatos/estearatos-20 copolímero de metacrilato, que se vende por Rohm & Haas bajo el nombre comercial Acrysol ICS-1.

55 **[0090]** También son adecuados los polímeros anfífilos aniónicos a base de acrilato que contienen al menos una unidad hidrófila y al menos una unidad éter de alilo de cadena grasa. Los preferidos son aquellos en los que la unidad hidrófila contiene un monómero aniónico etilénicamente insaturado, más específicamente un ácido carboxílico de vinilo tales como ácido acrílico, ácido metacrílico o mezclas de los mismos, y donde la unidad éter de alilo de cadena grasa corresponde al monómero de la fórmula:



65 en donde R' significa H o CH₃, B designa el radical etilenoxi, n es cero o un número entero que varía de 1 a 100, R designa un radical hidrocarburo seleccionado entre alquilo, arilalquilo, arilo, alquilarilo y cicloalquilo que contienen de 8 a 30 átomos de carbono, preferiblemente de 10 a 24, e incluso más particularmente de 12 a 18 átomos de carbono. Más preferido en este caso es donde R' indica H, n es igual a 10 y R designa un estearílico (C18) radical. Polímeros anfífilos aniónicos de este tipo se describen y se preparan en la patente de los Estados Unidos N^{os} 4.677.152 y 4.702.844, ambas de las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Entre estos polímeros anfífilos aniónicos,

polímeros formados de 20 a 60% en peso de ácido acrílico y/o ácido metacrílico, de 5 a 60% en peso metacrilatos de alquilo inferiores, de 2 a 50% en peso de éter de alilo de cadena grasa como se mencionó anteriormente, y de 0 a 1% en peso de un agente reticulante que es un monómero insaturado polietilénico copolimerizable bien conocido, por ejemplo ftalato de dialilo, alilo(met)acrilato, divinilbenceno, (poli)etilenglicol dimetacrilato y metilenbisacrilamida. Ejemplos comerciales de tales polímeros son terpolímeros reticulados de ácido metacrílico, de acrilato de etilo, de polietilenglicol (que tiene 10 unidades de OE) éter de alcohol estearílico o estearato-10, en particular los vendidos por la empresa Allied Colloids bajo los nombres *SALCARE SC80* y *SALCARE SC90*, que son emulsiones acuosas que contienen 30% de un terpolímero entrecruzado de ácido metacrílico, de acrilato de etilo y de éter de alilo estearato-10 (40/50/10).

[0091] También son adecuados los copolímeros de acrilato tales como poliácrlato-3, que es un copolímero de ácido metacrílico, metilmetacrilato, isocianato de isopropilo metilestireno, y monómeros de behenato PEG-40; Poliácrlato-10 que es un copolímero de acrilato dimetiltaurato de sodio, acrilato de sodio, monómeros de acrilamida y pirrolidona de vinilo; o poliácrlato-11, que es un copolímero de taurato de acrilato dimetiltaurato de sodio, acrilato de sodio, acrilato de hidroxietilo, acrilato de laurilo, acrilato de butilo, y monómeros de acrilamida.

[0092] También son adecuados los polímeros a base de acrilato reticulado, donde uno o más de los grupos acrílicos pueden tener alquilo de cadena larga sustituida (por ejemplo, 6-40, 10-30, y similares) grupos, por ejemplo acrilatos/C 10-30 alquilo polímero reticulado de acrilato, que es un copolímero de acrilato de alquilo C10-30 y uno o más monómeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, o uno de sus ésteres sencillos reticulados con el éter alílico de sacarosa o éter alílico de pentaeritritol. Tales polímeros se venden comúnmente bajo los nombres comerciales Carbopol o Pemulen y tienen el nombre carbómero CTFA.

[0093] Un tipo particularmente adecuado de agente espesante de la fase acuosa son espesantes poliméricos a base acrilato vendidos por Clariant bajo la marca Aristoflex como Aristoflex AVC, que es copolímero de acrilato dimetiltaurato de amonio/VP; Aristoflex AVL que es el mismo polímero que se encuentra en AVC dispersado en una mezcla que contiene triglicérido caprílico/cáprico, triaureth-4, y poliglicerilo-2 sesquiesoestearato; o Aristoflex HMB que es polímero reticulado de metacrilato de acrilato dimetiltaurato/beheneth-25 de amonio, y similares.

C. Alto peso molecular PEG o poliglicerinas

[0094] También son adecuados como los agentes espesantes de la fase acuosa son diversos polietilenglicoles derivados (PEG) en el que el grado de polimerización de 1.000 a 200.000. Tales ingredientes se indican mediante la designación "PEG", seguido por el grado de polimerización en miles, tales como PEG-45M, lo que significa PEG que tiene 45.000 unidades repetitivas de óxido de etileno. Ejemplos de derivados de PEG adecuados incluyen PEG 2M, 5M, 7M, 9M, 14M, 20M, 23M, 25M, 45M, 65M, 90M, 115M, 160M, 180M, y similares.

[0095] También adecuadas son poliglicerinas que están repitiendo restos de glicerina, donde el número de restos de repetición varía de 15 a 200, preferiblemente de alrededor de 20-100. Ejemplos de poliglicerinas adecuadas incluyen los que tienen los nombres CTFA poliglicerina-20, poliglicerina-40, y similares.

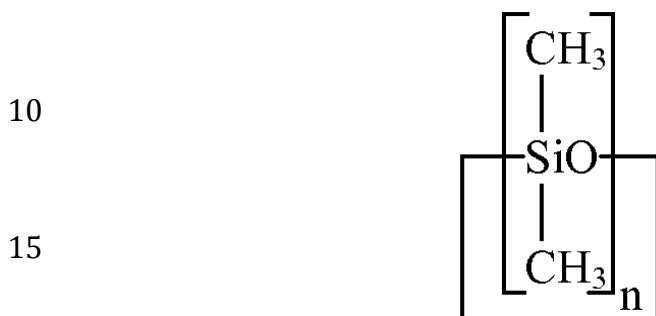
[0096] En el caso de las composiciones de la invención están en forma anhidra o emulsión, la composición comprenderá una fase de aceite. Ingredientes oleosos son deseables para la hidratación de la piel y las propiedades de protección. Los aceites adecuados incluyen siliconas, ésteres, aceites vegetales, aceites sintéticos, incluyendo pero no limitado a los establecidos en el presente documento. Los aceites pueden ser volátiles o no volátiles, y están preferiblemente en la forma de un líquido fluido a temperatura ambiente. El término "volátil" significa que el aceite tiene una presión de vapor medible o una presión de vapor de al menos aproximadamente 2 mm. de mercurio a 20°C. El término "no volátil" significa que el aceite tiene una presión de vapor de menos de aproximadamente 2 mm. de mercurio a 20°C. Los aceites adecuados pueden incluir los siguientes:

A. Aceites volátiles

[0097] Los aceites volátiles adecuados generalmente tienen una viscosidad que varía de aproximadamente 0,5 a 5 centistokes a 25°C y se incluyen siliconas lineales, siliconas cíclicas, hidrocarburos parafínicos, o mezclas de los mismos. Los aceites volátiles pueden ser utilizados para promover más el secado rápido de la composición de cuidado de la piel después de que se aplica a la piel. Los aceites volátiles son más deseables cuando los productos de cuidado de la piel que contiene el compuesto inhibidor de -ATPasa H⁺, K⁺ de tipo I o derivado del mismo se formulan para los consumidores que tienen pieles mixtas o grasas. El término "combinación" con respecto al tipo de piel significa la piel que es aceitosa en algunos lugares en la cara (como la zona T) y normal en otros.

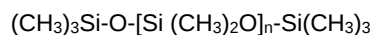
1. Siliconas volátiles

5 **[0098]** siliconas cíclicas son un tipo de silicona volátil que puede ser utilizado en la composición. Tales siliconas tienen la fórmula general:



20 donde n = 3-6, preferiblemente 4, 5, o 6.

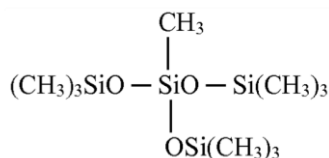
[0099] También adecuadas son siliconas volátiles lineales, por ejemplo, las que tienen la fórmula general:



donde n = 0, 1, 2, 3, 4, o 5, preferentemente 0, 1, 2, 3, o 4.

30 **[0100]** Siliconas volátiles cíclicas y lineales están disponibles de diversas fuentes comerciales incluyendo Dow Corning Corporation y General Electric. Las siliconas volátiles lineales Dow Corning se venden bajo los nombres comerciales Dow Corning 244, 245, 344, y 200 de fluidos. Estos fluidos incluyen hexametildisiloxano (viscosidad de 0,65 centistokes (abreviado cst)), octametiltrisiloxano (1,0 cst), decametiltetrasiloxano (1,5 cst), dodecametilpentasiloxano (2 cst) y mezclas de los mismos, con todas las medidas de viscosidad a 25°C.

35 **[0101]** Siliconas volátiles ramificadas adecuadas incluyen trimeticonas de alquilo tales como trimeticona de metilo, una silicona volátil ramificada que tiene la fórmula general:



45 **[0102]** Trimeticona de metilo puede adquirirse de Shin-Etsu Silicones bajo el nombre comercial TMF-1,5, que tiene una viscosidad de 1,5 centistokes a 25°C.

2. Hidrocarburos parafínicos volátiles

50 **[0103]** También adecuados como aceites volátiles son diversos hidrocarburos parafínicos de cadena lineal o ramificada que tienen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 átomos de carbono, más preferiblemente 8 a 16 átomos de carbono. Los hidrocarburos adecuados incluyen pentano, hexano, heptano, decano, dodecano, tetradecano, tridecano, y isoparafinas C₈₋₂₀ como se describe en la patente de los Estados Unidos. N^{os} 3.439.088 y 3.818.105, ambas de las cuales se incorporan aquí como referencia.

60 **[0104]** Hidrocarburos parafínicos volátiles preferidos tienen un peso molecular de 70-225, preferiblemente 160 a 190 y un intervalo de punto de ebullición del 30 al 320, preferiblemente de 60 a 260°C, y una viscosidad de menos de aproximadamente 10 cst. a 25°C. Tales hidrocarburos parafínicos son disponibles de EXXON bajo la marca comercial ISOPARS, y desde Permethyl Corporation. Isoparafinas C₁₂ adecuadas son fabricadas por Permethyl Corporation bajo el nombre comercial Permethyl 99A. Varias isoparafinas C₁₆ disponibles en el comercio, tales como isohexadecano (que tiene el nombre comercial Permethyl R), son también adecuadas.

B. Aceites no volátiles

[0105] Una variedad de aceites no volátiles son también adecuados para su uso en las composiciones de la invención. Los aceites no volátiles tienen generalmente una viscosidad de más de aproximadamente 5 a 10 centistokes a 25°C, y pueden variar en viscosidad hasta aproximadamente 1.000.000 centipoises a 25°C. Ejemplos de aceites no volátiles incluyen, pero no se limitan a:

1. Ésteres

[0106] Los ésteres adecuados son mono-, di-, y triésteres. La composición puede comprender uno o más ésteres seleccionados del grupo, o mezclas de los mismos.

(a) Monoésteres

[0107] Los monoésteres se definen como los ésteres formados por la reacción de un ácido monocarboxílico que tiene la fórmula R-COOH, en donde R es una cadena lineal o alquilo saturado o insaturado que tiene de 2 a 45 átomos de carbono, o fenilo ramificado; y un alcohol que tiene la fórmula R-OH en la que R es una cadena lineal o ramificada, alquilo saturado o insaturado que tiene 2-30 átomos de carbono, o fenilo. Tanto el alcohol como el ácido pueden estar sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Cualquiera de los dos o ambos del ácido o alcohol puede ser un ácido "graso" o alcohol, y puede tener de aproximadamente 6 a 30 átomos de carbono, más preferiblemente 12, 14, 16, átomos de 18, o 22 de carbono en cadena lineal o ramificada, forma saturada o insaturada. Ejemplos de aceites de monoéster que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen laurato de hexilo, el isoestearato de butilo, hexadecilo isoestearato, palmitato de cetilo, neopentanoato de isoestearilo, heptanoato de estearilo, isoestearilo isononilo, estearilo lactato, octanoato de estearilo, estearato de estearilo, el isononanoato de isononilo, etc.

(b). Diésteres

[0108] Diésteres adecuados son el producto de reacción de un ácido dicarboxílico y un alcohol alifático o aromático o un alcohol alifático o aromático que tiene al menos dos grupos hidroxilo sustituidos y un ácido monocarboxílico. El ácido dicarboxílico puede contener de 2 a 30 átomos de carbono, y puede ser en forma de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada. El ácido dicarboxílico puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo. El alcohol alifático o aromático puede contener también de 2 a 30 átomos de carbono, y puede ser en forma de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada. Preferiblemente, uno o más del ácido o alcohol es un ácido graso o alcohol, es decir, contiene 12-22 átomos de carbono. El ácido dicarboxílico puede ser también un ácido alfa hidroxilo. El éster puede estar en la forma de dímero o trímero. Ejemplos de aceites de diésteres que pueden usarse en las composiciones de la invención incluyen diisotearilo malato, neopentilglicol dioctanoato, sebacato de dibutilo, dicetearilo dímero dilinoleato, dicetilo, adipato de diisocetilo, adipato de diisononilo, diisoestearilo dilinoleato dímero, diisoestearilo fumarato, malato de diisoestearilo, malato de dioctilo, y así sucesivamente.

