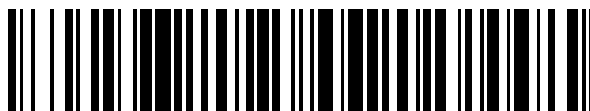


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 812**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2011** **E 16175081 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017** **EP 3103437**

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:

12.03.2018

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. y

ICHIHASHI, MASAMITSU.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

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

ES 2 658 812 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

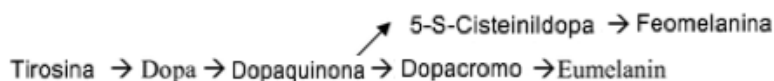
5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo técnico

10 **[0001]** La presente invención se refiere a nuevas composiciones cosméticas y/o dermatológicas tópicamente aplicables que comprenden agentes despigmentantes para tratar la piel de la cara y/o el cuerpo con el fin de aclarar la piel, el tono de la piel y/o tratar las áreas de hiperpigmentación. Más específicamente, los agentes despigmentantes son inhibidores de -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I seleccionadas del grupo que consiste en SCH 28080 (2-metilo-8-(fenilmetoxi) imidazo (1,2a) piridina-3-acetonitrilo) y SCH 32651 (3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]pirazina).

15 2. Descripción de la técnica anterior

20 **[0002]** Los consumidores de productos para aclarar la piel gastan más de \$ 1 mil millones anualmente en busca de piel con un tono uniforme en sus caras, manos y cuerpos. El desarrollo de áreas de hiperpigmentación en la piel obviamente es de gran preocupación para estas personas. Las áreas hiperpigmentadas son causadas por una concentración de melanina en los queratinocitos localizados en o cerca de la superficie de la piel. El pigmento de melanina se produce en melanocitos en orgánulos altamente especializados conocidos como melanosomas. Los melanocitos se encuentran en varios lugares del cuerpo, incluso en la capa inferior de la epidermis de la piel, el iris del ojo y el cabello. La fabricación de melanina comienza cuando las enzimas que producen melanina se activan 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, la eumelanina, que es de color marrón o negro, y la feomelanina, que es roja o amarilla. El mecanismo de formación de melanina incluye los siguientes mecanismos principales:



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

40 **[0004]** Una vez que los melanosomas se cargan con melanina, los melanosomas se transportan a lo largo de una ruta secretora hasta su destino final en los queratinocitos, que son células de barrera en la capa superior de la piel, y en el cabello, y a otras ubicaciones del cuerpo. La cantidad de melanina transportada y la mezcla de los pigmentos determina la piel, los ojos y el color del cabello en los humanos. La melanina funciona para proteger el ADN de las células de la piel mediante la absorción de la radiación ultravioleta que puede dañar el ADN y dejar la piel vulnerable al daño celular, incluidas las quemaduras solares, el envejecimiento prematuro y el cáncer de piel.

45 **[0005]** Se conocen diversos agentes despigmentantes que tienen diferentes mecanismos de acción y niveles de eficacia. Los agentes despigmentantes pueden actuar directamente sobre los melanocitos epidérmicos, como la destrucción de estas células. Uno de esos agentes es la hidroquinona y sus derivados. La hidroquinona también compite por la oxidación de la tirosina en los melanocitos activos. Aunque son altamente eficaces como agentes despigmentantes, el uso de estos compuestos, en vista de su citotoxicidad, está legalmente limitado a una concentración del 2% sin receta médica en los EE.UU., y no está disponible sin receta en otros lugares. Los ejemplos de otros agentes despigmentantes incluyen ácido kójico, que quela el ion de cobre en el sitio activo de la tirosinasa; pero que tiende a ser inestable en el procesamiento de cosméticos; peróxido de hidrógeno, que inhibe la melanogénesis porque blanquea la melanina pero es inestable; ácido ascórbico, que convierte la dopaquinona en dopa, pero que tiene baja actividad y baja estabilidad; ácido salicílico y ácido láctico, que aumentan el recambio celular; y ácidos grasos insaturados, como el ácido linoleico, que afectan el procesamiento y la función de la tirosinasa en conexión con la ruta ubiquitina-proteasoma.

60 **[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 al alterar el procesamiento y clasificación de tirosinasa a través de la ruta secretora (translocación a través de orgánulos unidos a la membrana, por ejemplo, retículo endoplasmático → Golgi → endosomas → melanosomas en melanocitos). Un mecanismo de despigmentación adicional podría implicar la modulación de la transcripción del ARN mensajero de tirosinasa (ARNm) y su estabilidad postranscripcional. Los agentes despigmentantes también pueden actuar descomponiendo melanina ya formada.

[0007] Durante el cribado rutinario de compuestos para la inhibición de la melanogénesis en células de melanoma de ratón B16F10 cultivadas, los inventores descubrieron inesperadamente que una clase de compuestos denominados benzimidazoles sustituidos inhibía 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 que, según se informa, solo se encuentra en la membrana citoplásmica apical de 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 se ha encontrado en los melanocitos y los inventores no pudieron detectar su expresión génica en los melanocitos. Se ensayó otro inhibidor de la bomba de protones gástricos, un compuesto de imidazopiridina sustituido con un sitio reactivo diferente, y también sorprendentemente inhibió 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 el pH melanosomal. Sin embargo, la literatura ha sido contradictoria en cuanto a si la melanogénesis se ve 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.*, 117 (2) 2001; 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, N, Arudhra Darshanam, B. N., 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. and Biophys.* 33: 349-356, 1996), y que la acidificación de diversos compartimentos intracelulares es importante para una serie de procesos (Van Dyke, R.W.: Acidification of Lysosomes and Endosomes, *Sub-Cellular Biochem.*, 27: 331-360, 1996; Grabe, M. y Oster, G.: Regulation of Organelle Acidity, *J. General Physiol.* 117: 329-344, 2001). Devi *et al.* propusieron que dado que los melanosomas pueden ser ácidos, el pH melanosómico bajo facilita la melanogénesis y, por lo tanto, la actividad de tirosinasa es óptima a pH ácido e inactiva a pH neutro (Devi, CC, Tripathi R. K., Ramaia, A, pH-dependent Interconvertible Allosteric Forms of Murine Melanoma Tyrosinase: 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 en la oscuridad son significativamente más ácidos que los de sujetos con pigmentación ligera, y que esta acidez parece estar localizada en los melanosomas (Gunathilake R., Schurer N., Shoo B., Celli, A.), Hachem JP, Curmrine D., Sirimanna, G., Feingold K., Mauro t., Elias P.: Mecanismo regulado por pH explica las diferencias de tipo pigmentario en la función de barrera epidérmica. *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 pH casi neutro y que su actividad se pierde con un pH decreciente (Hearing, V.J. 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. R.A.: Optimized Assay for Mammalian Tyrosinase (Polyphenol Feniloxidase), *Anal. Biochem.*, 139: 345-352, 1984). Ancans *et al.* informaron que el pH melanosomal casi neutro es óptimo para la actividad de la tirosinasa humana, la melanogénesis y la velocidad de maduración de los melanosomas, y que el pH bajo suprime la producción de melanina en los melanocitos caucásicos. Se observó además que la relación entre la producción de eumelanina/feomelanina y la velocidad de maduración de los melanosomas está regulada 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, J. D., Tobin, J., Hoogduijn, J.J. Smit, N.P., Wakamatsu, K., y Thody, A.J.: Melanosomal pH Controls Rate of Melanogenesis, Eumelanin/Phaeomelanin Ratio and Melanosome Maturation in Melanocytes and Melanoma Cells, *Experimental Cell Research* 268: 26-35, 2001). Estudios de Smith *et al.* también sugirieron que el pH interno de los melanosomas en los caucásicos es ácido, y en este pH la tirosinasa es inactiva, mientras que el pH de los melanosomas de los negros parece ser más neutral y óptimo para la actividad de 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, existe un desacuerdo en la literatura sobre el papel del pH del melanosoma en la producción de melanina.

[0009] Puri *et al.* informaron el pH aberrante del gen "p" de ratón (melanocitos de dilución de ojos rosados (p)) y, basándose en un hallazgo de menos melanosomas ácidos, hipotetizaron que la proteína p funciona en la acidificación de melanosomas, por ejemplo, un intercambio de ionización o proteína de canal, en la membrana melanosomal, que puede afectar la actividad y/o el enrutamiento 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.* sugirieron hipótesis alternativas a Puri, ya que la proteína p no utiliza energía del ATP que le permitiría funcionar como un transportador iónico contra un gradiente de protones. Ancans *et al.* trataron mutantes y melanosomas de tipo salvaje con inhibidores de la bomba de protones de tipo v (responsables de la acidificación de orgánulos) y se observó que, en células mutantes, la neutralización daba como resultado un aumento del contenido de melanina, mientras que no hubo cambios significativos en las células de tipo silvestre. El estudio sugirió que la proteína P-locus tiene un papel en la creación de un microambiente local casi neutro y que este cambio facilita la actividad de la 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⁺ (NHEs), (Ancans, J., Hoogduijn, 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.* Sugirieron que la bafilomicina A1 y la monensina tienen un doble papel en el

procesamiento de la tirosinasa: reducción de los niveles de tirosinasa retenida en el retículo endoplasmático y facilitar la liberación de tirosinasa del retículo endoplasmático al aparato de Golgi al aumentar el pH en el retículo endoplasmático o el compartimento intermedio de retículo-Golgi endoplasmático (Halaban, R., Patton, RS, 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 WO 2004/080430 describe métodos para mejorar la calidad de la piel aplicando tópicamente sobre la piel un compuesto modificador de la respuesta inmune (IRM). El documento EP 1 657 242 describe compuestos derivados de imidazopiridina como antagonistas del receptor de hormona concentrante de melanina. El documento EP 0 068 378 divulga imidazo(1,2-a)piridinas y pirazinas como agentes antisecretorios y citoprotectores para el tratamiento de enfermedades ulcerosas. El documento WO 98/15276 describe el uso de heterociclos de nitrógeno policíclicos para modular la producción de melanina en la piel y el cabello. Scott C.K. et al. European Journal of Pharmacology, 112 (1985) 268-270, describen agentes antiulcerosos.

[0011] Por lo tanto, no existe una guía clara de la literatura sobre si el aumento o la disminución del pH de los orgánulos ácidos, incluidos los melanosomas, beneficiarían a la despigmentación. Incluso si se formulara la hipótesis de que podrían ser deseables agentes que inhiban la neutralización del pH en los melanocitos, antes de la presente invención, no existían medios reconocidos para reducir el pH de los orgánulos ácidos y, por lo tanto, ciertamente ninguno era seguro. Los compuestos de ajuste de pH disponibles, como la bafilomicina A1 y la monensina, aumentan el pH de los orgánulos 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 compuestos y composiciones seguras y eficaces que consiguen aclarar o despigmentar la piel, y a sus métodos de uso.

[0013] Específicamente, la invención se refiere a composiciones que comprenden una cantidad eficaz para aclarar o despigmentar la piel de al menos un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en SCH 28080, SCH 32651.

[0014] En esta invención se incluyen sales farmacéuticamente, cosméticamente y dermatológicamente aceptables de los compuestos, estereoisómeros y enantiómeros anteriores de los mismos, libres de o mezclados con otros enantiómeros o estereoisómeros y dichos compuestos en composiciones con portador cosméticamente, dermatológicamente o farmacéuticamente aceptable de las mismas.