(c). Triésteres

[0109] Triésteres adecuados comprenden el producto de reacción de un ácido tricarboxílico y un alcohol alifático o aromático o, alternativamente, el producto de reacción de un alcohol alifático o aromático que tiene tres o más grupos hidroxilo sustituidos con un ácido monocarboxílico. Al igual que con los mono- y diésteres mencionados anteriormente, el ácido y alcohol contienen de 2 a 30 átomos de carbono, y pueden ser saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificada, y pueden estar sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Preferiblemente, uno o más del ácido o alcohol es un ácido graso o alcohol que contiene 12 a 22 átomos de carbono. Los ejemplos de triésteres incluyen ésteres de araquidónico, ácidos cítricos, o behénicos, tales como triaraquidina, citrato de tributilo, citrato de triisoestearilo, tri C₁₂₋₁₃ citrato de alquilo, tricaprillina, citrato tricaprillilo, behenato de tridecilo, citrato de trioctildodecilo, behenato de tridecilo; o cocoato tridecilo, isononanoato de tridecilo, y así sucesivamente.

[0110] Los ésteres adecuados para su uso en la composición se describen adicionalmente en el C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Undécima Edición, 2006, bajo la clasificación de "ésteres", el texto de las cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

2. Aceites de hidrocarburos

[0111] Puede ser deseable incorporar uno o más aceites de hidrocarburos no volátiles en la composición. Aceites de hidrocarburos no volátiles adecuados incluyen hidrocarburos y olefinas parafínicas, preferiblemente los que tienen más de aproximadamente 20 átomos de carbono. Ejemplos de tales aceites de hidrocarburos incluyen C₂₄₋₂₈ olefinas, C₃₀₋₄₅ olefinas, C₂₀₋₄₀ isoparafinas, el poliisobuteno hidrogenado, poliisobuteno, polideceno, polideceno hidrogenado, aceite mineral, pentahidroescualeno, escualeno, escualano, y sus mezclas. En una realización preferida tales

hidrocarburos tienen un peso molecular que varía de aproximadamente 300 a 1000 Daltons.

3. Ésteres de glicerilo de ácidos grasos

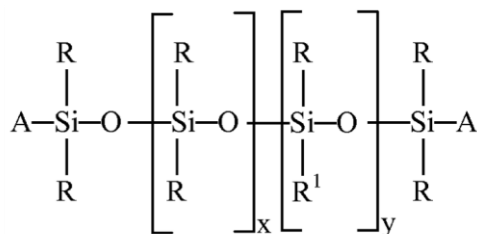
[0112] Ésteres de glicerilo sintéticos o de origen natural de ácidos grasos, o triglicéridos, son también adecuados para uso en las composiciones. Ambas fuentes vegetales y animales se pueden utilizar. Ejemplos de tales aceites incluyen aceite de ricino, aceite de lanolina, C_{10-18} triglicéridos, caprílicos/cápricos/triglicéridos, aceite de almendras dulces, aceite de hueso de albaricoque, aceite de sésamo, aceite de camelina sativa, aceite de semilla de tamanu, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de tinta, aceite de oliva, aceite de palma, manteca de illipe, aceite de colza, aceite de soja, aceite de semilla de uva, aceite de semilla de girasol, aceite de nuez, y similares.

[0113] También adecuados son ésteres de glicerilo sintéticos o semisintéticos, tales como mono-, di-, y triglicéridos de graso ácido, que son grasas naturales o aceites que han sido modificados, por ejemplo, mono-, di- o triésteres de polioles tales como glicerina. En un ejemplo, un ácido graso carboxílico (C_{12-22}) se hace reaccionar con uno o más grupos repetitivos de glicerilo. Estearato de glicerilo, diiosostearato diglicerilo, poliglicerilo-3, isoestearato de poliglicerilo-4 isoestearato, poliglicerilo-6 ricinoleato, dioleato de glicerilo, diisostearato de glicerilo, tetraisoestearato de glicerilo, trioctanoato de glicerilo, diestearato de diglicerina, linoleato de glicerilo, miristato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, aceites de ricino PEG, oleatos de glicerilo PEG, estearatos de glicerilo PEG, tallowates de glicerilo PEG, y así sucesivamente.

4. Siliconas no volátiles

[0114] Los aceites de silicona no volátiles, tanto soluble en agua y insoluble en agua, también son adecuados para uso en la composición. Tales siliconas tienen preferentemente una viscosidad que varía de aproximadamente mayor que 5 a 800.000 cst, preferiblemente 20 a 200.000 cst a 25°C. Siliconas insolubles en agua adecuados incluyen siliconas funcionales de amina tales como amodimeticona.

[0115] Por ejemplo, tales siliconas no volátiles pueden tener la siguiente fórmula general:



en donde R y R' son cada uno independientemente C_{1-30} de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada, fenilo o arilo, trialquilsiloxi, y x e y son cada uno independientemente 1-1,000,000; con la condición de que hay al menos uno de x o y, y A es unidad de tapa de extremo siloxi de alquilo. El preferido es donde A es una unidad de tapa de extremo de metilsiloxi; en particular trimetilsiloxi, y R y R' son cada uno, independientemente, un alquilo C_{1-30} lineal o de cadena ramificada, fenilo, o trimetilsiloxi, más preferiblemente un alquilo C_{1-22} , fenilo, o trimetilsiloxi, lo más preferiblemente metilo, fenilo, o trimetilsiloxi, y de silicona resultante es dimeticona, dimeticona de fenilo, dimeticona de difenilo, feniltrimeticona, o dimeticona trimetilsiloxifenilo. Otros ejemplos incluyen dimeticonas de alquilo tales como dimeticona de cetilo, y similares en el que al menos un R es un alquilo graso (C_{12} , C_{14} , C_{16} , C_{18} , C_{20} o C_{22}), y el otro R es metilo, y A es una unidad de tapa de extremo trimetilsiloxi, siempre que tal dimeticona de alquilo es un líquido fluido a temperatura ambiente. Feniltrimeticona puede adquirirse de Dow Corning Corporation con el nombre comercial 556 Fluid. Dimeticona Trimetilsiloxifenil se puede comprar de Wacker-Chemie bajo el nombre comercial PDM-1000. Dimeticona de cetilo, también referida como una cera de silicona líquida, puede adquirirse de Dow Corning como fluido de 2502, o de DeGussa Care and Surface Specialties bajo los nombres comerciales Abil Wax 9801, o 9814.

5. Aceites fluorados

[0116] Varios tipos de aceites fluorados también pueden ser adecuados para uso en las composiciones que incluyen pero no se limitan a siliconas fluoradas, los ésteres fluorados, o perfluoropolíéters. Particularmente adecuadas son las siliconas fluoradas tales como aceite de fluorosilicona de

trimetilsililo protegido, politrifluoropropilmetilsiloxanos, y siliconas similares tales como las descritas en la patente de los Estados Unidos. N° 5.118.496 que se incorpora aquí por referencia. Los perfluoropolíéters incluyen los descritos en la patente de los Estados Unidos. N° 5.183.589, 4.803.067, 5.183.588, todas las cuales se incorporan aquí por referencia, que están disponibles comercialmente de Montefluos bajo la marca Fomblin.

[0117] En el caso en el que la composición es anhidra o en forma de una emulsión, puede ser deseable incluir uno o más agentes estructurantes de la fase oleosa en la composición cosmética. El término "agente estructurante de fase de aceite" significa un ingrediente o combinación de ingredientes, soluble o dispersable en la fase de aceite, lo que aumentará la viscosidad, o estructura, la fase de aceite. El agente estructurante de fase de aceite es compatible con el compuesto inhibidor de -ATPasa H⁺, K⁺ de tipo I o derivado del mismo, particularmente si el compuesto inhibidor de -ATPasa H⁺, K⁺ de tipo I o derivado del mismo es soluble en los aceites no polares que forman la fase de aceite de la composición. El término "compatible" significa que el agente estructurante de fase de aceite y compuesto inhibidor de -ATPasa H⁺, K⁺ de tipo I o derivado del mismo son capaces de ser formulados en un producto cosmético que es generalmente estable. El agente estructurante puede estar presente en una cantidad suficiente para proporcionar una composición líquida con un aumento de la viscosidad, un una composición sólida, semi-sólida, o en algunos casos que puede ser autoportante. El agente estructurante sí mismo puede estar presente en forma líquida, semi-sólida, o sólida. Los intervalos sugeridos de agente estructurante son de aproximadamente 0,01 a 70%, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 50%, más preferiblemente de aproximadamente 0,1-35% en peso de la composición total. Los agentes estructurantes de la fase oleosa adecuados incluyen los que son a base de silicona o de base orgánica. Pueden ser polímeros o no polímeros sintéticos, naturales, o una combinación de ambos. Tales agentes estructurantes de aceite pueden incluir los siguientes:

A. Agentes de estructuración de silicona

[0118] Una variedad de agentes estructurantes de la fase oleosa puede ser a base de silicona, como los elastómeros de silicona, gomas de silicona, ceras de silicona, y siliconas lineales que tienen un grado de polimerización que proporciona la silicona con un grado de viscosidad tal que cuando se incorpora en la composición cosmética es capaz de aumentar la viscosidad de la fase aceite. Ejemplos de agentes estructurantes de silicona incluyen, pero no se limitan a:

1. Elastómeros de silicona

[0119] Los elastómeros de silicona adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen las que se forman por adición de reacción de curado, por reacción de un diorganosiloxano que contiene SiH y un organopolisiloxano que tiene insaturación olefínica terminal, o un hidrocarburo de dieno alfa-omega, en la presencia de un catalizador de metal de platino. Tales elastómeros se pueden formar también por otros métodos de reacción tales como composiciones de organopolisiloxano de curado por condensación en presencia de un compuesto de organoestaño mediante una reacción de deshidrogenación entre un diorganopolisiloxano terminado en hidroxilo y diorganopolisiloxano que contiene SiH o dieno omega alfa; o por condensación de composiciones de curado organopolisiloxano en presencia de un compuesto de organoestaño o un éster de titanato usando una reacción de condensación entre un diorganopolisiloxano terminado en hidroxilo y un organosiloxano hidrolizable; composiciones de organopolisiloxano de peróxido de curado que se curan térmicamente en presencia de un catalizador de organoperóxido.

[0120] Un tipo de elastómero que puede ser adecuado se prepara por adición de reacción de curado por un organopolisiloxano que tiene al menos 2 grupos alqueno inferiores en cada molécula o un dieno alfa-omega; y un organopolisiloxano que tiene al menos 2 átomos de hidrógeno unidos a silicio en cada molécula; y un catalizador de tipo platino. Mientras que los grupos alqueno inferior tal como vinilo, pueden estar presentes en cualquier posición en la molécula, insaturación olefínica terminal en uno o ambos terminales moleculares se prefiere. La estructura molecular de este componente puede ser de cadena lineal, de cadena lineal, ramificada, cíclica o de red. Estos organopolisiloxanos son ejemplificados por metilvinilsiloxanos, los copolímeros de metilvinilsiloxano-dimetilsiloxano, los dimetilpolisiloxanos-dimetilvinilsiloxi terminados, copolímeros de metilfenilsiloxano-dimetilsiloxano de dimetilvinilsiloxi terminado, los copolímeros de dimetilsiloxano-difenilsiloxano-metilvinilsiloxano-dimetilvinilsiloxi terminado, los copolímeros de dimetilsiloxano-metilvinilsiloxano terminado en trimetilsiloxi, dimetilsiloxano-metilfenilsiloxano-metilvinilsiloxano de trimetilsiloxi terminado, copolímeros de metilo-dimetilvinilsiloxi terminado (3,3,3-trifluoropropilo) polisiloxanos, y dimetilsiloxano-metilo(3,3,-trifluoropropilo)copolímeros de siloxano de dimetilvinilsiloxi terminado, decadieno, octadieno, heptadieno, hexadieno, pentadieno, o tetradieno, o tridieno.

[0121] El curado procede por la reacción de adición de los átomos de hidrógeno unidos a silicio en el siloxano de metilhidrógeno de dimetilo, con el siloxano o dieno alfa-omega bajo catálisis utilizando el catalizador mencionado en el presente documento. Para formar una estructura altamente reticulada, el

siloxano de metilo hidrógeno debe contener al menos 2 átomos de hidrógeno unidos a silicio en cada molécula con el fin de optimizar la función como un agente de reticulación.

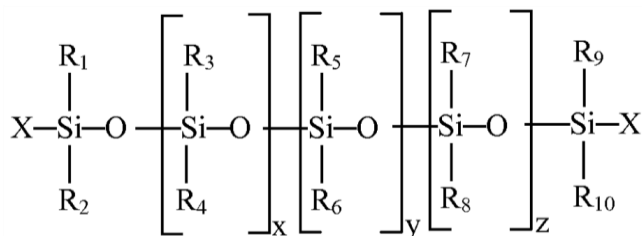
[0122] El catalizador usado en la reacción de adición de átomos de hidrógeno unidos a silicio y los grupos alqueno, y está concretamente ejemplificado por ácido cloroplatínico, posiblemente disuelto en un alcohol o cetona y esta solución, complejos de ácido cloroplatínico-olefina, complejos de ácido cloroplatínico-alqueno-siloxano, complejos de ácido cloroplatínico-dicetona, negro de platino, y platino soportado sobre un portador.