[0015] Esta invención se refiere además a métodos para aclarar o despigmentar la piel mediante la administración a la piel que lo necesita de una composición que comprende una cantidad segura y eficaz de un activo aclarante o despigmentante de la piel como se describe en este documento.

[0016] Las composiciones de la invención pueden consistir esencialmente en el compuesto activo aclarante o despigmentante de la piel. Por "que consta esencialmente de", 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 para aclarar o desprender la piel.

[0017] Como se usa en el presente documento, el término "aplicación tópica" significa estratificar directamente o extenderse sobre la piel exterior.

[0018] Como se usa en el presente documento, el término "cosmética o dermatológicamente aceptable" significa adecuado para el uso en contacto con la piel sin toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

[0019] Como se usa en el presente documento, el término "región hiperpigmentada" significa una región localizada de la piel que tiene un alto contenido de melanina.

[0020] Como se usa en el presente documento, el término "aclarar la piel" o "despigmentación de la piel" significa disminuir la melanina en la piel, incluido el aclaramiento general del tono de la piel y el aligeramiento de las regiones hiperpigmentadas, incluyendo manchas de la edad, melasma (chloasma), pecas, hiperpigmentación inflamatoria o imperfecciones pigmentadas inducidas por el sol, y similares.

[0021] Como se usa en la presente memoria, el término y "cantidad segura y eficaz para aclarar/despigmentar 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 el tono de la piel en la noche), pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves.

[0022] Como se usa en este documento, el término "derivado" significa sal, solvato o bioprecursor fisiológicamente

aceptable del mismo, y similares.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

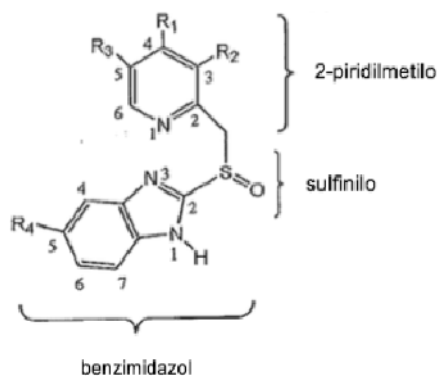
- 5 **[0023]** La figura es un gráfico que ilustra el efecto aclarador de la piel de una composición de la invención en comparación con un control positivo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 10 **[0024]** Los inhibidores de la secreción de ácido gástrico se pueden clasificar en dos categorías generales en función de su sitio de acción; inhibidores de la membrana basolateral de la célula parietal gástrica, como antagonistas del receptor H2 de histamina o agentes anticolinérgicos, y aquellos que trabajan en la membrana secretora, como inhibidores de la K⁺/H⁺ -ATPasa de tipo I, también conocida como bomba de protones 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 la última clase, han recibido mucha atención.

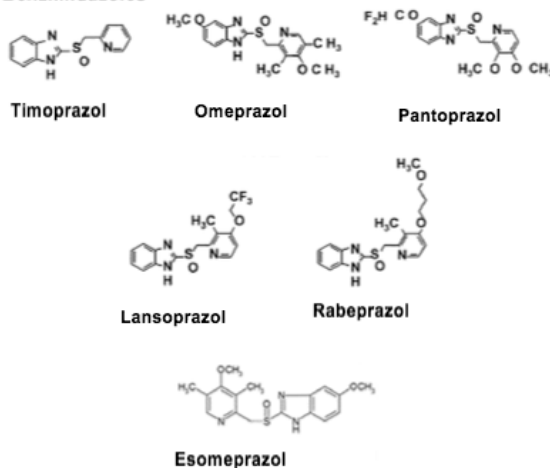
- 15 **[0025]** Ciertos compuestos de benzimidazol sustituidos se conocen generalmente como inhibidores del ácido gástrico o enfermedad del reflujo gastroesofágico (ERGE) y medicamentos para la úlcera. También se conocen como inhibidores de la bomba de protones o PPI. Los productos de PPI actualmente en el mercado incluyen omeprazol, 5-o 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-benzimidazol; 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 rabeprazol (pariprazol), 2-[(4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridina-2-ilo)metilsulfinilo]-1H-benzo(d)imidazol. Los PPI son seguros y se ha observado que son más efectivos para reducir el ácido estomacal que los bloqueadores de los receptores H2. 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.

- 25 **[0026]** Todos estos compuestos de PPI contienen un marco estructural básico y difieren solo en la naturaleza de los sustituyentes colocados en los anillos de piridina y benzimidazol como se muestra por la siguiente fórmula:



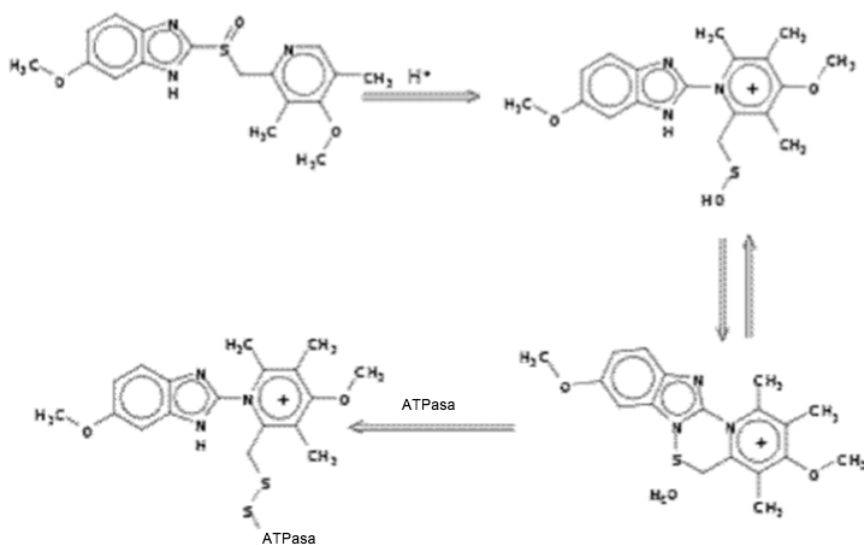
Los PPI comúnmente utilizados se muestran mediante las siguientes fórmulas:

Benzimidazoles



[0027] Los PPI son compuestos que bloquean la ATPasa de potasio hidrógeno gástrico o la H⁺/K⁺ -ATPasa, la enzima principalmente responsable de la acidificación del contenido 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 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., La ATPasa H⁺/K⁺ Gástrica: El Sitio de Acción de Omeprazol. *Scand. J. of Gastroenterol.*, 24: No. s166, 3-11, 1989). Las células parietales poseen un sistema de membrana secretora y la H⁺/K⁺ -ATPasa es el componente proteico principal de estas membranas. La ATPasa experimenta un ciclo de fosforilación y desfosforilación acoplado al movimiento hacia afuera del H⁺ (desde el citoplasma de la célula parietal) y al movimiento hacia adentro del K⁺ (desde la luz gástrica) en una moda 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. Como con todas las ATPasas de tipo p, un grupo fosfato se transfiere de trifosfato de adenosina (ATP) a H⁺/K⁺ -ATPasa durante el ciclo de transporte. La transferencia de fosfato impulsa un cambio conformacional en la enzima que ayuda a impulsar el transporte de iones. Los PPI actúan bloqueando irreversiblemente el H⁺, K⁺ -ATPasa (Robinson, M. y Home, J.: *Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors: What the Practicing Physician Needs to Know*, Drugs: 63: 2739-2754, 2003), inhibiendo con ello 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 Etapa Final de la producción de ácido.

[0028] A diferencia de los compuestos H₂-antagonistas que interactúan de manera competitiva y reversible con los receptores H₂, el PPI, en el entorno ácido del estómago, forma un enlace 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 vendrá del PPI. CYS813 ha sido identificado como el residuo más crítico para la acción inhibidora de los PPI. Esta cisteína se encuentra en el vestíbulo luminal de la ATPasa y es accesible desde el área extracitoplásmica de la proteína ATPasa. Algunos PPI también reaccionarán con CYS822. Los residuos adicionales en la enzima también son importantes para mantener y posicionar el PPI en su lugar. (Roche, V.F.: *The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors*, Amer. J. Phar. Educ, 70 (5) Artículo 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 activarse para vincularse con la ATPasa; es decir, el PPI requiere un entorno ácido para someterse a la reorganización de la forma activa. Como se muestra en el siguiente esquema, la ruta de activación comienza con dos reacciones de protonación que se producen inmediatamente fuera de la célula parietal altamente ácida. La forma de sulfonamida (protonada) del PPI se une a los grupos tiol dentro de la subunidad alfa de la ATPasa para formar disulfuros relativamente estables. (Besancon, M., Shin, J.M., 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, J.M.: Sites of Reaction of the Gastric H, K-ATPase with Extracytoplasmic Thiol Reagents. *J. of Biol. Chem.* 272: 22438-446. 1997).



[0029] Los inhibidores de la bomba de protones de tipo reversible son los APA (antagonistas de la bomba ácida), también, pero con menos precisión, denominados P-CAB (bloqueantes del ácido de la competencia del potasio), ya que no todos los APA serán estrictamente potásicos competitivos. Las principales clases de estos inhibidores reversibles incluyen derivados de imidazopiridina, derivados de acilquinolina y derivados de pirrolopiridazina.

[0030] Dado que el pH es un factor importante en la melanogénesis, y los consumidores deseosos de un tono de piel uniforme buscan siempre productos más eficaces y seguros, los presentes inventores investigaron si los inhibidores -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I, tales como, benzimidazoles sustituidos, incluidos los 2-piridilmetilsulfonilobenzimidazoles, tales como omeprazol, y compuestos estructuralmente relacionados, que incluyen 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 valiosos para el tono de la piel de la noche. Un compuesto ideal para este fin debe ser fácilmente administrable en la piel, estable, tener un índice terapéutico de $CI_{50} < LD_{50}$ por un factor de 1.000, y demostrar resultados duraderos.

[0031] Los inventores inicialmente descubrieron que los PPI eran moduladores de la síntesis de melanina durante un cribado de alto rendimiento de indoles e imidazoles. Las células de melanoma B16F10 se incubaron durante tres días con compuestos de ensayo a diversas concentraciones. Las células se fijaron, se secaron y se solubilizaron, y se determinó el contenido de melanina. Con base en el contenido de melanina de las células, se observó que uno de los compuestos más potentes para reducir la melanina en las células era el omeprazol. Luego se determinó que el omeprazol inhibe la síntesis de melanina sin citotoxicidad en células de melanoma B16F10, melanocitos humanos normales y piel 3-D (NHEK y melanocitos). Experimentos adicionales utilizando melanocitos negros, asiáticos y caucásicos mostraron que el omeprazol a 12,5, 25 y 50 mg/ml redujo la producción de melanina en aproximadamente 50%, 30% y 20%, respectivamente.