[0123] Ejemplos de elastómeros de silicona adecuados para su uso en las composiciones de la invención pueden estar en la forma de polvo, o dispersado o solubilizado en disolventes tales como siliconas volátiles, o vehículos compatibles de silicona tales como hidrocarburos parafínicos o ésteres. Ejemplos de polvos de elastómero de silicona incluyen polímeros reticulados de dimeticona de vinilo/meticona silsesquioxano como de Shin-Etsu KSP-100, KSP-101, KSP-102, KSP-103, KSP-104, KSP-105, polvos de silicona híbridos que contienen un grupo fluoroalquilo como polvos de silicona híbridos que contienen un grupo fenilo tal como de Shin-Etsu KSP-300, que es un elastómero de silicona fenilo sustituido de Shin-Etsu KSP-200, que es un elastómero de fluoro-silicona, y; y de Dow Corning DC 9506. Ejemplos de polvos de elastómero de silicona dispersos en un vehículo de silicona compatible incluyen polímeros de dimeticona reticulados de dimeticona/vinilo suministrados por una variedad de proveedores que incluyen Dow Corning Corporation bajo los nombres comerciales 9040 o 9041, GE Silicones bajo el nombre comercial SFE 839, o Shin-Etsu Silicones con los nombres comerciales KSG-15, 16, 18. KSG-15 tiene el nombre CTFA de polímero reticulado de dimeticona de ciclopentasiloxano/dimeticona/vinilo. KSG-18 tiene el nombre INCI de polímero reticulado de fenilo de dimeticona trimeticona/dimeticona/vinilo. Elastómeros de silicona también se pueden comprar de Grant Industries bajo la marca Gransil. También son adecuados los elastómeros de silicona que tienen sustituciones de alquilo de cadena larga tales como polímeros reticulados de dimeticona de laurilo dimeticona/vinilo suministrados por Shin Etsu bajo los nombres comerciales KSG-31, KSG-32, KSG-41, KSG-42, KSG-43, y KSG-44. Elastómeros de organopolisiloxano reticulados útiles en la presente invención y procesos para su fabricación se describen adicionalmente en la patente de los Estados Unidos. Nº 4.970.252; Patente de Estados Unidos. Nº 5.760.116; Patente de Estados Unidos. Nº 5.654.362; y la solicitud de patente japonesa JP 61-18708; cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Es particularmente deseable incorporar elastómeros de silicona en las composiciones de la invención debido a que proporcionan una excelente "sensación" a la composición, son muy estables en formulaciones cosméticas, y relativamente baratas.

2. Gomas de silicona

[0124] También adecuadas para uso como un agente estructurante de fase de aceite son una o más gomas de silicona. El término "goma" significa un polímero de silicona que tiene un grado de polimerización suficiente para proporcionar una silicona que tiene una textura gomosa. En algunos casos el polímero de silicona que forma la goma puede ser reticulado. La goma de silicona tiene típicamente una viscosidad que varía de aproximadamente 500.000 a 100 millones cst a 25°C, preferiblemente de aproximadamente 600.000 a 20 millones, más preferiblemente de aproximadamente 600.000 a 12 millones de cst. Todos los intervalos mencionados en el presente documento incluyen todos los subintervalos, por ejemplo, 550.000; 925.000; 3,5 millones.

[0125] Las gomas de silicona que se utilizan en las composiciones incluyen, pero no se limitan a, aquellas de la fórmula general:



en la que R₁ a R₉ son cada uno independientemente un alquilo que tiene 1 a 30 átomos de carbono, arilo o aralquilo; y X es OH o un C₁₋₃₀ alquilo, o vinilo; y en la que x, y, o z puede ser cero con la condición de que no más de dos de x, y o z son cero en cualquier momento, y además que x, y, y z son tales que la goma de silicona tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 500.000 cst, que van hasta unos 100 millones de centistokes a 25°C. Se prefiere que R sea metilo u OH.

[0126] Tales gomas de silicona se pueden comprar en forma pura a partir de una variedad de fabricantes de silicona incluyendo Wacker-Chemie o Dow Corning, y similares. Tales gomas de silicona incluyen las vendidas por Wacker-Belsil bajo los nombres comerciales CM3092, Wacker-Belsil 1000, o Wacker-Belsil DM 3096. Una goma de silicona en la que X es OH, también denominada como dimeticonol, está disponible de Dow Corning Corporation bajo el nombre comercial 1401. La goma de silicona también puede ser adquirida en forma de una solución o dispersión en un vehículo compatible de silicona tales como silicona volátil o no volátil. Un ejemplo de tal mezcla puede ser comprado de Barnet Silicones con el nombre comercial HL-88, que tiene el nombre INCI de dimeticona.

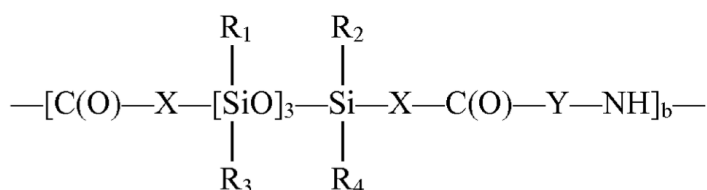
3. Ceras de silicona

[0127] Otro tipo de agente estructurante de fase oleosa incluye ceras de silicona que se denominan típicamente ceras de silicona como alquilo que son semisólidos o sólidos a temperatura ambiente. El término "cera de silicona de alquilo" significa un polidimetilsiloxano que tiene un alquilo de cadena larga sustituido (tal como C16 a 30) que confiere una propiedad semi-sólida o sólida al siloxano. Ejemplos de tales ceras de silicona incluyen dimeticona de estearilo, que pueden adquirirse de DeGussa Care & Surface Specialties bajo el nombre comercial Abil Wax 9800 o de Dow Corning bajo el nombre comercial 2503. Otro ejemplo es dimeticona de bis-estearilo, que puede adquirirse de Gransil Industries bajo el nombre comercial Gransil A-18, o dimeticona behenílica, dimeticona de behenoxi.

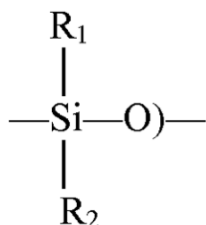
4. Poliamidas o poliamidas de silicona

[0128] También adecuados como agentes estructurantes de fase de aceite son varios tipos de compuestos poliméricos tales como poliamidas o poliamidas de silicona.

[0129] El término poliamida de silicona significa un polímero compuesto de monómeros de silicona y monómeros que contienen grupos de amida como se describe adicionalmente en este documento. La poliamida de silicona comprende preferiblemente restos de la fórmula general:



X es un alquileo lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 1-30 átomos de carbono; R₁, R₂, R₃, y R₄ son cada uno independientemente C₁₋₃₀ alquilo lineal o cadena ramificada que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo o halógeno; fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C₁₋₃₀ alquilo, halógeno, hidroxilo, o grupos alcoxi; o una cadena de siloxano que tiene la fórmula general:



e Y es:

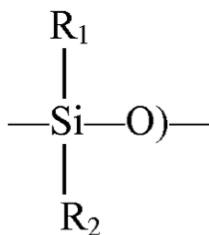
(a) un alquileo lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 1-40 átomos de carbono que puede estar sustituido con:

- (i) uno o más grupos amida que tienen la fórmula general R₁CONR₁, o
- (ii) C₅₋₆ anillo cíclico, o

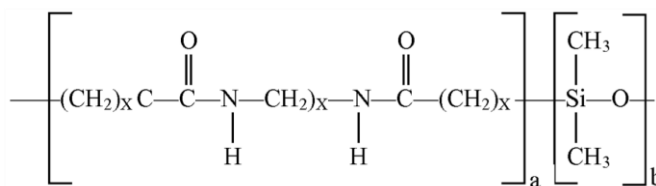
- (iii) fenileno que puede estar sustituido con uno o más grupos C₁₋₁₀ alquilo, o
- (iv) hidroxilo, o
- (v) C₃₋₈ cicloalcano, o
- (vi) C₁₋₂₀ alquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o
- (vii) C₁₋₁₀ alquilo aminas; o

(b) TR₅R₆R₇

en la que R₅, R₆ y R₇, son cada uno independientemente alquilenos C₁₋₁₀ lineales o ramificados, y T es CR₈ en la que R₈ es hidrógeno, un átomo trivalente N, P, o Al, o un alquilo de cadena C₁₋₃₀ lineal o ramificada que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo o halógeno; fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C₁₋₃₀ alquilo, halógeno, hidroxilo, o grupos alcoxi; o una cadena de siloxano que tiene la fórmula general:

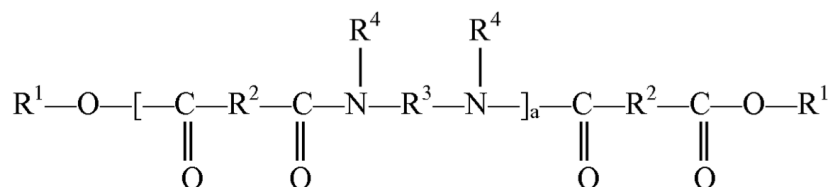


[0130] preferido es donde R₁, R₂, R₃, y R₄ son C₁₋₁₀, preferiblemente metilo; y X e Y son un alqueno lineal o ramificado. Preferidas son las poliamidas de silicona que tienen la fórmula general:



en donde a y b son cada uno independientemente suficiente para proporcionar un polímero de poliamida de silicona que tiene un punto de fusión que oscila de aproximadamente 60 a 120°C, y un peso molecular que varía de aproximadamente 40.000 a 500.000 Daltons. Un tipo de poliamida de silicona que se puede usar en las composiciones de la invención puede adquirirse de Dow Corning Corporation bajo el nombre comercial Dow Corning 2-8178 gelificante que tiene el nombre CTFA copolímero nylon-611/dimeticona que se vende en una composición que contiene éter de miristilo PPG-3.

[0131] También adecuadas son poliamidas tales como las adquiridas de Arizona Chemical bajo los nombres comerciales Uniclear y Sylvaclear. Tales poliamidas pueden ser terminadas en éster o amida terminada. Ejemplos de éster de poliamidas terminadas incluyen, pero no están limitados a los que tienen la fórmula general:



en la que n representa un número de unidades de amida tal que el número de grupos éster varía de aproximadamente 10% a 50% del número total de grupos éster y amida; cada R₁ es independientemente un grupo alquilo o alqueno que contiene al menos 4 átomos de carbono; cada R₂ es independientemente un grupo C₄₋₄₂ hidrocarburo, con la condición de que al menos el 50% de los grupos R₂ son un hidrocarburo de C₃₀₋₄₂; cada R₃ es independientemente un grupo orgánico que contiene al menos 2 átomos de carbono, átomos de hidrógeno y opcionalmente uno o más átomos de

oxígeno o de nitrógeno; y cada R_4 es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-10} alquilo o un enlace directo a R_3 o a otro R_4 , de manera que el átomo de nitrógeno al que R_3 y R_4 se vinculan forma parte de una estructura heterocíclica definida por R_4-N-R_3 , con al menos 50% de los grupos R_4 representa un átomo de hidrógeno.

5

[0132] Ejemplos generales de éster y poliamidas terminadas en amida que pueden usarse como agentes gelificantes de la fase oleosa incluyen los vendidos por Arizona Chemical bajo los nombres comerciales Sylvaclear A200V o A2614V, teniendo ambos el nombre CTFA de copolímero de dilinoleato de dímero/bis-di- C_{14-18} amida alquilo etilendiamina/hidrogenado; Sylvaclear AF1900V; Sylvaclear C75V que tiene el nombre CTFA de copolímero dilinoleato de dímero bis-estearilo etilendiamina/neopentilo glicol/estearilo hidrogenado; Sylvaclear PA1200V teniendo el nombre CTFA poliamida-3; Sylvaclear PE400V; Sylvaclear WF1500V; o Uniclear, como UnicleaR100VG que tiene el nombre INCI de copolímero de dilinoleato de dímero etilendiamina/estearilo; o copolímero dímero ditalato etilendiamina/estearilo. Otros ejemplos de poliamidas adecuadas incluyen los vendidos por la firma Henkel bajo la marca comercial Versamid (tales como Versamid 930, 744, 1655), o por Olin Mathieson Chemical Corp. bajo la marca Onamid S o Onamid C.