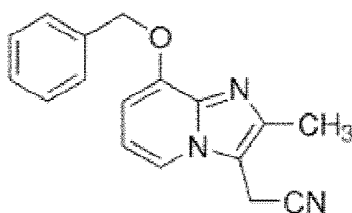
[0032] Además, los presentes inventores han observado que el omeprazol crea un entorno más ácido en melanocitos. El protocolo para detectar cambios en el pH siguió el de Cheli, Y. *et al.* Las células de melanoma B16F10 se sembraron en placas de fondo de vidrio y se mantuvieron en medio DMEM con 10% de SFB. Los compuestos de prueba, 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 nuevo y se incubaron durante 20 minutos en presencia de DAMP 30 μ M ([3-(2, 4-dinitroanilino) 3' amino-N-metildipropilamina], una base débil que se acumula en compartimentos ácidos). Las células se fijaron en PFA al 3% durante 20 minutos a temperatura ambiente. Los platos de fondo de vidrio se lavaron con PBS, se incubaron durante 10 minutos en NH₄Cl/PBS a temperatura ambiente y se permeabilizaron en PBS con Triton-100 al 0,1% durante dos minutos en hielo. A continuación, las placas se incubaron con un anticuerpo anti-dinitrofenilo de conejo marcado con verde fluorescente isotiocianato de fluoresceína (FITC) (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 un pH reducido. (Cheli, Y., Luciani, F., Khaled, M., Beuret, L., Billie, K., Gounon, P.I., Ortonne, J.P., Bertolotto, C., y Ballotti, R. Alpha-MSH y agentes elevadores de AMP cíclico controlan el pH de melanosoma a través de un mecanismo independiente de PKA. *J. Biol. Chem.*, 284: 18699-18706, 2009). Los datos se muestran en la Tabla I a continuación.

TABLA I
EFFECTO DE OMEPRAZOL EN EL PH DE MELANOCITOS

Condiciones	Fluorescencia media por célula $\pm$ D.E.
Incubación durante 24 horas	
Control	110,3 $\pm$ 8
Omeprazol 50 μ M	139,3 $\pm$ 14,4
Forskolina 20 μ M	87 $\pm$ 15,1
Incubación durante 4 horas	
Control	72,5 $\pm$ 31,3
Omeprazol 50 μ M	145,5 $\pm$ 14,5
Incubación durante 4 horas	
Control	89 $\pm$ 23
Omeprazol 25 μ M	124,3 $\pm$ 2,5
Omeprazol 50 μ M	133,7 $\pm$ 13,3

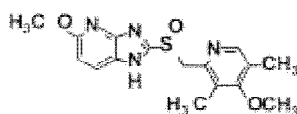
[0033] La intensidad de fluorescencia aumentó después de la exposición de las células durante 24 horas a omeprazol, lo que indica que se indujo un pH más ácido. Por otro lado, el tratamiento con forskolin disminuyó el etiquetado DAMP. Se ha demostrado previamente que la forskolina induce una alcalinización del medio melanosómico. Además, los datos muestran que la acidificación se produce con relativa rapidez, ya que la intensidad de la fluorescencia aumenta significativamente después de solo 4 horas. Las concentraciones de omeprazol 25 μ M y 50 μ M son eficaces para disminuir el pH de las células de melanoma después de 4 horas de tratamiento. Se esperaría este período de tiempo más corto si el omeprazol actuara a través de la inhibición directa de una bomba de protones en lugar de a través de algún efecto indirecto que requiera, por ejemplo, la síntesis de proteínas de la enzima de la bomba.

[0034] Otro descubrimiento inesperado de los inventores fue que el compuesto SCH-28080 inhibía la melanogénesis de una manera igualmente eficaz que el omeprazol. SCH-28080, [2-metilo-8-(fenilmetoxi)imidazo (1,2a) piridina-3-acetonitrilo], que tiene la fórmula que se muestra a continuación, es una amina hidrófoba en la clase de derivados de imidazopiridina, más específicamente, piridilo 1[1,2-a]imidazoles sustituidos, 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 que es un inhibidor de la bomba de protones, pero es distinto del omeprazol y sus derivados en la estructura química, particularmente porque carece por completo de un resto de azufre. Sus efectos sobre la -ATPasa H⁺, K⁺ gástrica también son completamente diferentes. SCH28080 es un inhibidor competitivo del sitio de unión K⁺ y, por lo tanto, su inhibición es reversible (Wallmark B., C. Briving, J. Fryklund, K. Munson, R. Jackson, J. Mendlein, E. Rabon, G. Sachs, Inhibición de-ATPasa H⁺, K⁺ gástrica y secreción de ácido por SCH28080, un piridilo 1(1,2 α)imidazol sustituido. J. Biol. Chem. 262: 2077-2084, 1987; Beil, et al. W., Hatchbarth, I, Sewing, KF: Mechanism of Gastric Antisecretory Effect of SCH 28080, Br. J. Pharmac. 88: 19-23, 1986), mientras que el omeprazol produce un enlace covalente e irreversible. El sitio objetivo 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.



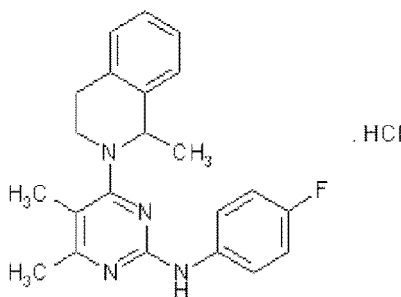
SCH-28080

[0035] Otros compuestos en la clase de derivados de imidazopiridina incluyen, pero no están limitados 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], pumaprazol 8-(2-metoxicarbonilamino-6-benzulamino)-2,3-dimetilimidazo-[1,2-a]piridina-D,L-hemimalato, AR-H047108, (8-[(2-etilo-6-metilbencil)amino] 2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida; dapiprazol, 3-{2-[4-(2-metilfenilo)piperazina-1-ilo]etil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,5-a]piridina; AZD0865, ((8-[2,6-dimetilbencil)amino]-N-(2-hidroxietilo)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida y tenatoprazol, 3-metoxilo-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 señalar que tenatoprazol, que se muestra a continuación, contiene un resto sulfinilo y, por lo tanto, también está relacionado estructuralmente con los benzimidazoles sustituidos. Su inhibición es resistente a la reversión.

Imidazopiridina

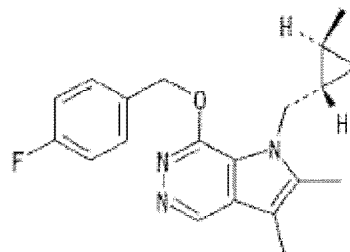
Tenatoprazol

[0036] Los derivados de acilquinolina incluyen, pero no se limitan a, los 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-tetrahidroisoquinolina-2-ilo-pirimidina], mostrados abajo.



Revaprazan

[0037] Los derivados de pirrolopiridazina incluyen, pero no se limitan a, CS-526, 7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetilo-1-[[[(1S,2S)-2-metilciclopropilo]metilo]-1H-pirrol[2,3-d]piridazina, mostrados a continuación.



CS-526

[0038] A pesar de estas diferencias, existen claras similitudes entre los inhibidores reversibles e irreversibles de la bomba de protones que resaltan la invención. Primero, son bases débiles, lo que llevaría a su acumulación en sitios de relativa acidez. En segundo lugar, reaccionan con el lado ácido de la -ATPasa H⁺, K⁺, que en el caso de la bomba gástrica se encuentra en la luz del estómago. En tercer lugar, son inhibidores efectivos solo de las -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I, que son todas resistentes a la ouabaína y que son distintas de las -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo III, como el ATP12A que se encuentra en la vejiga y el colon, que son sensibles a ouabaína, resistente a SCH-28080 y que tiene un residuo de ácido aspártico en la posición correspondiente al residuo de glutamina en las -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I.

[0039] Debido a que tanto omeprazol (y sus análogos y compuestos estructuralmente relacionados) como SCH-28080 inhiben la melanogénesis a pesar de sus diferencias en estructura y mecanismos de acción, esto conduce a la nueva generalización de que los inhibidores de -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I también son inhibidores de la melanogénesis.

[0040] La invención se describe a continuación en mayor detalle con referencia a sus realizaciones preferidas. Estas realizaciones, sin embargo, se exponen para ilustrar la invención y no se deben interpretar como una limitación de la misma, estando definida la invención por las reivindicaciones.

[0041] En un aspecto, la invención se refiere a una composición para aplicación tópica a la piel, que comprende una cantidad eficaz de aclaramiento/despigmentante de la piel de al menos un compuesto o derivado del mismo que es un inhibidor de -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I seleccionado del grupo que consiste en SCH 28080 (2-metilo-8-(fenilmetoxi)imidazo (1,2a) piridina-3-acetonitrilo) y SCH 32651 (3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]pirazina). Una forma de realización preferida adicional del primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición para aplicación tópica a la piel, que comprende una cantidad eficaz de aligeramiento/despigmentante de la piel de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de SCH 28080 (2-metilo-8-(fenilmetoxi)imidazo (1,2a) piridina-3-acetonitrilo) y SCH 32651 (3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]pirazina). En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para aclarar/despigmentar 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 que es un inhibidor de -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I que se selecciona del grupo que consiste en SCH 28080 (2-metilo-8-(fenilmetoxi)imidazo (1,2a) piridina-3-acetonitrilo) y SCH 32651 (3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]pirazina). Un aspecto adicional de la presente descripción se refiere a un método de cribado de compuestos para la eficacia en la modulación de la síntesis de melanina. En una realización de este aspecto de la invención, los compuestos se criban 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 invención, los compuestos se criban 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 μM DAMP; (d) incubar 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.

[0042] Los inhibidores de -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I se pueden usar en un producto farmacéutico o un cosmético o producto dermatológico. Composiciones para la piel de la invención comprenden de aproximadamente 0,00005% 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 aproximadamente 0,0035%.

[0043] 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, blush, sombra de ojos, y similares. Pueden contener muchos otros ingredientes adicionales cosméticamente y/o dermatológicamente aceptables, tales como agentes adicionales para aclarar la piel o inhibidores de la tirosinasa, antioxidantes, agentes anti-inflamatorios, productos botánicos, humectantes, filtros solares, conservantes, colorantes, perfumes, y similares. En el caso en el que la composición está en la forma anhidra del compuesto inhibidor de -ATPasa H⁺, K⁺ de tipo I o derivado del mismo puede solubilizarse o dispersarse en la fase oleosa de la emulsión; o si el compuesto de -ATPasa de H⁺, K⁺ de tipo I o derivado del mismo es soluble en agua que pueden estar solvatados 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 de 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.

[0044] 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.

[0045] Cremas para la piel o lociones típicas comprenden de agua sobre 5-98%, aceite de 1-85%, 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.

[0046] Composiciones cosméticas de color típico tales como fundaciones, blush, sombra de ojos, y similares, contendrán preferiblemente agua a aproximadamente 5-98%, aceite a aproximadamente 1-85%, y a 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.

[0047] 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 el compuesto de -ATPasa de H⁺, K⁺ de tipo I o derivado del mismo, particularmente si el compuesto -ATPasa H⁺, K⁺ de Tipo I particular o derivado del mismo es soluble en agua, y también es compatible con otros ingredientes en 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 de 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:

A. Polisacáridos

[0048] 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 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

[0049] También son adecuados diferentes tipos de espesantes poliméricos sintéticos. Un tipo incluye compuestos espesantes poliméricos acrílicos por monómeros A y B en los 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 acrilato de alquilo C₁₋₂₂, un metacrilato de alquilo C₁₋₂₂, y mezclas de los mismos son adecuados. En una realización el monómero A comprende uno o más de ácido acrílico o ácido metacrílico, y el monómero B se selecciona del grupo que consiste de un C₁₋₁₀, más preferentemente acrilato de alquilo C₁₋₄, un metacrilato de alquilo de C₁₋₁₀, más preferentemente C₁₋₄, y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el monómero B es uno o más de acrilato o metacrilato de metilo o etilo. 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 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 aproximadamente 0.1-99 partes del monómero B. Soluciones de polímero acrílico incluyen las vendidas por Seppic, Inc., bajo el nombre comercial Capigel.