10

15

5. Ceras orgánicas naturales o sintéticas

[0133] También adecuado como agente estructurante de fase de aceite puede ser una o más ceras naturales o sintéticas tales como ceras de origen animal, vegetal o mineral. Preferiblemente, tales ceras tendrán un punto de fusión más alto tal como de aproximadamente 50 a 150°C, más preferiblemente de aproximadamente 65 a 100°C. Ejemplos de tales ceras incluyen ceras hechas por síntesis de Fischer-Tropsch, tales como polietileno o cera sintética; o diversas ceras vegetales tales como arrayán, candelilla, ozoquerita, acacia, cera de abejas, ceresina, ésteres de cetilo, cera de flor, cera de cítricos, cera de carnauba, cera de jojoba, cera de Japón, polietileno, microcristalino, salvado de arroz, cera de lanolina, de visón, montana, arrayán, ouricury, ozoquerita, cera de palma, parafina, cera de aguacate, cera de manzana, cera de goma laca, cera de clary, kernel de cera grano, cera de uva, y derivados de polialquilenglicol del mismo tal como cera de abejas PEG6-20, o cera de carnauba PEG-12; o ácidos grasos o alcoholes grasos, incluyendo ésteres de los mismos, tales como ácidos hidroxiesteáricos (por ejemplo ácido esteárico 12-hidroxi), triestearina, tribehenina, y así sucesivamente.

20

25

30

6. Minerales de montmorillonita

[0134] Un tipo de agente estructurante que puede ser utilizado en la composición comprende minerales de montmorillonita naturales o sintéticos tales como los derivados de hectorita, bentonita, y cuaternizados de los mismos, que se obtienen por reacción de los minerales con un compuesto de amonio cuaternario, tales como estearalconio bentonita, hectoritas, hectoritas cuaternizadas tales como Quaternium-18 hectorita, atapulgita, carbonatos tales como carbonato de propileno, bentonas, y similares.

35

40

7. Sílices y silicatos

[0135] Otro tipo de agente estructurante que puede ser utilizado en las composiciones son sílices, silicatos, sililato de sílice, y metal alcalino o derivados de metales alcalinotérreos de los mismos. Estas sílices y silicatos se encuentran generalmente en la forma de partículas e incluyen sílice, sililato de sílice, silicato de magnesio y aluminio, y similares.

45

[0136] La composición puede contener uno o más tensioactivos, especialmente en la forma de emulsión. Sin embargo, tales agentes tensioactivos se pueden utilizar si las composiciones son anhidras también, y ayudará en la dispersión de ingredientes que tienen polaridad, por ejemplo pigmentos. Tales tensioactivos pueden ser de silicona o de base orgánica. Los tensioactivos ayudarán en la formación de emulsiones estables de forma, ya sea agua-en-aceite o aceite-en-agua. Si está presente, el tensioactivo puede variar de aproximadamente 0,001 a 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 25%, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 20% en peso de la composición total.

50

55

A. Tensioactivos de silicona

[0137] Tensioactivos de silicona adecuados incluyen polímeros de poliorganosiloxanos que tienen propiedades anfífilas, por ejemplo contienen radicales hidrófilos y radicales lipófilos. Estos tensioactivos de silicona pueden ser líquidos o sólidos a temperatura ambiente.

60

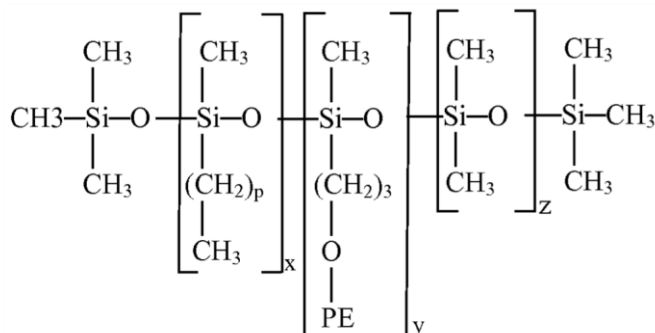
1. Copolios de dimeticona o alquilo de copolios de dimeticona

[0138] Un tipo de tensioactivo de silicona que se puede utilizar se denomina generalmente como copoliol de dimeticona o copoliol de dimeticona alquilo. Este tensioactivo es o bien un agente

65

tensioactivo de agua-en-aceite o aceite-en-agua que tiene un equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB) que varía de aproximadamente 2 a 18. Preferiblemente, el tensioactivo de silicona es un agente tensioactivo no iónico que tiene un HLB que varía de aproximadamente 2 a 12, preferiblemente de aproximadamente 2 a 10, más preferiblemente de aproximadamente 4 a 6. El término "radical hidrófilo" significa un radical que, cuando está sustituido en la cadena principal del polímero de organosiloxano, confiere propiedades hidrófilas a la porción sustituida del polímero. Ejemplos de radicales que conferirán carácter hidrófilo son hidroxi-polietilenoxi, hidroxilo, carboxilatos, y sus mezclas. El término "radical lipófilo" significa un radical orgánico que, cuando está sustituido en la cadena principal del polímero de organosiloxano, confiere propiedades lipófilas a la porción sustituida del polímero. Ejemplos de radicales orgánicos que conferirán lipofilia son C₁₋₄₀ alquilo lineal o de cadena ramificada, fluoro, arilo, ariloxi, C₁₋₄₀ acilo hidrocarbilo, hidroxi-polipropilenoxi, o mezclas de los mismos.

[0139] Un tipo de tensioactivo de silicona adecuado tiene la fórmula general:



en donde p es 0-40 (el rango incluyendo todos los números entre y subintervalos tales como 2, 3, 4, 13, 14, 15, 16, 17, 18, etc.), y PE es $(-\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(-\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b-\text{H}$ en donde a es 0 a 25, b es 0-25 con la condición de que tanto a como b no pueden ser 0 simultáneamente, x e y son cada uno que van independientemente de 0 a 1 millón con la condición de que ambos no pueden ser 0 simultáneamente. En una realización preferida, x, y, z, a, y b son tales que el peso molecular del polímero varía de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 500.000, más preferiblemente de aproximadamente 10.000 a 100.000, y es lo más preferiblemente aproximadamente de 50.000 y el polímero se denomina genéricamente como copoliol de dimeticona.

Un tipo de tensioactivo de silicona es el que p es tal que el alquilo de cadena larga es alcohol cetílico o de laurilo, y el agente tensioactivo se llama, genéricamente, copoliol de dimeticona de cetilo o copoliol de dimeticona de laurilo, respectivamente.

[0140] En algunos casos el número de unidades de repetición de óxido de etileno u óxido de propileno en el polímero también se especifican, tales como un copoliol de dimeticona, que también se conoce como PEG-15/PPG-10 dimeticona, que se refiere a una dimeticona que tiene sustituyentes que contiene 15 unidades de etilenglicol y 10 unidades de propilenglicol en la cadena principal de siloxano. También es posible que uno o más de los grupos metilo en la estructura general anterior se sustituyan con un alquilo de cadena más larga (por ejemplo, etilo, propilo, butilo, etc.) o un éter tal como éter metílico, éter etílico, éter de propilo, éter de butilo, y similares.

[0141] Los ejemplos de tensioactivos de silicona son los vendidos por Dow Corning bajo el nombre comercial de Dow Corning 3225C Formulation Aid teniendo el nombre comercial CTFA ciclotetrasiloxano (y) ciclopentasiloxano (y) PEG/PPG-18 dimeticona; o 5225C Formulation Aid, que tiene el nombre CTFA ciclopentasiloxano (y) PEG/PPG-18/18 dimeticona; o Dow Corning 190 Tensioactivo que tiene el nombre CTFA PEG/PPG-18/18 dimeticona; o Dow Corning 193 Fluid, Dow Corning 5200 que tiene el nombre CTFA laurilo PEG/PPG-18/18 meticona; o Abil EM 90 que tiene el nombre CTFA de cetilo PEG/PPG 14/14 dimeticona vendido por Goldschmidt; o Abil EM 97 que tiene la denominación CTFA bis-cetilo PEG/PPG-14/14 dimeticona vendido por Goldschmidt; o Abil WE 09 que tiene el nombre CTFA de cetilo PEG/PPG-10/1 dimeticona en una mezcla que también contiene poliglicerilo-4 isoestearato y laurato de hexilo; o KF-6011 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA PEG-11 metilo éter dimeticona; KF-6012 vendido por Shin-Etsu Silicones que tienen el nombre CTFA PEG/PPG-20/22 éter de butilo de dimeticona; o KF-6013 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA PEG-9 dimeticona; o KF-6015 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA PEG-3 dimeticona; o KF-6016 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA PEG-9 éter de metilo de dimeticona; o KF-6017 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA PEG-10 dimeticona; o KF-6038 vendido por Shin-Etsu Silicones con el nombre CTFA laurilo PEG-9 polidimetilsiloxietilo dimeticona.

2. Tensioactivos de silicona reticulados

[0142] También son adecuados los diversos tipos de tensioactivos de silicona reticulados que se refieren a menudo como elastómeros emulsionantes. Se preparan típicamente como se establece anteriormente con respecto a la sección "elastómeros de silicona", excepto que los elastómeros de silicona contendrán al menos un resto hidrófilo tal como grupos polioxialquilenados. Típicamente, estos elastómeros de silicona polioxialquilenados son organopolisiloxanos reticulados que pueden obtenerse por una reacción de adición y entrecruzamiento de un diorganopolisiloxano que contiene al menos un hidrógeno unido al silicio y de un polioxialquileo que comprende al menos dos grupos etilénicamente insaturados. En al menos una realización, los organopolisiloxanos reticulados polioxialquilenados se obtienen mediante una reacción de adición y entrecruzamiento de un diorganopolisiloxano que contiene al menos dos hidrógenos unidos cada uno a un silicio, y un polioxialquileo que comprende al menos dos grupos etilénicamente insaturados, opcionalmente en presencia de un catalizador de platino, como se describe, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos. No. 5.236.986, la patente de los Estados Unidos. No. 5.412.004, la patente de los Estados Unidos. No. 5.837.793 y la Patente de los Estados Unidos. No. 5.811.487, los contenidos de los cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

[0143] Los elastómeros de silicona polioxialquilenados que pueden usarse en al menos una realización de la invención incluyen los vendidos por Shin-Etsu Silicones bajo los nombres KSG-21, KSG-20, KSG-30, KSG-31, KSG-32, KSG -33; KSG-210 que es polímero de dimeticona/PEG-10/15 reticulado disperso en dimeticona; KSG-310 que es PEG-15 dimeticona de laurilo; KSG-320 que es PEG-15 dimeticona de laurilo dispersado en isododecano; KSG-330 (el antiguo dispersado en trietilhexanoína), KSG-340 que es una mezcla de PEG-10 dimeticona de laurilo y PEG-15 polímero reticulado de dimeticona de laurilo.

[0144] También adecuados son los elastómeros de silicona poliglicerolados tales como los descritos en el documento PCT/WO 2004/024798, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Tales elastómeros incluyen Shin-Etsu's KSG series, como KSG-710 que es polímero de dimeticona/poliglicerina-3 reticulado disperso en dimeticona; o polímero de dimeticona/poliglicerina-3 transversal de laurilo dispersado en una variedad de disolvente tal como el isododecano, dimeticona, trietilhexanoína, vendido bajo los nombres comerciales Shin-Etsu KSG-810, KSG-820, KSG-830, o KSG-840. También son adecuadas las siliconas vendidas por Dow Corning bajo los nombres comerciales 9010 y DC9011.

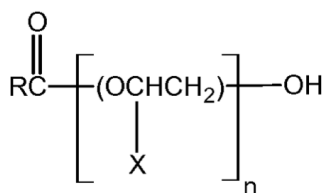
[0145] Un emulsionante de elastómero de silicona preferido reticulado es polímero cruzado de dimeticona/PEG-10/15, que proporciona estética excelente debido a su columna elastomérica, pero también propiedades de tensoactividad.

B. Surfactantes no iónicos orgánicos

[0146] La composición puede comprender uno o más tensioactivos orgánicos no iónicos. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen alcoholes alcoxilados, o éteres, formados por la reacción de un alcohol con un óxido de alquileo, por lo general de etileno u óxido de propileno. Preferiblemente, el alcohol es o bien un alcohol graso que tiene de 6 a 30 átomos de carbono. Ejemplos de tales ingredientes incluyen Steareth 2-100, que se forma por la reacción de alcohol estearílico y óxido de etileno y el número de unidades de óxido de etileno varía de 2 a 100; Beheneth 5-30 que se forma por la reacción de alcohol de behenilo y óxido de etileno, donde el número de unidades de repetición de óxido de etileno es de 5 a 30; Ceteareth 2-100, formado por la reacción de una mezcla de alcohol cetílico y estearílico con óxido de etileno, donde el número de unidades de repetición de óxido de etileno en la molécula es de 2 a 100; Ceteth 1-45 que se forma por la reacción de alcohol cetílico y óxido de etileno, y el número de unidades de repetición de óxido de etileno es de 1 a 45, y así sucesivamente.

[0147] Otros alcoholes alcoxilados se forman por la reacción de ácidos grasos y alcoholes mono-, di- o polivalentes con un óxido de alquileo. Por ejemplo, los productos de reacción de C₆₋₃₀ ácidos carboxílicos grasos y alcoholes polihidroxilados que son monosacáridos tales como glucosa, galactosa, glucosa de metilo, y similares, con un alcohol alcoxilado. Los ejemplos incluyen glicoles de alquileo poliméricos se hicieron reaccionar con ésteres de ácidos grasos de glicerilo, tales como oleatos de glicerilo PEG, estearato de glicerilo PEG; o polihidroxicanotos PEG tales como dipolihidroxiestearato PEG en el que el número de repetición de unidades de etilenglicol varía de 3 a 1000.