- 5 **[0050]** También son adecuados los espesantes poliméricos acrílicos que son copolímero de monómeros A, B, y C en el que A y B son como se definen anteriormente, y C tiene la fórmula general:



- 10 en la que Z es $-(\text{CH}_2)_m$; en donde m es 1-10, n es 2-3, o es 2-200, y R es un alquilo de cadena recta o ramificada C_{10-30} . 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 la que n, o, y R son como se han definido anteriormente. Ejemplos de tales agentes espesantes secundarios incluyen acrilatos/steareth-20 copolímero de metacrilato, que se vende por Rohm & Haas bajo el nombre comercial Acrysol ICS-1.

- 15 **[0051]** 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. 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:



- 25 en la que R' designa H o CH_3 , 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 contiene de 8 a 30 átomos de carbono, preferiblemente de 10 a 24, y aún 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 radical estearílico (C_{18}). Polímeros anfífilos aniónicos de este tipo se describen y preparan en la patente de los EE.UU. 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, dimetacrilato de (poli)etilenglicol 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 steareth-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 steareth-10 (40/50/10).

- 30 **[0052]** También son adecuados los copolímeros de acrilato tales como poliacrilato-3, que es un copolímero de ácido metacrílico, metilmetacrilato, isocianato de isopropilo metilestireno, y monómeros de behenato PEG-40; Poliacrilato-10 que es un copolímero de acriloldimetiltaurato de sodio, acrilato de sodio, monómeros de acrilamida y pirrolidona de vinilo; o Poliacrilato-11, que es un copolímero de taurato de acriloldimetiloacriloldimetilo de sodio, acrilato de sodio, acrilato de hidroxietilo, acrilato de laurilo, acrilato de butilo, y monómeros de acrilamida.

- 35 **[0053]** También son adecuados los polímeros a base de acrilato reticulado, donde uno o más de los grupos acrílicos pueden haber sustituido grupos de alquilo de cadena larga (por ejemplo, 6-40, 10-30, y similares), por ejemplo de acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C_{10-30} que es un copolímero de acrilato de alquilo C_{10-30} y uno o más monómeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, o uno de sus ésteres simples reticulados con 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.

- 40 **[0054]** Un tipo particularmente adecuado de agente espesante de la fase acuosa son espesantes poliméricos a base de acrilato vendidos por Clariant bajo la marca Aristoflex como Aristoflex AVC, que es copolímero de acriloldimetiltaurato de amonio/VP; Aristoflex AVL que es el mismo polímero que se encuentra en AVC dispersado en una mezcla que contiene triglicérido caprílico/cáprico, trilaureth-4, y poliglicerilo-2 sesquiuosteato; o Aristoflex HMB que es polímero reticulado de metacrilato de amonio acriloldimetilo-taurato/beheneth-25, y similares.

C. PEG de alto peso molecular o poliglicerinas

- 45 **[0055]** También adecuados como agentes espesantes de la fase acuosa son diversos polietilenglicoles derivados (PEG) en los 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.

[0056] También son adecuadas las poliglicerinas que son restos de glicerina repetitivos, donde el número de restos de repetición varía de 15 a 200, preferiblemente de alrededor de 20-100. Ejemplos de poliglicerinas adecuados incluyen los que tienen los nombres CTFA poliglicerina-20, poliglicerina-40, y similares.

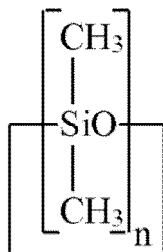
[0057] En el caso de que las composiciones de la invención están en forma anhidra o emulsión, la composición comprenderá una fase de aceite. Ingredientes oleosos son deseables para la hidratación de la piel y las propiedades de protección. Los aceites adecuados incluyen siliconas, ésteres, aceites vegetales, 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

[0058] 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 paraafínicos, 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 contienen compuesto inhibidor de -ATPasa de 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.

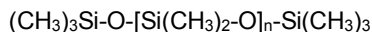
1. Siliconas volátiles

[0059] Siliconas cíclicas son un tipo de silicona volátil que puede ser utilizado en la composición. Tales siliconas tienen la fórmula general:



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

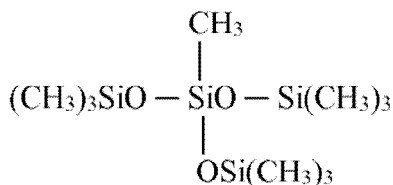
[0060] También son adecuadas siliconas volátiles lineales, por ejemplo, las que tienen la fórmula general:



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

[0061] 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 (cst abreviado)), octametiltrisiloxano (1,0 cst), decametiltetrasiloxano (1,5 cst), dodecametilpentasiloxano (2 cst) y mezclas de los mismos, siendo todas las medidas de viscosidad a 25°C.

[0062] Siliconas volátiles ramificadas adecuadas incluyen trimeticonas de alquilo tales como trimeticona de metilo, una silicona volátil ramificada que tiene la fórmula general:



[0063] Trimeticona de metilo puede adquirirse de Shin-Etsu Silicones bajo el nombre comercial TMF-1,5, teniendo una viscosidad de 1,5 centistokes a 25°C.

5 2. Hidrocarburos parafínicos volátiles

[0064] También son 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 C8-20 isoparafinas 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.

[0065] Hidrocarburos parafínicos volátiles preferidos tienen un peso molecular de 70-225, preferiblemente 160 hasta 190 y un intervalo de punto de ebullición de 30 a 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 el Permetil Corporation. Isoparafinas C₁₂ adecuadas son fabricadas por Permetil Corporation bajo el nombre comercial Permetil 99A. Varias isoparafinas C₁₆ disponibles comercialmente, tales como isohexadecano (que tiene el nombre comercial Permetil R), son también adecuadas.

20 B. Aceites no volátiles

[0066] 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

[0067] 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

[0068] 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, saturada o alquilo insaturado que tiene 2-30 átomos de carbono, o fenilo. Tanto el alcohol como el ácido pueden estar sustituidos con uno o más grupos de hidroxilo. Ya sea uno 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, isoestearato de hexadecilo, palmitato de cetilo, neopentanoato de isoestearilo, heptanoato de estearilo, isononanoato de isoestearilo, lactato de estearilo, octanoato de estearilo, estearato de estearilo, isononanoato de isononilo, etc.

(b). Diésteres

[0069] 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 de 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 hidroxil. 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 malato de diisotearilo, dioctanoato de neopentilglicol, sebacato de dibutilo, dilinoleato de dímero de dicetearilo, dicetilo, adipato de diisocetilo, adipato de diisononilo, dilinoleato de dímero de diisoestearilo, fumarato de diisoestearilo, malato de diisoestearilo, malato de dioctilo, y así sucesivamente.

(c). Triésteres

[0070] 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, cítrico, o ácidos behénicos, tales como triaraquidina, citrato de tributilo, citrato de triisosteárido, tri C₁₂₋₁₃ citrato de alquilo, tricaprilina, citrato de tricaprilo, behenato de tridecilo, citrato de trioctildodecilo, behenato de tridecilo; o cocoato de tridecilo, isononanoato de tridecilo, y así sucesivamente.

[0071] Los ésteres adecuados para su uso en la composición se describen adicionalmente en el Diccionario de Ingredientes Cosméticos CTFA y Manual, 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

[0072] 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

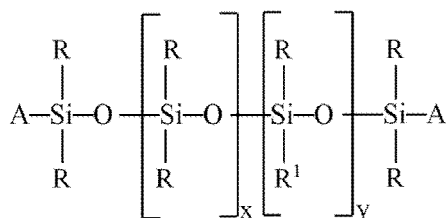
[0073] Ésteres de glicerilo sintéticos o de origen natural de ácidos grasos, o triglicéridos, son también adecuados para uso en las composiciones. Ambas fuentes vegetales y animales se pueden utilizar. Ejemplos de tales aceites incluyen aceite de ricino, aceite de lanolina, triglicéridos C₁₀₋₁₈, caprílico/cáprico/triglicéridos, 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.

[0074] También adecuados son ésteres de glicerilo sintéticos o semisintéticos, tales como mono-, di-, y triglicéridos de ácido graso, 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 carboxílico graso (C₁₂₋₂₂) se hace reaccionar con uno o más grupos repetitivos de glicerilo, estearato de glicerilo, diososteárido de diglicerina, isoesteárido de poliglicerilo-3, isoesteárido de poliglicerina-4, ricinoleato de poliglicerilo-6, dioleato de glicerilo, diosteárido de glicerilo, tetraisoesteárido de glicerilo, trioctanoato de glicerilo, diesteárido de diglicerina, linoleato de glicerilo, miristato de glicerilo, isoesteárido de glicerilo, aceites de ricino PEG, oleatos de glicerilo PEG, estearatos de glicerilo PEG, sebato de glicerilo PEG, y así sucesivamente.

4. Siliconas no volátiles

[0075] Los aceites de silicona no volátiles, tanto soluble en agua e 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 adecuadas incluyen siliconas funcionales de amina tales como amodimeticona.

[0076] Por ejemplo, tales siliconas no volátiles pueden tener la siguiente fórmula general:



en donde R y R' son cada uno independientemente C₁₋₃₀ 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 haya al menos uno de X o Y, y A es unidad de tapa de extremo siloxi de alquilo. El preferido que A sea una unidad de tapa de extremo de metilo siloxi; en particular trimetilsiloxi, y R y R' son cada uno independientemente un alquilo de cadena lineal o ramificada C₁₋₃₀, fenilo, o trimetilsiloxi, más preferiblemente un alquilo C₁₋₂₂, fenilo, o trimetilsiloxi, lo más preferiblemente metilo, fenilo, o trimetilsiloxi, y silicona resultante es dimeticona, dimeticona de fenilo, dimeticona de difenilo, feniltrimeticona, o dimeticona de trimetilosiloxifenilo. Otros ejemplos incluyen dimeticonas de alquilo tales como dimeticona de cetilo, y similares en el que al menos un R es un alquilo graso (C₁₂, C₁₄, C₁₆, C₁₈, C₂₀, o C₂₂), y el otro R es metilo, y A es una unidad de cabezal terminal trimetilsiloxi, siempre que dicha dimeticona de alquilo sea un líquido fluido a temperatura ambiente. Feniltrimeticona puede adquirirse de Dow Corning Corporation con el

nombre comercial 556 Fluid.Ddimeticona de trimetilosiloxifenilo se puede comprar de Wacker-Chemie bajo el nombre comercial PDM-1000. Dimeticona de cetilo, también denominada cera de silicona líquida, puede adquirirse de Dow Corning como fluido de 2502, o de DeGussa Care & Surface Specialties bajo los nombres comerciales Abil Wax 9801, o 9814.

5. Aceites fluorados

[0077] Varios tipos de aceites fluorados también pueden ser adecuados para uso en las composiciones incluyendo pero sin limitarse a siliconas fluoradas, ésteres fluorados, o perfluoropoliéteres. Particularmente adecuadas son las siliconas fluoradas tales como aceite de fluorosilicona de extremo tapado de trimetilsililo, politrifluoropropilmetilosiloxanos, 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 perfluoropoliéteres incluyen los descritos en la patente de los Estados Unidos N°s 5.183.589, 4.803.067, 5.183.588, todos los cuales se incorporan aquí por referencia, que están disponibles comercialmente de Montefluos bajo la marca Fomblin.