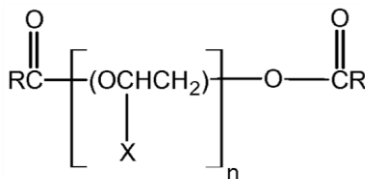
[0148] También adecuados como tensioactivos no iónicos son los formados por la reacción de un ácido carboxílico con un óxido de alquileo o con un éter polimérico. Los productos resultantes tienen la fórmula general:



o

5

10



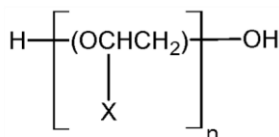
15

donde RCO es el radical de éster carboxílico, X es hidrógeno o alquilo inferior, y n es el número de grupos alcoxi polymerizados. En el caso de los diésteres, los dos grupos RCO no necesitan ser idénticos. Preferiblemente, R es una cadena recta o ramificada C6-30, alquilo saturado o insaturado, y n es 1-100.

20

[0149] Éteres monoméricos, homopoliméricos, copoliméricos de bloque o son también adecuados como tensioactivos no iónicos. Típicamente, tales éteres se forman por la polimerización de óxidos de alquileo monoméricos, generalmente de etileno u óxido de propileno. Tales éteres poliméricos tienen la siguiente fórmula general:

25



30

en donde R es H o alquilo inferior y n es el número de repetición de unidades de monómero, y varía de 1 a 500.

35

[0150] Otros tensioactivos no iónicos adecuados incluyen derivados de sorbitán alcoxilados y de sorbitán alcoxilados. Por ejemplo, alcoxilación, en particular de etoxilación de sorbitán proporciona derivados de sorbitán polialcoxilados. La esterificación de sorbitán polialcoxilado proporciona ésteres de sorbitán tales como los polisorbatos. Por ejemplo, el sorbitán polialcoxilado puede esterificarse con C6-30, preferiblemente ácidos grasos C12-22. Ejemplos de tales ingredientes incluyen polisorbatos 20-85, oleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, palmitato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, estearato de sorbitán, y así sucesivamente.

40

45

[0151] Ciertos tipos de tensioactivos anfóteros, zwitteriónicos, o catiónicos también se pueden usar en las composiciones. Descripciones de tales tensioactivos se exponen en la patente de los Estados Unidos No. 5.843.193, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

50

[0152] Puede ser deseable incluir uno o más potenciadores de la penetración en la composición. Potenciadores de la penetración son ingredientes que mejoran la penetración de compuesto de -ATPasa H⁺, K⁺ de tipo I o derivado en la superficie de queratina a la que se aplica la composición. Si está presente, potenciadores de la penetración adecuados pueden variar de aproximadamente 0,001 a 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 25%, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20%. Potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a materiales lipófilos tales como ácidos grasos de cadena lineal o ramificada saturada o insaturada C₆₋₄₀, o saturado o insaturado C₆₋₄₀ lineal o alcoholes grasos de cadena ramificada. Los ejemplos incluyen ácido oleico, ácido linoleico, ácido esteárico, alcohol oleico, alcohol linoleico, y similares.

55

60

[0153] También puede ser deseable incluir uno o más humectantes en la composición. Si está presente, tales humectantes pueden variar desde aproximadamente 0,001 a 25%, preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 20%, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 15% en peso de la composición total. Los ejemplos de humectantes adecuados incluyen glicoles, azúcares y similares. Los glicoles adecuados son en forma monomérica o polimérica e incluyen glicoles de polietileno y polipropileno, tales como PEG 4-200, que son polietilenglicoles que tienen de 4 a 200 unidades repetidas de óxido de etileno; así como glicoles de alquileo C₁₋₆ tales como propilenglicol, butilenglicol, pentileno, y similares. Los azúcares adecuados, algunos de los cuales son también alcoholes polivalentes, son también humectantes adecuados. Ejemplos de tales azúcares incluyen glucosa, fructosa, miel, miel hidrogenada, inositol, maltosa, manitol, maltitol, sorbitol, sacarosa, xilitol, xilosa, y así sucesivamente. Urea también es adecuada. Preferiblemente, los humectantes utilizados en la

65

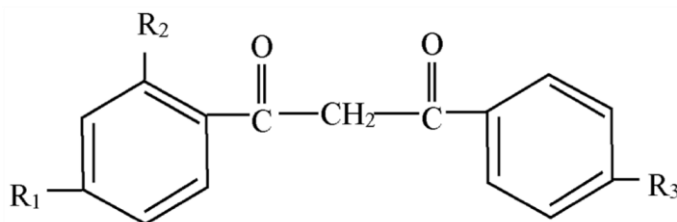
composición de la invención son C₁₋₆, preferiblemente C₂₋₄ glicoles de alquileo, más particularmente butilenglicol.

- 5 [0154] Puede ser deseable incluir uno o más extractos botánicos en las composiciones. Si es así, sugirieron rangos de aproximadamente 0,0001 a 10%, preferiblemente aproximadamente 0,0005 a 8%, más preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 5% en peso de la composición total. Extractos botánicos adecuados incluyen extractos de plantas (hierbas, raíces, flores, frutos, semillas), tales como flores, frutas, verduras, y así sucesivamente, incluyendo extracto de fermento de levadura, extracto de *Padina pavonica*, extracto de fermento de *Thermus thermophilus*, aceite de semillas de *Camelina sativa*,
10 extracto de *Boswellia serrata*, extracto de oliva, extracto de *Aribodopsis thaliana*, extracto de *Acacia dealbata*, *Acer saccharinum* (arce de azúcar), acidopholus, acorus, aesculus, agaricus, agave, agrimonia, algas, aloe, cítricos, brassica, canela, naranja, manzana, arándano, arándano, melocotón, pera, limón, lima, guisantes, las algas, la cafeína, el té verde, manzanilla, corteza de sauce, morera, amapola, y los expuestos en las páginas 1646 a través de 1660 del CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, octava edición, Volumen 2. Otros ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, *Glycyrrhiza glabra*, *Salix nigra*, *Macrocystis pyrifera*, *Pyrus malus*, *Saxifraga sarmentosa*, *Vitis vinifera*, *Morus nigra*, *Scutellaria baicalensis*, *Anthemis nobilis*, *Salvia sclarea*, *Rosmarinus officinalis*, *Citrus medica limonum*, *Panax*, *Ginseng*, *Siegesbeckia orientalis*, *Fructus mume*, *ASCOP hyllum nodosum*, fermento bífida lisado, extracto de soja *Glycine*, *Beta vulgaris*, *Haberlea rhodopensis*, *Polygonum cuspidatum*, *Citrus aurantium dulcis*, *Vitis vinifera*, *Selaginella tamariscina*, *Humulus lupulus*, corteza *Citrus reticulata*, *Punica granatum*, *Asparagopsis*, *Curcuma longa*, *Menyanthes trifoliata*, *Helianthus annuus*, *Hordeum vulgare*, *Cucumis sativus*, *Evernia prunastri*, *Evernia furfuracea*, y mezclas de los mismos.
- 25 [0155] Puede ser deseable incluir uno o más agentes de inhibición de la tirosinasa en las composiciones de la invención. Tales inhibidores de la tirosinasa pueden incluir ácido kójico, arbutina y hidroquinona.
- 30 [0156] Puede ser deseable incluir uno o más compuestos adicionales para aclarar la piel en las composiciones de la presente invención. Compuestos para aclarar la piel adecuados incluyen ácido ascórbico y sus derivados, por ejemplo, fosfato de magnesio ascorbilo, glucosamina de ascorbilo, palmitato de ascorbilo. Otros agentes para aclarar la piel incluyen adapaleno, extracto de aloe, lactato de amonio, derivados de anetol, extracto de manzana, ácido azelaico, extracto de bambú, extracto de gayuba, tubérculo bletilla, extracto de *Bupleurum falcatum*, extracto de burnet, butilhidroxianisól, butilhidroxitolueno, desoxiarbutina, 1,3 derivados de propano de difenilo, 2,5 ácido dihidroxibenzoico y sus derivados, 2-(4-acetoxifenilo)-1,3 ditano, 2-(4-hidroxifenilo)-1,3 ditano, ácido elágico, escinol, derivados de estragol, FADE OUT (disponible de Pentapharm), Fangfeng, extracto de hinojo, extracto de Ganoderma, gaoben, GATULINE WHITENING (disponible de Gattlefosse), ácido genístico y sus derivados, glabridina y sus derivados, gluco piranosilo-1-ascorbato,
40 ácido glucónico, ácido glicólico, extracto de té verde, extracto de placenta, 4-hidroxi-5-metilo-3[2H]furanona, 4 hidroxianisól y sus derivados, derivados de 4-hidroxi benzoico, ácido hidroxipirílico, ascorbato de inositol, ácido láctico, extracto de limón, ácido linoleico, MELA WHITE (disponible de Pentapharm), extracto de *Morus alba*, extracto de raíz de morera, niacinamida, 5-octanoílo ácido salicílico, extracto de perejil, extracto de *Phellinus linteus*, derivados de pirogalol, ácido retinoico, retinol,
45 ésteres de retinilo (acetato, propionato, palmitato, linoleato), 2,4 derivados de resorcinol, 3,5 derivados de resorcinol, extracto de cinorrodón, ácido salicílico, 3,4,5 derivados trihidroxibencilo, ácido tranexámico, vitamina D3 y sus análogos, y mezclas de los mismos.
- 50 [0157] También es deseable incluir uno o más filtros solares en las composiciones de la invención. Tales filtros solares incluyen protectores solares químicos UVA o UVB o filtros solares físicos en la forma de partículas. La inclusión de protectores solares en las composiciones que contienen el compuesto inhibidor de -ATPasa H⁺, K⁺ de tipo I o derivado del mismo proporcionará una protección adicional a la piel durante las horas diurnas y promover la eficacia del compuesto inhibidor de -ATPasa H⁺, K⁺ de tipo I o derivado del mismo en la piel. Tales compuestos de protección solar pueden incluir los siguientes:

A. Protectores solares químicos UVA

- 60 [0158] Si se desea, la composición puede comprender uno o más filtros solares UVA. El término "protector solar UVA" significa un compuesto químico que bloquea la radiación UV en el rango de longitud de onda de aproximadamente 320 a 400 nm. Filtros solares UVA preferidos son compuestos de dibenzoilmetano que tienen la fórmula general:

65

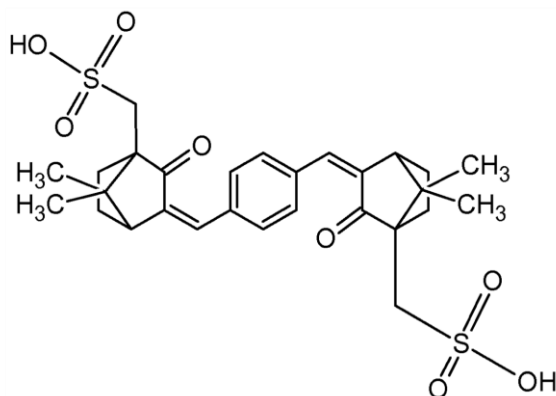


en la que R_1 es H, O y NRR en la que cada R es independientemente H, C_{1-20} alquilo de cadena lineal o ramificada; R_2 es H o OH; y R_3 es H, C_{1-20} alquilo de cadena lineal o ramificada.

[0159] Preferido es cuando R_1 es OR, donde R es un C_{1-20} alquilo lineal o ramificado, preferiblemente metilo; R_2 es H; y R_3 es un C_{1-20} alquilo de cadena lineal o ramificada, más preferiblemente, butilo.

[0160] Ejemplos de compuestos de filtro solar UVA adecuados de esta fórmula general incluyen 4-metildibenzoilmetano, 2-metildibenzoilmetano, 4-isopropildibenzoilmetano, 4-terc-butildibenzoilmetano, 2,4-dimetildibenzoilmetano, 2,5-dimetildibenzoilmetano, 4,4' diisopropilbenzoilmetano, 4-terc-butilo-4'-metoxidibenzoilmetano, 4,4'-diisopropilbenzoilmetano, 2-metilo-5-isopropilo-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-metilo-5-terc-butilo-4'-metoxidibenzoilmetano, y así sucesivamente. Particularmente preferido es 4-terc-butilo-4'-metoxidibenzoilmetano, también conocido como Avobenzona. Avobenzona está disponible comercialmente de Givaudan-Roure bajo la marca comercial Parsol 1789, y Merck & Co. bajo el nombre comercial Eusolex 9020.

[0161] Otros tipos de filtros solares UVA incluyen derivados de ácido sulfónico de dialcanfor, tales como ecamsule, un protector solar vendido bajo el nombre comercial MexorylTM, que es ácido sulfónico de dialcanfor de tereftalideno, que tiene la fórmula:



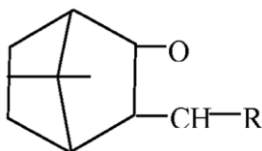
[0162] La composición puede contener de aproximadamente 0,001-20%, preferiblemente 0,005-5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 3% en peso de la composición de protector solar UVA. En la realización preferida de la invención, el protector solar UVA es avobenzona, y está presente en no más de aproximadamente 3% en peso de la composición total.

B. Protectores solares químicos UVB

[0163] El término "filtro solar UVB" significa un compuesto que bloquea la radiación UV en el rango de longitud de onda de aproximadamente 290 a 320 nm. Una variedad de protectores solares químicos UVB existen incluyendo alfa-ciano-beta, ésteres de ácido acrílico beta-difenilo como se expone en la patente de los Estados Unidos No. 3.215.724, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Un ejemplo particular de alfa-ciano-beta, éster de ácido acrílico beta-difenilo es octocrileno, que es 2-etilhexilo 2-ciano-3,3-difenilacrilato. En ciertos casos, la composición puede contener no más de aproximadamente 110% en peso de la composición total de octocrileno. Las cantidades adecuadas varían de aproximadamente 0,001-10% en peso. Octocrileno puede adquirirse de BASF con el nombre comercial Uvinul N-539.

[0164] Otros protectores solares adecuados incluyen derivados de bencilideno alcanfor como se expone en la patente de los Estados Unidos No. 3.781.417, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Tales derivados de bencilideno alcanfor tienen la fórmula general:

5



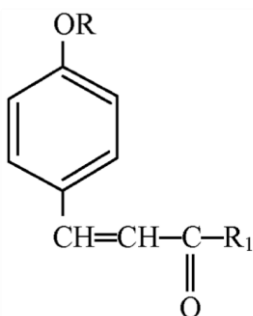
10

en la que R es p-tolilo o estirilo, preferiblemente estirilo. Particularmente preferido es alcanfor 4-metilbencilideno, que es un compuesto protector solar UVB soluble en lípidos vendido bajo el nombre comercial Eusolex 6300 por Merck.

[0165] También son adecuados los derivados de cinamato que tienen la fórmula general:

15

20



25

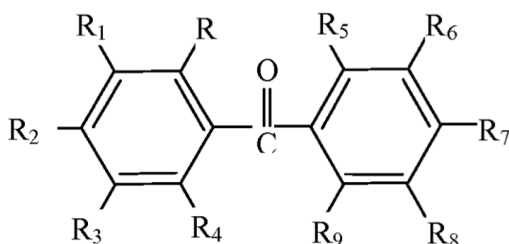
30

en donde R y R₁ son cada uno, independientemente, un alquilo de cadena lineal o ramificada C₁₋₂₀. El preferido es donde R es metilo y R₁ es una cadena ramificada C₁₋₁₀ preferiblemente alquilo C₈. El compuesto preferido es metoxicinamato de etilhexilo, también referido como octoxinato o metoxicinamato de octilo. El compuesto puede ser comprado de Givaudan Corporation con el nombre comercial de Parsol MCX, o BASF con el nombre comercial Uvinul MC 80. También adecuados son derivados mono-, di-, y trietanolamina de tales cinamatos metoxi incluyendo metoxicinamato de dietanolamina. Cinoxato, el derivado de éter aromático del compuesto anterior también es aceptable. Si está presente, el cinoxato se debe encontrar en no más de aproximadamente 3% en peso de la composición total.

35

[0166] También adecuados como agentes de filtro UVB son diversos derivados de benzofenona que tienen la fórmula general:

40



45

50

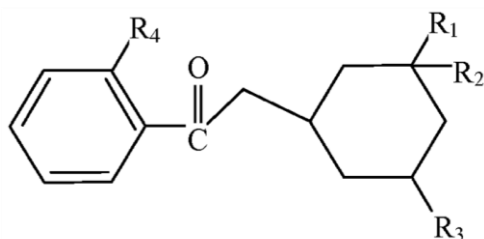
en la que R a través de R₉ son cada uno independientemente H, OH, NaO₃S, SO₃H, SO₃Na, Cl, R "OR", donde R" es alquilo de cadena lineal o ramificada C₁₋₂₀. Ejemplos de tales compuestos incluyen benzofenona 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, y 12. Particularmente preferido es en el que el derivado de benzofenona es benzofenona 3 (también conocida como oxibenzona), benzofenona 4 (también conocida como sulisobenzona), benzofenona 5 (sulisobenzona de sodio), y similares. Más preferido es Benzofenona 3.

55

60

[0167] También adecuados son ciertos derivados de mentilo salicilato teniendo la fórmula general:

65



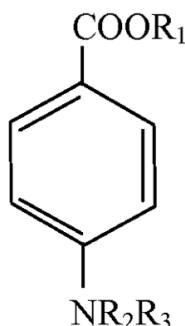
5

- 10 en la que R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 son cada uno independientemente H, OH, NH_2 , o cadena lineal o ramificada de alquilo C_{1-20} . Particularmente preferido es donde R_1 , R_2 y R_3 son metilo y R_4 es hidroxilo o NH_2 , el compuesto que tiene el salicilato de nombre de homomentilo (también conocido como Homosalato) o antranilato de mentilo. Homosalato está disponible comercialmente en Merck con el nombre comercial Eusolex HMS y antranilato de mentilo está disponible comercialmente de Haarmann & Reimer bajo el nombre comercial Heliopan. Si está presente, el Homosalato se debe encontrar en no más de aproximadamente 15% en peso de la composición total.

15

[0168] Varios derivados de ácido benzoico de amino son absorbentes de UVB adecuados que incluyen los que tienen la fórmula general:

20



25

30

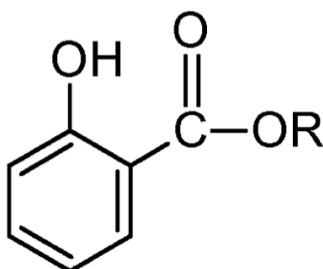
35

- en la que R_1 , R_2 y R_3 son cada uno independientemente H, C_{1-20} alquilo lineal o cadena ramificada que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Particularmente preferido es en el que R_1 es H o C_{1-8} alquilo lineal o ramificado, y R_2 y R_3 son H, o C_{1-8} alquilo de cadena lineal o ramificada. Particularmente preferidos son PABA, PABA de etilo hexilo dimetilo (Padimato O), etildihidroxipropilo PABA, y similares. Si está presente Padimato O se debe encontrar en no más de aproximadamente 8% en peso de la composición total.

40

[0169] Derivados de salicilato también son absorbentes de UVB aceptables. Tales compuestos tienen la fórmula general:

45



50

55

- 60 en donde R es un alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo derivados del compuesto anterior formados a partir de mono-, di-, o trietanolaminas. Particularmente preferidos son salicilato de octilo, TEA-salicilato, DEA-salicilato, y sus mezclas.

65

[0170] Generalmente, la cantidad de la protector solar químico de UVB presente puede variar de aproximadamente 0,001 a 45%, preferiblemente 0,005 a 40%, más preferiblemente de aproximadamente 0,01-35% en peso de la composición total.

[0171] Si se desea, las composiciones de la invención pueden formularse para tener ciertos valores SPF (factor de protección solar) que van desde aproximadamente 1-50, preferiblemente de aproximadamente 2-45, más preferiblemente de aproximadamente 5-30. El cálculo de los valores de SPF es bien conocido en la técnica.

[0172] Las composiciones de la invención pueden contener materiales en partículas en forma de pigmentos, partículas inertes, o mezclas de los mismos. Si están presentes, los rangos sugeridos son de aproximadamente 0,01-75%, preferiblemente aproximadamente 0,5-70%, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 65% en peso de la composición total. En el caso en el que la composición puede comprender mezclas de pigmentos y polvos, los rangos adecuados incluyen de aproximadamente 0,01-75% de pigmento y 0,1-75% de polvo, tales pesos en peso de la composición total. Materiales particulados adecuados pueden incluir los siguientes:

A. Polvos

[0173] La materia en partículas puede ser polvos no pigmentados coloreados o no coloreados (por ejemplo blancos). Polvos no pigmentados adecuados incluyen oxiclورو de bismuto, mica titanada, sílice ahumada, sílice esférica, polimetilmetacrilato, teflón micronizado, nitruro de boro, copolímeros de acrilato, silicato de aluminio, octenilsuccinato de almidón de aluminio, bentonito, silicato de calcio, celulosa, tiza, maíz de almidón, tierra de diatomeas, tierra de batán, almidón de glicerilo, hectorita, sílice hidratada, caolín, silicato de magnesio y aluminio, trisilicato de magnesio, maltodextrina, montmorillonita, celulosa de microcristalina, almidón de arroz, sílice, talco, mica, dióxido de titanio, el laurato de zinc, miristato de zinc, rosinato de zinc, alúmina, attapulgita, carbonato de calcio, silicato de calcio, dextrano, caolín, nylon, silicato de sílice, polvo de seda, sericita, harina de soja, óxido de estaño, titanio hidróxido, fosfato de trimagnesio, polvo de cáscara de nuez, o mezclas de los mismos. Los polvos anteriormente mencionados pueden ser superficie tratada con lecitina, aminoácidos, aceite mineral, silicona, o varios otros agentes, solos o en combinación, que cubren la superficie de polvo y rinda las partículas más lipófilas en la naturaleza.

B. Pigmentos

[0174] Los materiales en partículas pueden comprender diversos pigmentos orgánicos y/o inorgánicos. Los pigmentos orgánicos son generalmente varios tipos aromáticos incluyendo azo, indigoide, trifenilmetano, antraquinona y tintes de xantina que se designan como azules, marrones, verdes, naranjas, rojos, amarillos de D&C y FD&C, etc. Los pigmentos orgánicos generalmente consisten en sales metálicas insolubles de aditivos de color certificados, que se denominan lagos. Los pigmentos inorgánicos incluyen óxidos de hierro, ultramarinos, cromo, colores hidróxido de cromo, y mezclas de los mismos. Los óxidos de hierro de color rojo, azul, amarillo, marrón, negro, y mezclas de los mismos son adecuados.

[0175] La composición puede contener 0,001-8%, preferiblemente 0,01-6%, más preferiblemente 0,05-5% en peso de la composición total de conservantes. Una variedad de conservantes son adecuados, incluyendo, tal como ácido benzoico, alcohol bencílico, benzilhemiformal, bencilparabén, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, butilo parabeno, fenoxietanol, metilo parabeno, propil parabeno, urea de diazolidinilo, benzoato de calcio, propionato de calcio, caprililo glicol, derivados de biguanida, fenoxietanol, captan, diacetato de clorhexidina, digluconato de clorhexidina, clorhexidina dihidrocloruro de dihidroartemisinina, cloroacetamida, clorobutanol, p-cloro-m-cresol, clorofeno, clorotimol, cloroxilenol, m-cresol, o-cresol, hidantoína de DEDM, Hidantoína dilaurato de DEDM, ácido deshidroacético, diazolidinilurea, diisetonato de dibromopropamidina, hidantoína DMDM, y similares. En una realización preferida, la composición está libre de parabenos.

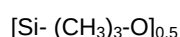
[0176] Las composiciones de la invención pueden contener vitaminas y/o coenzimas, así como antioxidantes. Si es así, 0,001-10%, preferiblemente 0,01-8%, más preferiblemente 0,05-5% en peso de la composición total se sugiere. Las vitaminas adecuadas incluyen ácido ascórbico y sus derivados tales como palmitato de ascorbilo, ascorbato tetrahexidecilo, y así sucesivamente; las vitaminas B como la tiamina, riboflavina, piridoxina, niacina, niacinamida, ácido nicotínico, dinucleótido de ácido nicotínico, y así sucesivamente, así como coenzimas tales como pirofosfato tiamina, dinucleótido de adenina de flavina, ácido fólico, fosfato de piridoxal, ácido tetrahidrofólico, etc. También vitamina A y derivados de los mismos son adecuados. Ejemplos son el palmitato de retinol, retinol, ácido retinoico, así como la vitamina A en forma de beta caroteno. También es adecuada la vitamina E y sus derivados tales como acetato de vitamina E, nicotinato, u otros ésteres de los mismos. Además, las vitaminas D y K son adecuadas.

[0177] Los antioxidantes adecuados son ingredientes que ayudan a prevenir o retardar su deterioro. Ejemplos de antioxidantes adecuados para uso en las composiciones de la invención son sulfito de potasio, bisulfito de sodio, eritrobato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, galato de propilo, hidrocloreuro de cisteína, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, y así sucesivamente.

[0178] Puede ser deseable incluir uno o más ingredientes formadores de película en las composiciones cosméticas de la invención. Formadores de película adecuados son ingredientes que contribuyen a la formación de una película sobre la superficie de queratina. En algunos casos, los formadores de película pueden proporcionar películas que proporcionan larga duración o transferir propiedades de resistencia tal que el cosmético aplicado a la superficie de queratina se mantendrá por periodos de tiempo que van desde 3 a 16 horas. Si está presente, tales formadores de película pueden variar de aproximadamente 0,01 a 50%, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 40%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 35% en peso de la composición total. Los formadores de película se encuentran más a menudo en la forma polimérica y pueden ser polímeros naturales o sintéticos. Si sintéticos, polímeros de silicona, polímeros o copolímeros de siliconas y grupos orgánicos orgánicos pueden ser aceptables. Formadores de película adecuados incluyen, pero no se limitan a:

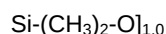
A. Resinas de silicona

[0179] Un tipo particularmente adecuado de película de silicona es una resina de silicona. Las resinas de silicona son generalmente estructuras altamente reticuladas que comprenden combinaciones de unidades M, D, T, y Q. El término "M" significa una unidad siloxi monofuncional que tiene la fórmula general:



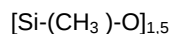
[0180] En los casos en que la unidad M es distinta de metilo (tal como etilo, propilo, etoxi, etc.), la unidad M puede tener una letra a continuación, por ejemplo M'.