[0078] 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, solubles o dispersables 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 de H⁺, K⁺ de Tipo I o derivado del mismo, particularmente si compuesto inhibidor de -ATPasa de H⁺, K⁺ de Tipo I o derivado del mismo es soluble en los aceites no polares que forman la fase oleosa 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 formularse 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, una composición semi-sólida, o en algunos casos sólida que puede ser autoportante. El agente estructurante sí mismo puede estar presente en el líquido, semi-sólido, o en forma 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

[0079] 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

[0080] Elastómeros de silicona adecuados para 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 omega alfa dieno; o por composiciones de organopolisiloxano de curado de condensación 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 curado de peróxido que curan térmicamente en presencia de un catalizador de organoperoxido.

[0081] 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 alquenoilo 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 alquenoilo inferior tales 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, copolímeros de metilvinilsiloxano-dimetilsiloxano, dimetilpolisiloxanos xy-terminados de vinilsilo de dimetilo, copolímeros de dimetilsiloxano-metilfenilsiloxano xy-terminados de dimetilovinilsilo, copolímeros de dimetilsiloxano-difenilsiloxano-metilvinilsiloxano xy-terminados, copolímeros de dimetilsiloxano-metilvinilsiloxano xy-terminados de trimetilosilo, copolímeros de xano de xano-metilovinilsilo de xano-metilofenilsilo de dimetilosilo trimetilsiloxi-terminados, polisiloxanos metilo(3,3,3-trifluoropropilo) terminados por dimetilvinilsiloxi, y copolímeros de dimetilsiloxano-metilo(3,3,3-trifluoropropilo)siloxano

terminados con dimetilvinilsiloxi, decadieno, octadieno, heptadieno, hexadieno, pentadieno, o tetradieno, o tridieno.

[0082] El curado procede por la reacción de adición de los átomos de hidrógeno unidos a silicio en el siloxano dimetilo metilo hidrógeno, 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.

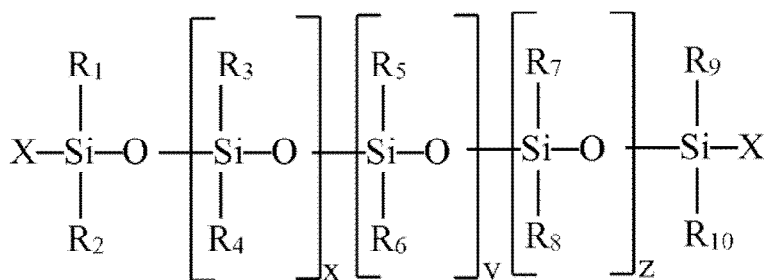
[0083] El catalizador usado en la reacción de adición de átomos de hidrógeno unidos a silicio y los grupos de alqueniolo, y está concretamente ejemplificado por ácido cloroplatinico, posiblemente disuelto en un alcohol o cetona y esta solución opcionalmente envejecida, complejos de ácido cloroplatinico-olefina, complejos de ácido alqueniolsiloxano cloroplatinicos, complejos de ácido cloroplatinico-dicetona, negro de platino, y platino soportado sobre un portador.

[0084] 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 no volátiles, o vehículos compatibles de silicona tales como hidrocarburos parafinicos o ésteres. Ejemplos de polvos de elastómero de silicona incluyen polímeros reticulados de silesquioxano de dimeticona/meticona de vinilo como KSP-100, KSP-101, KSP-102, KSP-103, KSP-104, KSP-105 de Shin-Etsu, polvos de silicona híbridos que contienen un grupo fluoroalquilo como KSP-200 de Shin-Etsu, que es un elastómero de fluoro-silicona, y polvos de silicona híbridos que contienen un grupo fenilo tal como KSP-300 de Shin-Etsu, que es un elastómero de silicona de fenilo sustituido; y de Dow Corning DC 9506. Ejemplos de polvos de elastómero de silicona dispersos en un vehículo de silicona compatible incluyen polímeros 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 polímero reticulado de dimeticona de ciclopentasiloxano/dimeticona/vinilo. KSG-18 tiene el nombre INCI polímero reticulado de dimeticona de vinilo de trimeticona/dimeticona/fenilo de fenilo. Elastómeros de silicona también se pueden comprar de Grant Industries bajo la marca Gransilo. También son adecuados los elastómeros de silicona que tienen sustituciones de alquilo de cadena larga tales como polímeros reticulados de dimeticona/dimeticona de vinilo de laurilo 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 N° 4.970.252; Patente de Estados Unidos N° 5.760.116; Patente de Estados Unidos N° 5.654.362; y la Aplicación de Patente Japonesa JP 61-18708; cada uno de los 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 baratos.

2. Gomas de silicona

[0085] También son adecuados 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.

[0086] Las gomas de silicona que se utilizan en las composiciones incluyen, pero no se limitan a, aquellos de la fórmula general:



en donde 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 grupo alquilo C₁₋₃₀, o vinilo; y en donde 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 es metilo o OH.

[0087] Tales gomas de silicona se pueden comprar en forma pura a partir de una variedad de fabricantes de silicona incluyendo Wackernagel 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 dimeticonol, está disponible de Dow Corning Corporation bajo el nombre comercial 1401. La goma de silicona también se puede comprar 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 Barnett Silicones con el nombre comercial HL-88, que tiene el nombre INCI de dimeticona.

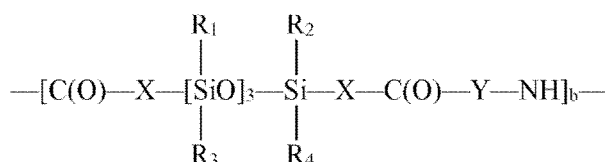
3. Ceras de silicona

[0088] Otro tipo de agente estructurante de fase oleosa incluye ceras de silicona denominadas típicamente ceras de silicona como alquilo que son semisólidas o sólidas 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 puede 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 la dimeticona bis-estearilo, que puede adquirirse de Gransil Industries bajo el nombre comercial Gransil A-18, o dimeticona behenilica, dimeticona de behenoxi.

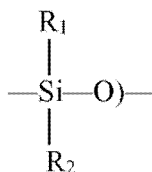
4. Poliamidas o poliamidas de silicona

[0089] También adecuados como agentes estructurantes de fase de aceite son varios tipos de compuestos poliméricos tales como poliamidas o poliamidas de silicona.

[0090] El término poliamida de silicona significa un polímero compuesto de monómeros de silicona y monómeros que contienen grupos amida como se describe adicionalmente en este documento. La poliamida de silicona comprende preferiblemente restos de la fórmula general:



[0091] 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 alquilo de cadena lineal o ramificada C₁₋₃₀ que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo o halógeno; fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos de alquilo C₁₋₃₀, grupos de halógeno, hidroxilo, o alcoxi; o una cadena de siloxano que tiene la fórmula general:



e Y es:

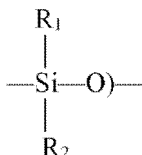
(a) un alquileo lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 1-40 átomos de carbono que pueden estar sustituidos con:

- (i) uno o más grupos amida que tienen la fórmula general R₁CONR₁, o
- (ii) anillo cíclico C5-6, o
- (iii) fenileno que puede estar sustituido con uno o más grupos de alquilo C₁₋₁₀, o (iv) hidroxi, o
- (v) cicloalcano C3-8, o
- (vi) alquilo C₁₋₂₀ que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxi, o
- (vii) alquilo C₁₋₁₀ aminas; o

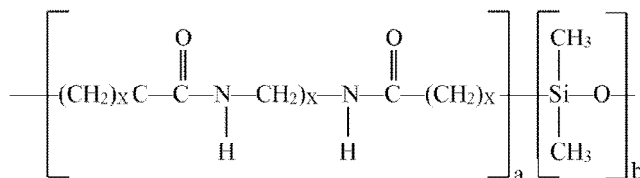
(b)



en la que R_5 , R_6 , y R_7 , son cada uno independientemente alquilenos lineales o ramificados C_{1-10} , y T es CRs en los que R_8 es hidrógeno, un átomo trivalente N, P, o Al, o un alquilo de cadena recta o ramificada C_{1-30} que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo o grupos halógeno; fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos de alquilo C_{1-30} , halógeno, hidroxilo, o grupos alcoxi; o una cadena de siloxano que tiene la fórmula general:

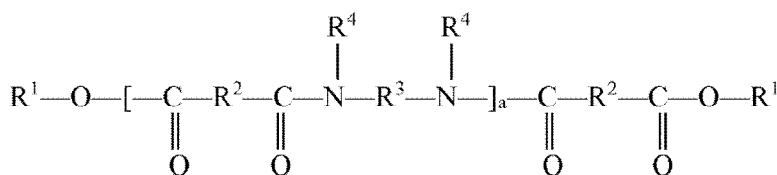


[0092] Se prefiere que R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 sean C_{1-10} , preferiblemente metilo; y X e Y son un alquileo lineal o ramificado. Preferidas son las poliamidas de silicona que tienen la fórmula general:



en donde a y b son cada uno independientemente suficientes para proporcionar un polímero de poliamida de silicona que tiene un punto de fusión que varía 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.

[0093] También son poliamidas tales como las adquiridas de Arizona Chemical bajo los nombres comerciales Uniclear y Sylvaclear. Tales poliamidas pueden ser terminadas en éster o terminadas en amida. 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 amida tal que el número de grupos éster varía de aproximadamente 10% a 50% del número total de grupos éster y amida; cada R_1 es independientemente un grupo alquilo o alqueno que contiene al menos 4 átomos de carbono; cada R_2 es independientemente un grupo de hidrocarburo C_{4-42} , con la condición de que al menos el 50% de los grupos R_2 son un hidrocarburo C_{30-42} ; cada R_3 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 alquilo C_{1-10} 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 son ambas formas parte de una estructura heterocíclica definida por $\text{R}_4\text{---N---R}_3$, con al menos 50% de los grupos R_4 representando un átomo de hidrógeno.

[0094] 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 etilendiamina/copolímero de dilinoleato de dímero hidrogenado/amida de alquilo bis-di- C_{14-18} ; Sylvaclear AF1900V; Sylvaclear C75V que tiene el nombre CTFA de bis-estearilo etilendiamina/neopentilo glicol/copolímero de dilinoleato de dímero hidrogenado de estearilo; Sylvaclear PA1200V teniendo el nombre CTFA poliamida-3; Sylvaclear PE400V; Sylvaclear WF1500V; o Uniclear, como

Uniclear 100VG que tiene el nombre INCI copolímero de dilinoleato de dímero de etilendiamina/estearilo; o copolímero de ditalato de dímero de etilendiamina/estearilo. Otros ejemplos de poliamidas adecuados 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.

5. Ceras orgánicas naturales o sintéticas

[0095] También son adecuados como agente estructurante de fase de aceite puede ser una o más ceras naturales o sintéticas tales como ceras animales, vegetales, o minerales. 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 bayberry, 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, bayberry, ouricury, ozoquerita, cera de palma, parafina, cera de aguacate, cera de manzana, cera de goma laca, cera de clary, cera de grano gastado, 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.

6. Minerales de montmorillonita

[0096] 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 bentonita de estearalconio, hectoritas, hectoritas cuaternizadas tales como hectorita Quaternium-18, atapulgita, carbonatos tales como carbonato de propileno, bentonas, y similares.

7. Sílices y silicatos

[0097] 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.

[0098] 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 también son anhidras, y ayudarán 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.