[0181] El término "D" significa una unidad siloxi difuncional que tiene la fórmula general:



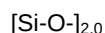
[0182] La unidad difuncional puede estar sustituida con grupos de alquilo distintos de metilo, tales como etilo, propilo, glicol de alquilenos, y similares, en cuyo caso la unidad D puede ser denominada como D', indicando la letra una sustitución.

[0183] El término "T" significa una unidad trifuncional siloxi que tiene la fórmula general:



[0184] La unidad trifuncional puede estar sustituida con sustituyentes distintos de metilo, en cuyo caso puede ser denominado T'.

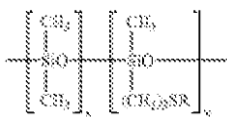
[0185] El término "Q" se refiere a una unidad de siloxi quadrfuncional teniendo la fórmula general:



[0186] Las resinas de silicona que pueden usarse como formadores de película en las composiciones de la invención comprenden preferiblemente combinaciones altamente reticuladas de unidades M, T, y Q. Ejemplos de tales resinas incluyen trimetilsiloxisilicato que se puede adquirir de Dow Corning Corporation como 749 Fluid, o de GE Silicones bajo el nombre comercial SR-1000. También adecuada es una resina de silicona que contiene un gran porcentaje de los grupos T, tales como la resina MK vendida por Wacker-Chemie, que tiene el nombre CTFA polimetilsilsesquioxano.

B. Copolímeros de silicona y monómeros orgánicos

[0187] También adecuados para uso como los formadores de película son copolímeros de silicona y monómeros orgánicos tales como acrilatos, metacrilatos, y similares. Ejemplos de tales polímeros formadores de película adecuados incluyen los que comúnmente se denominan copolímeros de acrilato de silicona o de silicona de vinilo, tales como los vendidos por 3M bajo el nombre de marca polímeros "Silicone Plus" tales como SA-70, que tienen la denominación CTFA Polisilicona-7 y es un copolímero de metacrilato de isobutilo y n-butilo bloqueado terminalmente metacrilato de poldimetilsiloxano propilo; o VS-70 que tiene el nombre CTFA Polisilicona-6, que es un copolímero de dimetilsiloxano y metilo-3 siloxano mercaptopropilo reaccionado con metacrilato de isobutilo; o VS-80, que tiene el nombre CTFA Polisilicona-8, que tiene la estructura general:



donde R representa el radical de copolímero de acrilatos.

C. Polímeros orgánicos

5

[0188] También adecuados son formadores de película que incluyen diversos tipos de polímeros orgánicos tales como polímeros formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, o sus simples ésteres de ácidos carboxílicos C₁₋₁₀, tales como metacrilato de metilo, acrilato de metilo, y similares.

10

[0189] También son adecuados diversos tipos de polímeros naturales tales como goma laca, resinas naturales, quitina, y similares.

15

[0190] También puede ser deseable incorporar una o más enzimas de reparación del ADN en la composición de la invención. Los intervalos sugeridos son de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 35%, preferiblemente de aproximadamente 0,00005 a aproximadamente 30%, más preferiblemente de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 25% de una o más enzimas de reparación del ADN.

20

[0191] Las enzimas de reparación del ADN como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5,077,211.; 5.190.762; 5.272.079; y 5.296.231, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad, son adecuadas para uso en las composiciones y el método de la invención. Un ejemplo de una enzima de reparación tal ADN puede ser comprado de AGI Dermatics bajo el nombre comercial Roxisomas®, y tiene el nombre INCI de extracto *Arabidopsis Thaliana*. Puede estar presente solo o en mezcla con lecitina y agua. Esta enzima de reparación del ADN es conocida por ser eficaz en la

25

reparación de daños de mutación de base 8-oxo-diGuanina.

30

[0192] Otro tipo de enzima de reparación de ADN que puede ser utilizado es uno que se sabe que es eficaz en la reparación de daño de mutación de base de guanina O6-metilo. Es vendido por AGI/Dermatics bajo el nombre comercial Adasomas®, y tiene el nombre INCI de fermento *Lactobacillus*, que se puede añadir a la composición de la invención por sí mismo o en mezcla con lecitina y agua.

35

[0193] Otro tipo de enzima de reparación de ADN que puede ser utilizado es uno que se sabe que es eficaz en la reparación de dímeros TT. Las enzimas están presentes en las mezclas de materiales biológicos o botánicos. Ejemplos de tales ingredientes son vendidos por AGI/Dermatics bajo los nombres comerciales Ultrasomas® o Photosomas®. Ultrasomas® comprende una mezcla de *Micrococcus* lisado (un producto final de la lisis controlada de una especie de *Micrococcus*), lecitina, y agua. Photosomas® comprende una mezcla de extracto de plancton (que es el extracto de una biomasa que incluye enzimas de uno o más de los siguientes organismos: thalassoplankton, micro-algas verdes, diatomeas, algas verde-azul y fijadoras de nitrógeno), agua, y lecitina.

40

45

[0194] Otro tipo de enzima de reparación de ADN puede ser un componente de varios lisados bacterianos inactivados tales como *bífida* lisada o lisado de fermento de *bífida*, este último un lisado de bacterias *Bifido* que contiene los productos metabólicos y fracciones citoplasmáticas cuando bacterias *Bifido* son cultivadas, inactivadas y luego desintegradas. Este material tiene la denominación INCI de lisado de fermento *Bifida*.

50

[0195] Otras enzimas de reparación del ADN adecuadas incluyen endonucleasa V, que puede producirse por el gen DENV del bacteriófago T4. También adecuada es endonucleasa T4; O-6-metilguanina-metiltransferasas de ADN; fotoliasas, glicosilasas básicas tales como glicosilasas de uracilo e hipoxantina-ADN; endonucleasas apurínicas apirimidínicas; exonucleasas ADN, glicosilasas de bases dañadas (por ejemplo, glicosilasa 3-metiladenina-DNA); correndonucleasas solas o en complejos (por ejemplo, complejo de endonucleasa E. coli uvrA/uvrB/uvrC); Nucleasa APEX, que es una enzima de reparación de ADN multi-funcional a menudo denominado "APE"; reductasa de dihidrofolato; transferasa terminal; polimerasas; ligasas; y topoisomerasas.

55

60

[0196] Otros tipos de enzimas de reparación del ADN adecuados pueden ser clasificados por el tipo de reparación facilitado e incluyen BER (reparación por escisión de base) o enzimas de factor de BER como glicosilasa uracilo-ADN (UNG); glicosilasa de ADN de uracilo monofuncional selectiva de filamento único (SMUG1); 3,N(4)-glicosilasa de etenocitosina (MBD4); ADN-glicosilasa de timina (TDG); glicosilasa de ADN de adenina A/G-específica (MUTYH); glicosilasa de ADN 8-oxoguanina (OGG1); endonucleasa tipo III (NTHL1); glicosilasa de ADN de 3-metiladenina (MPG); glicosilasa de ADN/liasa AP (NEIL1 o 2); AP endonucleasa (APEX 1 y 2), ligasa de ADN (LIG3), factor accesorio de la ligasa (XRCC1); ADN 5'-quinasa/3'-fosfatasa (PNKP); ribosiltransferasa ADP (PARP1 o 2).

65

[0197] Otra categoría de enzimas de reparación del ADN incluye aquellos que se cree que revierten directamente daños tales como transferasa de alquilo de O-6-MeG (MGMT); dioxigenasa 1-meA (ALKBH2 o ALKBH3).

[0198] Sin embargo, otra categoría de enzimas que pueden funcionar para reparar entrecruzamientos de ADN/proteína incluye Tyr-DNA fosfodiesterasa (TDP1).

5 **[0199]** También adecuados son las enzimas de reparación de MMR (desajuste de reparación por
escisión) del ADN, tales como homólogo de proteína MutS (MSH2); proteína de reparación de genes
(MSH3); mutS homólogo 4 (MSH4); MutS homólogo 5 (MSH5); o proteína de unión de desajustes G/T
(MSH6); Proteína de reparación del desajuste ADN (PMS1, PMS2, MLH1, MLH3); proteína tipo 2
10 incrementada por segregación postmeiótica (PMS2L3); o 4 pseudogen tipo 2 incrementado por
segregación postmeiótica (PMS2L4).

15 **[0200]** También adecuadas son las enzimas de reparación de ADN conocidas como enzimas de
reparación por escisión de nucleótidos (NER) e incluyen aquellos tales como proteína C-
complementada de grupo xeroderma pigmentosa (XPC); RAD23 (*S. cerevisiae*) homólogo (RAD23B);
caltractina isoforma (CETN2); proteína RFA 1, 2, de 3 (RPA1, 2, o 3); 3' a 5' helicasa ADN (ERCC3); 5'
a 3' helicasa de ADN (ERCC2); factor de transcripción básico (GTF2H1, GTF2H2, GTF2H3, GTF2H4,
GTF2H5); quinasa de activación de CDK (CDK7, CCNH); proteína de interacción G1-ciclina (MNAT1);
ADN de la proteína de reparación por escisión ERCC-1 o RAD-51; reparación por escisión de
complementación cruzada 1 (ERCC1); ligasa de ADN 1 (LIG1); helicasa dependiente de ATP (ERCC6);
y similares.

20 **[0201]** También pueden ser adecuadas enzimas de reparación del ADN en la categoría que facilitan la
recombinación homóloga e incluyen, pero no se limitan a la reparación de ADN de la proteína RAD51
homólogo (RAD51, RAD51L1, RAD51B etc.); proteína de reparación ADN XRCC2; proteína de
reparación ADN XRCC3; proteína de reparación ADN RAD52; ATPasa (RAD50); 3' exonucleasa
25 (MRE11A), etc.

30 **[0202]** Las enzimas de reparación de ADN que son polimerasas de ADN también son adecuadas e
incluyen la polimerasa de ADN de la subunidad beta (POLB); polimerasa gamma ADN (POLG);
subunidad delta de polimerasa ADN (POLD1); ADN polimerasa II subunidad A (POLE); Proteína auxiliar
delta de polimerasa ADN (PCNA); polimerasa zeta ADN (Polz); homólogo MAD2 (REV7); eta de
polimerasa ADN (polh); kappa de polimerasa de ADN (POLK); y similares.

35 **[0203]** Varios tipos de enzimas de reparación del ADN, que a menudo se denominan "edición y
procesamiento de nucleasas" incluyen 3'-nucleasa; 3'-exonucleasa; 5'-exonucleasa; endonucleasa; y
similares.

[0204] Otros ejemplos de enzimas de reparación de ADN incluyen helicasas de ADN que incluye tales
como helicasa de ADN ATP y así sucesivamente.

40 **[0205]** Las enzimas de reparación de ADN pueden estar presentes como componentes de extractos
botánicos, lisados bacterianos, materiales biológicos, y similares. Por ejemplo, extractos botánicos
pueden contener enzimas de reparación de ADN.

[0206] La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Ejemplo I - Preparación de una composición para aclarar la piel

[0207]

TABLA II
COMPOSICIÓN DE ACLARAMIENTO DE LA PIEL

5	MATERIAL	PORCENTAJE DE PESO
	<u>Fase I</u>	
10	Agua/fenilo trimeticona/dicapriilo	51,0000
	carbonato/cimeticona/fosfolípidos	
	Dehidroacetato sódico	0,1000
	EDTA disódico	0,1400
15	<u>Fase II</u>	
	Glicerina	3,0000
	Omeprazol	0,0035
	Octenilsuccinato de almidón de aluminio	1,0000
20	<u>Fase III</u>	
	Agua purificada	40,8065
	Acrilatos/C10-30 polímero reticulado de acrilato de alquilo	0,3000
	Carbómero	0,3500
25	<u>Fase IV</u>	
	Glicerina	1,0000
	Goma de xantana	0,2000
30	<u>Fase V</u>	
	Agua purificada	2,0000
	Trietanolamina	0,1000
	TOTAL	100,0000
35	[0208] Procedimiento: En hervidor de agua principal, calentar ingredientes de Fase I a 60°C. y mezclar hasta ser uniformes. En un hervidor separado, premezclar ingredientes de Fase II hasta quedar uniformes y añadir a la caldera principal. Premezclar ingredientes de fase III hasta ser uniformes y sumarse a la caldera principal. Premezclar ingredientes de Fase IV hasta ser uniformes y sumarse a la caldera principal. Hornear la mezcla en la caldera principal con un mezclador homogeneizador durante	
40	15 minutos mientras que se mantiene la temperatura a 60°C. Premezclar ingredientes de Fase V hasta aclararse. Enfriar el lote en la caldera principal a 30°C. Añadir ingredientes de la Fase V al lote y mezclar hasta ser uniformes. El pH final del lote es 5,35.	
45	Ejemplo 2 - <u>Estudio Clínico</u>	
	[0209] Este estudio fue diseñado para determinar la eficacia para aclarar la piel de los 2-piridilmetilsulfonilino-benzimidazoles.	
50	[0210] Diez voluntarios femeninos, de 18-45 años de edad y que tiene piel de tipo I-II (Fitzpatrick, T.B., Ultraviolet-induced Pigmentary Changes: benefits and hazards, Curr. Probl. Dermatol. 15: 25-38, 1986) fueron reclutados de una población local en el estado de Nueva York. Panelistas cualificados estaban en la salud normal, sin evidencia de enfermedad aguda o crónica, incluyendo problemas dermatológicos. Sujetos que presentan quemaduras solares actuales, erupciones, arañazos, marcas de quemaduras, etc., que puedan interferir con la evaluación de resultados de la prueba se excluyeron del estudio. También se excluyeron las mujeres embarazadas o lactantes. En el examen, el sitio de prueba de cada sujeto estaba desprovisto de las verrugas excesivas, nevi, lunares, quemaduras solares, bronceado, cicatrices y lesiones dérmicas activas. Los panelistas no usaban retinoides sistémicos o tópicos, antihistamínicos o agentes similares, no había sido usados de tales productos durante al menos dos semanas antes del comienzo del estudio, y estuvieron de acuerdo en que no se utilizarían tales productos durante el curso del estudio. Los sujetos expresaron su disposición a cooperar con el investigador y demostraron la capacidad para entender el propósito del estudio y los riesgos asociados con la participación en el estudio. Los panelistas firmaron un formulario de consentimiento informado antes del inicio del estudio.	
60		
65	[0211] Áreas distintas (aproximadamente 4 cm ²) correspondientes a los materiales de prueba fueron marcados en las espaldas de los panelistas. Sitios adicionales fueron marcados como los no tratados, no irradiados y los sitios irradiados no tratados. Los sitios fueron expuestos a una sola exposición de	

irradiación de 3,5 MED de UVB. La fuente de radiación era un arco de xenón Solar Simulator (150 Watt) con filtros (mm UG-5) para exponer la piel a los rayos UV-B y UV-A de la irradiación. Inmediatamente después de la irradiación, los sitios fueron tratados con los materiales de prueba cada día (con la excepción de los sábados y domingos) durante cuatro semanas. Material de ensayo 1 es la formulación en la Tabla II del Ejemplo I. Se proporciona material de ensayo comparativo 1 a continuación en la Tabla III. Lecturas de cromómetro (valores de reflectancia) se obtuvieron usando un cromómetro Minolta dos veces a la semana durante cuatro semanas. El cromómetro mide la diferencia de reflectancia, L^* , de la piel. El cambio en el valor de la diferencia en la reflectancia, ΔL^* en cada uno de los días en que se toman las mediciones se mide contra un valor de color de la piel de línea de base de la piel no irradiada no tratada medida en cada punto de tiempo. Los valores de reflectancia observados para todos los puntos de tiempo se registran en un gráfico, y se calcula el área debajo de la curva para cada sitio de prueba. El factor aclarador de la piel se calcula como el área bajo la curva de la zona tratada restada del área bajo la curva del sitio no tratado.

[0212] Como se muestra en la figura, la composición que contiene el omeprazol mostró un excelente efecto aclarador de la piel en la tercera semana y la cuarta semana de tratamiento, que tienen los respectivos factores de aligeramiento de 3,08 y 4,63. En contraste, la formulación de ensayo comparativo que contiene ácido kójico (más de 500 veces la concentración del omeprazol) exhibió índices de aligeramiento 2,01 y 3,14 a la tercera semana y cuarta semana, respectivamente.

[0213] Los resultados obtenidos utilizando la fórmula que contiene omeprazol son particularmente impresionantes en comparación con los resultados obtenidos en otro estudio utilizando 4% de hidroquinona. Los factores de aligeramiento observados para la hidroquinona fueron 3,2 y 5,0, a la tercera semana y la cuarta semana de tratamiento, respectivamente.

TABLA III
COMPOSICIÓN DE ACLARAMIENTO DE LA PIEL COMPARATIVA

MATERIAL	PORCENTAJE DE PESO
<u>Fase I</u>	
Agua/fenilotrimeticona/dicapriolo/ciclometicona/dimeticonol/fosfoglicéridos/carbómero/trietanolamina	50,00
Dehidroacetato sódico	0,10
EDTA disódico	0,14
<u>Fase II</u>	
Glicerina	3,00
Octenilsuccinato de almidón de aluminio	1,00
<u>Fase III</u>	
Agua purificada	39,81
Acrilatos/C10-30 polímero reticulado de acrilato de alquilo	0,30
Carbómero	0,35
Ácido kójico	2,00
<u>Fase IV</u>	
Glicerina	1,00
Goma de xantana	0,20
<u>Fase V</u>	
Agua purificada	1,00
Trietanolamina	0,20
TOTAL	100,00

[0214] **Procedimiento:** En hervidor de agua principal, calentar ingredientes de Fase I a 60°C. y mezclar hasta ser uniformes. En una caldera separada, premezclar ingredientes de Fase II hasta quedar uniformes y añadir a la caldera principal. Premezclar ingredientes de fase III hasta ser uniformes y sumarse a la caldera principal. Premezclar ingredientes de Fase IV hasta ser uniformes y sumarse a la caldera principal. Hornear la mezcla en la caldera principal con un mezclador homogeneizador durante 15 minutos mientras que se mantiene la temperatura a 60°C. Premezclar ingredientes de Fase V hasta

aclararse. Enfriar el lote en la caldera principal a 30°C. Añadir ingredientes de Fase V al lote y mezclar hasta ser uniformes. El pH final del lote es 5,12.

5 [0215] Que el omeprazol se puede usar en una formulación para aclarar la piel es un descubrimiento sorprendente e inesperado, puesto que un experto en la técnica no podría haber predicho que un inhibidor de ácido del estómago sería al menos tan eficaz como un agente de aclaramiento estándar, ácido kójico (que se utiliza en casi 600 veces la concentración de omeprazol) y comparable a la utilización de una formulación que contiene 4% de hidroquinona (que se utiliza en más de 1.000 veces la concentración de omeprazol, y por encima del límite legal 2% para su uso en productos de consumo).

10 [0216] El mecanismo de acción de los inhibidores de -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I en aclaramiento/despigmentación de la piel está bajo investigación. Los inventores han determinado previamente que, mientras que se requiere 250 µg/ml de omeprazol para inhibir moderadamente la actividad de tirosinasa humana en el ensayo de tubo de ensayo utilizando extractos de melanocitos humanos, para inhibir melanogénesis en melanocitos en cultivo, la concentración efectiva de omeprazol es aproximadamente 5-50 µg/ml.

15 [0217] Por lo tanto, el mecanismo de inhibición de la melanogénesis por omeprazol no parece ser la inhibición directa de la actividad de tirosinasa. Además, los inventores han determinado, por tratamiento de las células con omeprazol, extrayendo el ARN total y la medición de los niveles de la tirosinasa o ARNm de MITF específica utilizando cebadores complementarios específicos de genes y RT-PCR, que el omeprazol no cambia los niveles de tirosinasa o ARNm de MITF en células de melanoma de ratón B16F10. Omeprazol disminuye el nivel de proteína de tirosinasa, como se determina por análisis con transferencias de Western utilizando anticuerpos específicos para la tirosinasa de ratón. También se observó, utilizando un ensayo para la tirosinasa con L-DOPA como sustrato, que omeprazol disminuye la actividad de la tirosinasa de extractos de células B16F10. Es posible que el pH de melanosomas, aparte de la regulación de la actividad de tirosinasa, también regula el tráfico y la maduración de la tirosinasa. Por lo tanto, un cambio en el pH también puede reducir la cantidad de proteína de tirosinasa, así como la disminución de su actividad.

20 [0218] *Ancans et al.* (2001), *supra*, ha sugerido que, a medida que la proteína p-locus (que puede ser un antiportador Na⁺/H⁺) en melanosomas media la neutralización de pH melanosomal, esta proteína podría ser un punto de control clave para la pigmentación de la piel. Sin embargo, esta proteína también no parece ser el objetivo para el omeprazol. Los inventores han demostrado, por comparación de secuencia de proteína con la proteína diana conocida de omeprazol en células parietales humanas, que la proteína p-locus y la bomba gástrica no tienen homología de secuencia; es decir, no hay cisteínas en la proteína p-locus, que son comparables a los de la bomba gástrica, para enlazar omeprazol. Los inventores han determinado además que el único objetivo conocido para la unión de omeprazol, la proteína ATP4A (bomba gástrica), no parece que se expresa en melanocitos humanos, ya que, como se determina usando cebadores específicos de genes y RT-PCR, el ARNm para la bomba gástrica no se encuentra en los melanocitos. Por lo tanto, sorprendentemente, los compuestos inhibidores de PPI pueden no funcionar de la misma manera en las melanosomas (si el objetivo está en melanosomas) como lo hacen en las células parietales del estómago. Los estudios de proteínas ATPA7 y ATP12A, también están presentes en las células parietales gástricas, y que están estructuralmente relacionadas con ATP4A, indican que cada una de estas bombas no contienen cisteínas en un locus apropiado para la unión de omeprazol. Así, el mecanismo de acción de los inhibidores de omeprazol y otros inhibidores de -ATPasa H⁺, K⁺ de tipo I en la inhibición de la melanogénesis es novedoso e inesperado de cualquiera de las enseñanzas de la técnica anterior.

50

55

60

65

Reivindicaciones

- 5 **1.** Una composición aplicable por vía tópica para aclaramiento o despigmentación de la piel, que comprende:
- 10 - en el intervalo de 0,00005% a 0,5% de un compuesto que es un inhibidor de -ATPasa K⁺/H⁺ de Tipo I, siendo el compuesto seleccionado de omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, leminoprazol, timoprazol, y sulfuros y sales de sodio de los mismos, y;
- 15 - un compuesto de protector solar;
- formulándose dicha composición aplicable por vía tópica en un vehículo, excipiente o diluyente aplicable tópicamente, cosméticamente o dermatológicamente aceptable para el mismo.
- 15 **2.** La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 1 para el aclarado o la despigmentación de la piel, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en sulfuro de omeprazol, sulfuro de lansoprazol, sulfuro de pantoprazol, sulfuro de rabeprazol, sulfuro de leminoprazol y sulfuro de timoprazol.
- 20 **3.** La composición tópica según la reivindicación 2 para el aclaramiento de la piel o la despigmentación, donde la composición aplicable por vía tópica comprende sulfuro de omeprazol.
- 25 **4.** La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 1 para aclarar la piel o la despigmentación, que comprende además un agente adicional para aclarar la piel.
- 30 **5.** La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 1 para el aclarado o despigmentación de la piel, que está en forma de una composición anhidra, una solución de base acuosa, una suspensión, una dispersión, una loción, un suero, una esencia, una emulsión, una leche, una crema, un gel, una pasta, un ungüento, un aerosol, un palo, un mousse, un aerosol o microcápsulas.
- 35 **6.** Un método no terapéutico de un rayo o la despigmentación de la piel, que comprende aplicar a la piel en necesidad de tal tratamiento una composición aplicable por vía tópica que comprende en el intervalo de 0,00005% a 0,5% de un compuesto que es un inhibidor de -ATPasa, K⁺/H⁺ de Tipo I, siendo el compuesto seleccionado de omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, leminoprazol, timoprazol, y sulfuros y sales de sodio de los mismos; formulándose dicha composición aplicable por vía tópica en un vehículo, excipiente o diluyente aplicable tópicamente, cosméticamente o dermatológicamente aceptable para el mismo.
- 40 **7.** El método de la iluminación o la despigmentación de la piel según la reivindicación 6, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en sulfuro de omeprazol, sulfuro de lansoprazol, sulfuro de pantoprazol, sulfuro de rabeprazol, sulfuro de leminoprazol y sulfuro de timoprazol.
- 45 **8.** El método de la iluminación o la despigmentación de la piel según la reivindicación 7, donde la composición aplicable por vía tópica comprende sulfuro de omeprazol.
- 50 **9.** La composición aplicable por vía tópica para el uso para aclarar o despigmentación de la piel, composición que comprende en el intervalo de 0,00005% a 0,5% de un compuesto que es un inhibidor de -ATPasa Tipo I, K⁺/H⁺, siendo el compuesto seleccionado de omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, leminoprazol, timoprazol, y sulfuros y sales de sodio de los mismos, comprendiendo dicha composición además un compuesto de filtro solar, un agente para aclarar la piel adicional, o una combinación de los mismos y formulándose dicha composición aplicable por vía tópica en un vehículo, excipiente o diluyente aplicable tópicamente, cosméticamente o dermatológicamente aceptable.
- 55 **10.** El método para aclaramiento o despigmentación de la piel, de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la composición tópicamente aplicable está en forma de una composición anhidra, una solución de base acuosa, una suspensión, una dispersión, una loción, un suero, una esencia, una emulsión, una leche, una crema, un gel, una pasta, un ungüento, un aerosol, un palo, un mousse, un aerosol o microcápsulas.
- 60
- 65