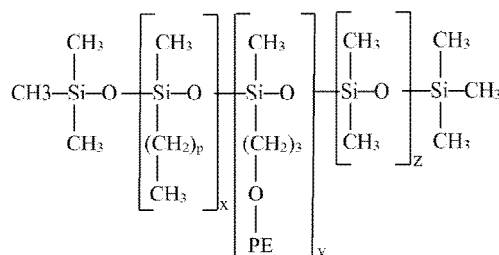
A. Tensioactivos de silicona

[0099] Tensioactivos de silicona adecuados incluyen polímeros de poliorganosiloxanos que tienen propiedades anfífilas, por ejemplo que contienen radicales hidrófilos y radicales lipófilos. Estos tensioactivos de silicona pueden ser líquidos o sólidos a temperatura ambiente.

1. Copolios de dimeticona o copolios de dimeticona de alquilo

[0100] 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 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 4-6, el término "hidrófilo radical" 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 alquilo de cadena lineal o ramificada C₁₋₄₀, fluoro, arilo, ariloxi, acilo de hidrocarbilo C₁₋₄₀, hidroxi-polipropilenoxi, o mezclas ramificadas de los mismos.

[0101] Un tipo de tensioactivo de silicona adecuado tiene la fórmula general:



en donde p es 0-40 (el rango incluyendo todos los números intermedios 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 la que 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 independientemente que van de 0 a 1 millones de dólares con la condición de que ambos no pueden ser 0 de forma simultánea. 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 cetilo o laurilo, y el agente tensioactivo se llama, genéricamente, copoliol de dimeticona de cetilo o copoliol de dimeticona de laurilo, respectivamente.

[0102] 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 dimeticona de PEG-15/PPG-10, que se refiere a una dimeticona que tiene sustituyentes que contienen 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, butilo éter, y similares.

[0103] Los ejemplos de tensioactivos de silicona son los vendidos por Dow Corning bajo el nombre comercial de Dow Corning 3225C Formulation Aid con el nombre CTFA ciclotetrasiloxano (y) ciclopentasiloxano (y) dimeticona de PEG/PPG-18; o 5225C Formulation Aid, que tiene el nombre CTFA ciclopentasiloxano (y) dimeticona de PEG/PPG-18/18; o Tensioactivo de Dow Corning 190 que tiene el nombre CTFA dimeticona de PEG/PPG-18/18; o fluido Dow Corning 193, Dow Corning 5200 que tiene el nombre CTFA meticona PEG/PPG-18/18 de laurilo; o Abil EM 90 que tiene el nombre CTFA de dimeticona PEG/PPG 14/14 de cetilo vendido por Goldschmidt; o Abil EM 97 que tiene la denominación CTFA dimeticona PEG/PPG-14/14 de bis-cetilo vendido por Goldschmidt; o Abil WE 09 que tiene el nombre CTFA dimeticona PEG/PPG-10/1 de cetilo 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 dimeticona de éter metilo PEG-11; KF-6012 vendido por Shin-Etsu Silicones que tienen la denominación CTFA dimeticona de éter de butilo PEG/PPG-20/22; o KF-6013 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA dimeticona PEG-9; o KF-6015 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA dimeticona PEG-3; o KF-6016 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA dimeticona de éter de metilo PEG-9; o KF-6017 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA dimeticona PEG-10; o KF-6038 vendido por Siliconas Shin-Etsu con el nombre CTFA dimeticona de polidimetilosiloxietilo PEG-9 de laurilo.

2. Tensioactivos reticulados de silicona

[0104] También son adecuados los diversos tipos de tensioactivos de silicona reticulados que a menudo se denominan 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 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 N° 5.236.986, la patente de los Estados Unidos N° 5.412.004, la patente de los Estados Unidos N° 5.837.793 y la Patente de los Estados Unidos N° 5.811.487, cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

[0105] 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 reticulado de dimeticona/PEG-10/15 disperso en dimeticona; KSG-310 que es dimeticona de PEG-15 de laurilo; KSG-320 que es dimeticona PEG-15 de laurilo dispersado en isododecano;

KSG-330 (el anterior dispersado en trietilhexanoína), KSG-340 que es una mezcla de polímero reticulado de dimeticona PEG-10 de laurilo y dimeticona PEG-15 de laurilo.

[0106] También adecuados son los elastómeros de silicona poliglicerolados tales como los descritos en el documento PCT/WO 2004/024798, que se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Tales elastómeros incluyen series KSG de Shin-Etsu, como KSG-710 que es polímero reticulado de dimeticona/poliglicerina-3 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 adecuadas son las siliconas vendidas por Dow Corning bajo los nombres comerciales 9010 y DC9011.

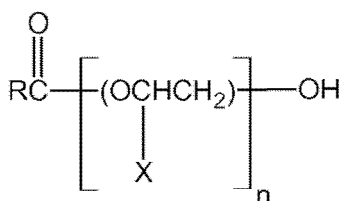
[0107] Un emulsionante de elastómero de silicona reticulado preferido es polímero cruzado de dimeticona/PEG-10/15, que proporciona excelente estética debido a su respaldo elastomérico, y también propiedades de tensoactividad.

B. Tensioactivos no iónicos orgánicos

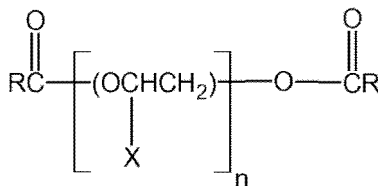
[0108] La composición puede comprender uno o más tensioactivos orgánicos no iónicos. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen alcoholes alcoxilados, o éteres, formados por la reacción de un alcohol con un óxido de alquileo, por lo general de etileno u óxido de propileno. Preferiblemente, el alcohol 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; Cetareth 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.

[0109] 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 ácidos carboxílicos grasos C₆₋₃₀ 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 que se hacen reaccionar con ésteres de ácidos grasos de glicerilo, tales como oleatos de glicerilo PEG, PEG estearato de glicerilo; o polihidroxi alcanotas de PEG tales como dipolihidroxiestearato de PEG en donde el número de repetición de unidades de etilenglicol varía de 3 a 1000.

[0110] 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:



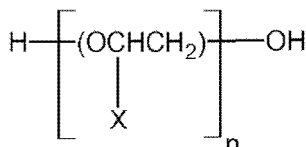
o



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

[0111] Éteres copoliméricos monoméricos, homopoliméricos, o de bloque 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:



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.

[0112] Otros tensioactivos no iónicos adecuados incluyen sorbitán alcoxilado y derivados de sorbitán alcoxilado. Por ejemplo, alcoxilación, en particular 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 polialquioxilado 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, sesquiisosteato de sorbitán, estearato de sorbitán, y así sucesivamente.

[0113] 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 N° 5.843.193, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

[0114] Puede ser deseable incluir uno o más potenciadores de la penetración en la composición. Potenciadores de la penetración son ingredientes que mejoran la penetración del compuesto de -ATPasa de H⁺, K⁺ de tipo I o derivado de la misma 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 recta o ramificada saturada o insaturada de C₆₋₄₀, o alcoholes grasos de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada C₆₋₄₀. Los ejemplos incluyen ácido oleico, ácido linoleico, ácido esteárico, alcohol oleico, alcohol linoleico, y similares.

[0115] 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 polietileno y glicoles de polipropileno, tales como PEG 4-200, que son polietilenglicoles tienen de 4 a 200 unidades repetidas de óxido de etileno; así como glicoles de alquileo de 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. La urea también es adecuada. Preferiblemente, los humectantes utilizados en la composición de la invención son C₁₋₆, alquilenglicoles, preferentemente C₂₋₄, más particularmente glicol de butileno.

[0116] Puede ser deseable incluir uno o más extractos botánicos en las composiciones. Si es así, rangos sugeridos son 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 *Thermus thermophilis*, aceite de semilla de *Camelina sativa*, 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, melocotón, pera, limón, lima, guisantes, algas, cafeína, té verde, manzanilla, corteza de sauce, morera, amapola, y los establecidos en las páginas 1646 a través de 1660 de la 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*, *Ascophyllum nodosum*, lisado de Fermento Bífida, extracto de *Glycine soja*, *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.

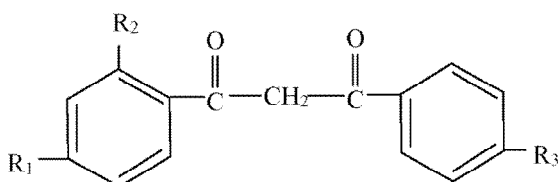
[0117] Puede ser deseable incluir uno o más agentes de inhibición de la tirosinasa en las composiciones de la invención. Tales inhibidores de la tirosinasa pueden incluir ácido kójico, arbutina y hidroquinona.

[0118] 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, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, desoxiarbutina, derivados de 1,3 difenilo propano, ácido 2,5 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, ácido glucónico, ácido glicólico, extracto de té verde, extracto de placenta, 4-hidroxi-5-metilo-3[2H]-furanona, 4 hidroxianisol y sus derivados, derivados de ácido benzoico de 4-hidroxi, ácido hidroxicaprílico, 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, ácido salicílico 5-octanoilo, extracto de perejil, extracto de *Phellinus linteus*, derivados de pirogalol, ácido retinoico, retinol, ésteres de retinilo (acetato, propionato, palmitato, linoleato), 2,4 derivados de resorcinol, 3,5 derivados de resorcinol, extracto de fruta del cinorrodón, ácido salicílico, 3,4,5 derivados de trihidroxibencilo, ácido tranexámico, vitamina D3 y sus análogos, y mezclas de los mismos.

[0119] También puede ser 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 de 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

[0120] 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:

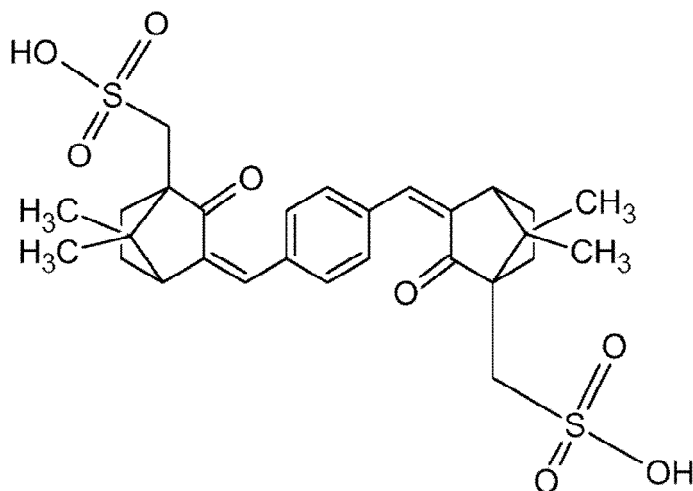


en donde R_1 es H, O y NRR en el que cada R es independientemente H, alquilo de cadena lineal o ramificada C_{1-20} ; R_2 es H o OH; y R_3 es H, alquilo de cadena lineal o ramificada C_{1-20} .

[0121] Se prefiere que R_1 sea OR, donde R es un alquilo recto o ramificado C_{1-20} , preferiblemente metilo; R_2 es H; y R_3 es un alquilo de cadena recta o ramificada C_{1-20} , más preferiblemente, butilo.

[0122] 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 es comercialmente disponible de Givaudan-Roure bajo la marca Parsol 1789, y Merck & Co. bajo el nombre comercial Eusolex 9020.

[0123] Otros tipos de filtros solares UVA incluyen derivados de ácido sulfónico de dialcanfor, tales como ecamsul, un protector solar vendido bajo el nombre comercial Mexoryl™, que es ácido sulfónico de dialcanfor de tereftalideno, que tiene la fórmula:

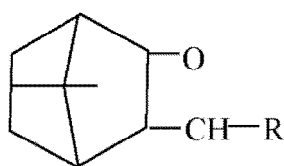


[0124] La composición puede contener de aproximadamente 0,001-20%, preferiblemente 0,005-5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 3% en peso de la composición de protector solar UVA. En la realización preferida de la invención, el protector solar UVA es avobenzona, y está presente en no más de aproximadamente 3% en peso de la composición total.

B. Protectores solares químicos UVB

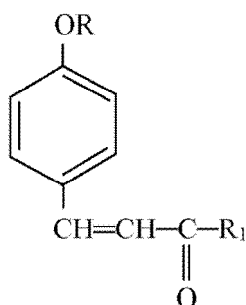
[0125] El término "filtro solar UVB" significa un compuesto que bloquea la radiación UV en el rango de longitud de onda de aproximadamente 290 a 320 nm. Una variedad de protectores solares químicos UVB existen incluyendo alfa-ciano-beta, ésteres de ácido acrílico beta-difenilo como se expone en la patente de los Estados Unidos N° 3.215.724, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Un ejemplo particular de una 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.

[0126] Otros protectores solares adecuados incluyen derivados de bencilideno de alcanfor como se expone en la patente de los Estados Unidos N° 3.781.417, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Tales derivados de bencilideno alcanfor tienen la fórmula general:



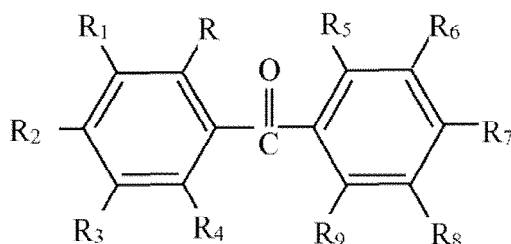
en la que R es p-tolilo o estirilo, preferiblemente estirilo. Particularmente preferido es alcanfor de 4-metilbencilideno, que es un compuesto protector solar UVB soluble en lípidos vendido bajo el nombre comercial Eusolex 6300 por Merck.

[0127] También adecuados son los derivados de cinamato que tienen la fórmula general:



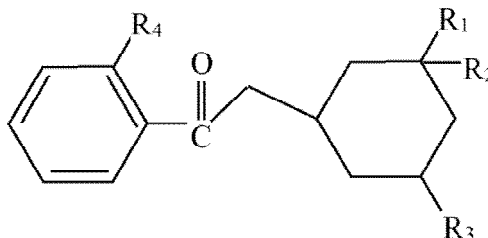
en donde R y R₁ son cada uno independientemente un alquilo de cadena recta o ramificada C₁₋₂₀. El preferido es donde R es metilo y R₁ es una cadena ramificada C₁₋₁₀, preferiblemente alquilo C₈. El compuesto preferido es metoxycinamato de etilhexilo, también referido como octoxinato o metoxycinamato de 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 metoxycinamato 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.

[0128] También adecuados como agentes de filtro UVB son diversos derivados de benzofenona que tienen la fórmula general:



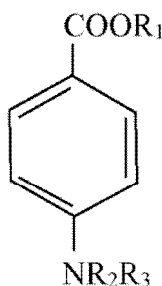
en la que R a R₉ son cada uno independientemente H, OH, NaO₃S, SO₃H, SO₃Na, Cl, R", OR", donde R" es alquilo de cadena lineal o ramificada C₁₋₂₀. Ejemplos de tales compuestos incluyen benzofenona 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, y 12. Particularmente preferido es cuando el derivado de benzofenona sea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

[0129] También son adecuados ciertos derivados de salicilato de mentilo que tienen la fórmula general:



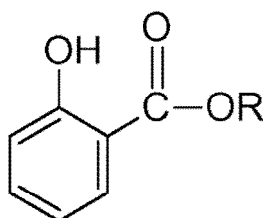
en la que R₁, R₂, R₃, y R₄ son cada uno independientemente H, OH, NH₂, o alquilo de cadena lineal o ramificada C₁₋₂₀. Particularmente preferido es cuando R₁, R₂, y R₃ sean metilo y R₄ sea hidroxilo o NH₂, teniendo el compuesto el nombre salicilato de homomentilo (también conocido como Homosalato) o antranilato 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.

[0130] Varios derivados de ácido benzoico de amino son absorbentes de UVB adecuados que incluyen los que tienen la fórmula general:



en la que R_1 , R_2 , y R_3 son cada uno independientemente H, alquilo de cadena lineal o ramificada C_{1-20} que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Particularmente preferido es cuando R_1 es H o alquilo lineal o ramificado C_{1-8} , y R_2 y R_3 son H, o alquilo de cadena lineal o ramificada C_{1-8} . particularmente preferidos son PABA, PABA de dimetilo de hexilo de etilo (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.

[0131] Derivados de salicilato también son absorbentes de UVB aceptables. Tales compuestos tienen la fórmula general:



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.

[0132] Generalmente, la cantidad del protector solar UVB químico 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.

[0133] Si se desea, las composiciones de la invención pueden formularse para tener un cierto SPF (factor de protección solar) valores 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.

[0134] Las composiciones de la invención pueden contener materiales en partículas en forma de pigmentos, partículas inertes, o mezclas de los mismos. Si está presente, 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

[0135] 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 ahumado, sílice esférico, polimetilometacrilato, teflón micronizado, nitruro de boro, copolímeros de acrilato, silicato de aluminio, octenilsuccinato de almidón de aluminio, bentonita, 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 microcristalina, almidón de arroz, sílice, talco, mica, dióxido de titanio, laurato de zinc, zinc miristato, rosinato de zinc, alúmina, attapulgita, carbonato de calcio, silicato de calcio, dextrano, caolín, nylon, sililato 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 de superficie tratada con lecitina, aminoácidos, aceite mineral, silicona, o varios otros agentes, solos o en combinación, que cubren la superficie de polvo y rindan las partículas más lipófilas en la naturaleza.

B. Pigmentos

[0136] 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 hidróxidos de cromo, y mezclas de los mismos. Los óxidos de hierro de rojo, azul, amarillo, marrón, negro, y mezclas de los mismos son adecuados.

[0137] La composición puede contener 0,001-8%, preferiblemente 0,01-6%, más preferiblemente 0,05-5% en peso de la composición total de conservantes. Hay una variedad de conservantes adecuados, incluyendo ácido benzoico, alcohol bencílico, benzilhemiformal, bencilparabén, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol,

parabeno de butilo, fenoxietanol, parabeno de metilo, parabeno de propilo, urea de diazolidinilo, benzoato de calcio, propionato de calcio, glicol de caprililo, derivados de biguanida, fenoxietanol, captan, diacetato de clorhexidina, digluconato de clorhexidina, dihidrocloruro de clorhexidina, cloroacetamida, clorobutanol, p-cloro-m-cresol, clorofeno, clorotimol, cloroxilenol, m-cresol, o-cresol, Hidantoína DEDM, dilaurato de Hidantoína DEDM, ácido deshidroacético, diazolidinilurea, diisetonato de dibromopropamidina, Hidantoína DMDM, y similares. En una realización preferida, la composición está libre de parabenos.

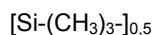
[0138] Las composiciones de la invención pueden contener vitaminas y/o coenzimas, así como antioxidantes. Si es así, 0,001-10%, preferiblemente 0,01-8%, más preferiblemente 0,05-5% en peso de la composición total se sugiere. Las vitaminas adecuadas incluyen ácido ascórbico y sus derivados tales como palmitato de ascorbilo, ascorbato de 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 de 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 de ello son el palmitato de retinol, retinol, ácido retinoico, así como la vitamina A en forma de caroteno beta. 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.

[0139] 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.

[0140] 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 son 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:

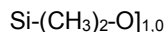
A. Resinas de silicona

[0141] 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:



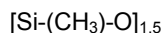
En los casos en los que la unidad M es distinta de metilo (tales como etilo, propilo, etoxi, etc.), la unidad M puede tener un primario después, por ejemplo M'.

[0142] El término "D" significa una unidad siloxi difuncional que tiene la fórmula general:



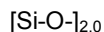
[0143] La unidad difuncional puede estar sustituida con grupos de alquilo distintos de metilo, tales como etilo, propilo, glicol de alquilenos, y similares, en cuyo caso la unidad D puede ser denominada como D', indicando el primario una sustitución.

[0144] El término "T" significa una unidad trifuncional siloxi que tiene la fórmula general:



La unidad trifuncional puede estar sustituida con sustituyentes distintos de metilo, en cuyo caso puede denominarse T'.

[0145] El término "Q" se refiere a una unidad de siloxi cuadrifuncional teniendo la fórmula general:



[0146] 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 pueden adquirir de Dow Corning Corporation como Fluído 749, o de

GE Silicones bajo el nombre comercial SR-1000. También es adecuada 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.

5 B. Copolímeros de silicona y monómeros orgánicos

[0147] También adecuados para uso como 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 silicona de vinilo, tales como los vendidos por 3M bajo el nombre de marca polímeros "Silicone Plus" tales como SA-70, que tienen el nombre CTFA Polisilicona-7 y es un copolímero de metacrilato de isobutilo y metacrilato de propilo de polidimetilsiloxano bloqueado terminalmente de n-butilo; o VS-70 que tiene el nombre CTFA Polisilicona-6, que es un copolímero de dimetilsiloxano y siloxano de mercaptopropilo de metilo-3 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.

25 C. Polímeros orgánicos

[0148] También adecuados como formadores de película 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.

[0149] También son adecuados diversos tipos de polímeros naturales tales como goma laca, resinas naturales, quitina, y similares.

[0150] 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.

[0151] 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, siendo adecuadas para uso en las composiciones y el método de la invención. Un ejemplo de una enzima de reparación de ADN puede ser comprado de AGI Dermatics bajo el nombre comercial Roxisomes®, y tiene el nombre INCI extracto *Arabidopsis Thaliana*. Puede estar presente solo o en mezcla con lecitina y agua. Esta enzima de reparación del ADN es conocido por ser eficaz en la reparación de daños de mutación a base de 8-oxo-diGuanina.

[0152] 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 a base de guanina de 06-metilo. Es vendido por AGI/Dermatics bajo el nombre comercial Adasomes®, y tiene el nombre INCI fermento de *Lactobacillus*, que se puede añadir a la composición de la invención por sí mismo o en mezcla con lecitina y agua.

[0153] 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 T-T. 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 Ultrasomes® o Photosomes®. Ultrasomes® comprende una mezcla de lisado *Micrococcus* (un producto final de la lisis controlada de una especie de micrococcus), lecitina, y agua. Photosomes® 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 verdes-azules y fijadoras de nitrógeno), agua, y lecitina.

[0154] Otro tipo de enzima de reparación de ADN puede ser un componente de varios lisados bacterianos inactivados, como el lisado de espina bífida o lisado de fermento de espina bífida, siendo este último un lisado de bifidobacterias, que contiene los productos metabólicos y fracciones citoplasmáticas cuando las bifidobacterias se cultivan, se inactivan y luego se desintegran. Este material tiene el nombre INCI de lisado de fermento de espina bífida.

[0155] Otras enzimas de reparación del ADN adecuadas incluyen endonucleasa V, que pueden ser producidas por el gen DENV del bacteriófago T4. También adecuadas con endonucleasa T4; metiltransferasas O-6-metilguanina-ADN; fotoliasas, glicosilasas de base tales como glicosilasas de ADN de uracilo e hipoxantina; endonucleasas

apirimidínicas/apurínicas; exonucleasas de ADN, glicosilasas en base a daño (por ejemplo, glicosilasa 3-metiladenina-ADN); 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 denominada "APE"; reductasa de dihidrofolato; transferasa terminal; polimerasas; ligasas; y topoisomerasas.

[0156] Otros tipos de enzimas de reparación del ADN adecuados pueden ser clasificados por el tipo de reparación facilitado e incluyen BER (base de reparación por escisión) o enzimas de factor de BER como glicosilasa de uracilo-ADN (UNG); glicosilasa de ADN de uracilo monofuncional de filamento único selectivo (SMUG1); glicosilasa de 3,N(4)-etenocitosina (MBD4); ADN-glicosilasa de timina (TDG); glicosilasa de ADN de adenina A/G-específica (MUTYH); glicosilasa de ADN de 8-oxoguanina (OGG1); endonucleasa de tipo III (NTHL1); glicosidasa de ADN de 3-metiladenina (MPG); liasa de glicosilasa de ADN/AP (NEIL1 o 2); endonucleasa de AP (APEX 1 y 2), ligasa de ADN (LIG3), factor accesorio de ligasa (XRCC1); ADN 5'-quinasa/3'-fosfatasa (PNKP); ribosiltransferasa ADP (PARP1 o 2).

[0157] Otra categoría de enzimas de reparación del ADN incluye las que se cree que reparan directamente daños tales como transferasa de alquilo O-6-MeG (MGMT); dioxigenasa 1-meA (ALKBH2 o ALKBH3).

[0158] Sin embargo, otra categoría de enzimas que puede funcionar para reparar entrecruzamientos de ADN/proteína incluye fosfodiesterasa de Tyr-ADN (TDP1).

[0159] También adecuadas son enzimas de reparación del ADN de MMR (desajuste de reparación por escisión), 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 de desajuste del ADN (PMS1, PMS2, MLH1, MLH3); segregación postmeiótica aumentó proteína tipo 2 (PMS2L3); o segregación postmeiótica aumentó 4 pseudogen tipo 2 (PMS2L4).

[0160] También adecuadas son las enzimas de reparación de ADN conocidas como enzimas de reparación por escisión de nucleótidos (NER) e incluyen aquellas tales como proteína grupo de complemento C xeroderma pigmentoso (XPC); RAD23 (S. cerevisiae) homólogo (RAD23B); isoforma de caltractina (CETN2); RFA Proteína 1, 2, de 3 (RPA1, 2, o 3); helicasa de ADN 3' a 5' (ERCC3); helicasa de ADN 5' a 3' (ERCC2); factor de transcripción básico (GTF2H1, GTF2H2, GTF2H3, GTF2H4, GTF2H5); quinasa de activación de CDK (CDK7, CCNH); proteína de interacción de G1-ciclina (MNAT1); proteína de reparación por escisión de ADN de 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.

[0161] 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 de homólogo RAD51 (RAD51, RAD51L1, RAD51B, etc.); proteína de reparación de ADN XRCC2; proteína de reparación de ADN XRCC3; proteína de reparación de ADN RAD52; ATPasa (RAD50); 3' exonucleasa (MRE11A); y así sucesivamente.

[0162] Las enzimas de reparación del ADN que son polimerasas de ADN también son adecuadas e incluyen la polimerasa de ADN de la subunidad beta (POLB); polimerasa de ADN gamma (POLG); polimerasa de ADN de subunidad delta (POLD1); polimerasa de ADN II subunidad A (POLE); proteína auxiliar delta de polimerasa ADN (PCNA); polimerasa de ADN zeta (Polz); homólogo MAD2 (Rev7); polimerasa de ADN eta (polh); polimerasa de ADN kappa (Polk); y similares.

[0163] 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.

[0164] Otros ejemplos de enzimas de reparación de ADN incluyen helicasas de ADN tales como helicasa de ADN ATP y así sucesivamente.

[0165] Las enzimas de reparación del 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.

[0166] La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Ejemplo I - Preparación de una composición para aclarar la piel

[0167]

TABLA II

COMPOSICIÓN PARA ACLARAR LA PIEL

	<u>MATERIAL</u>	<u>PORCENTAJE DE PESO</u>
5	<u>Fase I</u>	
	Carbonato de trimeticona/dicaprílo de agua/fenilo/	51,0000
	cimeticona/fosfolípidos Deshidroacetato sódico	0,1000
	EDTA disódico	0,1400
10	<u>Fase II</u>	
	Glicerina	3,0000
	Omeprazol	0,0035
	Octenilsuccinato de almidón de aluminio	1,0000
15		
	<u>MATERIAL</u>	<u>PORCENTAJE DE PESO</u>
20	<u>Fase III</u>	40,8065
	Agua purificada	0,3000
	Acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C10-30	0,3500
	Carbómero	
25	<u>Fase IV</u>	1,0000
	Glicerina	0,2000
	Goma xantana	
30	<u>Fase V</u>	2,0000
	Agua purificada	0,1000
	Trietanolamina	100,0000
	TOTAL	

35 **[0168] Procedimiento:** En el hervidor de agua principal, calentar los ingredientes de Fase I a 60°C. y mezclar hasta que estén uniformes en una caldera separada. Premezclar ingredientes de fase II hasta que queden uniformes y añadir a la caldera principal. Premezclar ingredientes de fase III hasta que estén uniformes y se suman a la caldera principal. Premezclar ingredientes de Fase IV hasta que están uniformes y se suman a la caldera principal. Mezclar 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 que estén claros. Enfriar la mezcla en la caldera principal a 30°C. Añadir ingredientes de la Fase V a la mezcla y mezclar hasta que estén uniformes. El pH final de la mezcla es 5,35.

45 Ejemplo 2 - Estudio Clínico

45 **[0169]** Este estudio fue diseñado para determinar la eficacia para aclarar la piel de los 2-piridilmetilsulfínolo-bencimidazoles.

50 **[0170]** 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 tenían 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 fueron excluidos 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 utilizaban retinoides sistémicos o tópicos, antihistamínicos o agentes similares actualmente, no habían estado usando tales productos durante al menos dos semanas antes del comienzo del estudio, y estuvieron de acuerdo en que no iban a utilizar 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.

65 **[0171]** Áreas distintas (aproximadamente 4 cm²) correspondientes a los materiales de prueba fueron marcadas en las partes traseras de los panelistas. Sitios adicionales fueron marcados como no tratados, no irradiados y los sitios irradiados no tratados. Los sitios se expusieron a una sola exposición de irradiación de 3,5 MEDs de UVB. La fuente de radiación era un Xenon Arc Solar Simulator (150 Watt) con filtros (mm UG-5) para exponer la piel a la irradiación

de rayos UV-B y UV-A. 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. El material de ensayo 1 es la formulación en la Tabla II del Ejemplo I. Se proporciona el material de ensayo comparativo 1 a continuación en la Tabla III. Lecturas de cromámetro (valores de reflectancia) se obtuvieron usando un cromámetro 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, L^* 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 sin tratar medido 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 bajo 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.

[0172] Como se muestra en la figura, la composición que contiene el omeprazol mostró un excelente efecto aclarador de la piel a 3 semanas y 4 semanas de tratamiento, teniendo factores de aligeramiento respectivos 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 de 2,01 y 3,14 a las 3 semanas y 4 semanas, respectivamente.

[0173] 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 las 3 semanas y 4 semanas de tratamiento, respectivamente.

TABLA III
COMPOSICIÓN PARA ACLARAR LA PIEL COMPARATIVA

<u>MATERIAL</u>	<u>PORCENTAJE DE PESO</u>
<u>Fase I</u>	
Agua/feniltrimeticona/ciclotmeticona/dimeticonol/fosfoglicéridos/carbómero/	50,00
trietanolamina	
Deshidroacetato 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/Polímero reticulado de acrilato de alquilo C10-30	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

[0174] Procedimiento: En hervidor de agua principal, calentar ingredientes de Fase I a 60°C. y mezclar hasta que estén uniformes. En una caldera separada, premezclar ingredientes de Fase II hasta que queden uniformes y añadirlos a la caldera principal. Premezclar los ingredientes de Fase III hasta que estén uniformes y se suman a la caldera principal. Premezclar los ingredientes de Fase IV hasta que estén uniformes y se suman a la caldera principal. Mezclar 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 que estén claros. Enfriar la mezcla en la caldera principal a 30°C. Añadir ingredientes de la Fase V al lote y mezclar hasta que estén uniformes. El pH final de la mezcla es 5,12.

[0175] 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 para aclarar 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 del 2% para su

uso en productos de consumo).

[0176] El mecanismo de acción de los inhibidores de -ATPasas H⁺, K⁺ de tipo I en aclarar la piel/despigmentación 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. 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 específicos MITF utilizando cebadores complementarios específicos de genes y TA-PCR, que el omeprazol no cambia los niveles de tirosinasa o ARNm MITF en células de melanoma de ratón B16F10. El 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 las 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.

[0177] Ancans *et al.* (2001), *supra*, ha sugerido que, ya 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 no parece ser el objetivo para el omeprazol. Los inventores han demostrado, por comparación de la secuencia de proteína con la proteína diana conocida de omeprazol en células parietales humanos, 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, la proteína ATP4A (bomba gástrica) omeprazol, no parece que se expresa en melanocitos humanos, ya que, como se determina usando cebadores específicos de genes y TA-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 melanosomas (si el objetivo está en melanosomas) como lo hacen en las células parietales del estómago. Los estudios de proteínas ATPA7 y ATP12A, que 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 a partir de cualquiera de las enseñanzas de la técnica anterior.

[0178] Aunque la materia de la presente invención ha sido descrita en varias formas de realización preferidas, el experto en la técnica apreciará que diversas modificaciones, sustituciones, omisiones y cambios pueden hacerse sin apartarse del espíritu de la misma.

Reivindicaciones

1. Una composición aplicable por vía tópica para aclaramiento o despigmentación de la piel, comprendiendo 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 del grupo que consiste de SCH 28080 (2-metilo-8-(fenilmetoxi)imidazo (1,2a)piridina-3-acetonitrilo) y SCH 32651 (3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2a]pirazina). y; un compuesto de protector solar; dicha composición aplicable por vía tópica se formula en un vehículo aceptable, vehículo o diluyente tópicamente aplicable cosmética o dermatológicamente.

2. La composición aplicable por vía tópica para aclaramiento o despigmentación de la piel según la reivindicación 1, que comprende además un agente aclarador de la piel adicional.

3. La composición aplicable por vía tópica para aclarar o despigmentar la piel según la reivindicación 1, que es 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.

4. Un método de aclarar o despigmentar 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 un -ATPasa K⁺/H⁺ de Tipo I, siendo el compuesto seleccionado del grupo que consiste de SCH 28080 (2-metilo-8-(fenilmetoxi)imidazo (1,2a)piridina-3-acetonitrilo) y SCH 32651 (3-amino-2-metilo-8-fenilmetoxiimidazo[1,2-a]pirazina). formulándose dicha composición aplicable por vía tópica un vehículo aceptable, vehículo o diluyente tópicamente aplicable cosmética o dermatológicamente.

5. El método de aclarar o despigmentar la piel, según la reivindicación 4, en el que la composición aplicable por vía tópica es 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.

