(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 737 303**

(51) Int. CI.:

A61K 8/46 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
C07C 309/66 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2011 E 17183427 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3254669**

(54) Título: **Uso cosmético de las sulfoniloxibencilaminas N-sustituidas y compuestos relacionados**

(30) Prioridad:

30.06.2010 US 826864

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.01.2020

(73) Titular/es:

AVON PRODUCTS, INC. (100.0%)
1 Avon Place
Suffern, NY 10901, US

(72) Inventor/es:

PTCHELINTSEV, DMITRI S.;
LYGA, JOHN W.;
WYBORSKI, RUSSELL J.;
ZHENG, QIAN y
HWANG, CHENG S.

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

DESCRIPCIÓN

Uso cosmético de las sulfoniloxibencilaminas N-sustituidas y compuestos relacionados

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud internacional reivindica la prioridad respecto a la Solicitud de Patente de EE. UU. con N.º de serie 12/826,864 también en tramitación, presentada el 30 de junio de 2010.

Campo de la invención

La presente invención se relaciona generalmente con composiciones para aplicación tópica en la piel que comprenden sulfoniloxibencilaminas N-sustituidas y el uso de tales composiciones para mejorar el aspecto estético de la piel.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El colágeno es la principal proteína estructural del cuerpo y se compone de tres cadenas de proteínas enrolladas entre sí en una triple hélice apretada. Esta estructura única le da al colágeno mayor resistencia a la tracción que el acero. Aproximadamente el 33 por ciento de la proteína en el cuerpo es colágeno. Esta proteína soporta los tejidos y órganos y conecta estas estructuras con los huesos. De hecho, los huesos también se componen de colágeno en combinación con ciertos minerales tales como el calcio y el fósforo. El colágeno juega un papel clave en el suministro de los andamios estructurales que rodean las células que ayudan a mantener la forma y la diferenciación celular, similar a la forma en que las barras de acero refuerzan un bloque de hormigón. La red de colágeno similar a una malla une las células entre sí y proporciona el marco de apoyo o el medio ambiente en el cual las células se desarrollan y funcionan, y los tejidos y los huesos sanan.

El colágeno es creado por fibroblastos, que son células de la piel especializadas localizadas en la dermis. Los fibroblastos también producen otras proteínas estructurales de la piel tales como la elastina (una proteína que da a la piel su capacidad de cerrarse de nuevo) y los glucosaminoglicanos (GAG). Los GAG constituyen la sustancia fundamental que mantiene la dermis hidratada. Con el fin dar la señal o encender la producción de proteínas estructurales de la piel, las células fibroblásticas tienen una forma especial de receptores en sus membranas externas que actúan como sitios de unión a la que las moléculas de la señal con una forma coincidente se pueden encajar. Cuando a los receptores se une la combinación correcta de moléculas de señal (llamadas factores de crecimiento de fibroblastos, o FGF), los fibroblastos inician la producción de colágeno. La estimulación de colágeno proporciona a la piel su resistencia, durabilidad y apariencia suave y rellena.

La presente invención proporciona así composiciones y métodos para estimular la producción de colágeno. Es otro objeto de la invención mejorar el aspecto general de la piel, que incluye tratar, revertir y/o prevenir los signos del envejecimiento, tales como arrugas de la piel, mediante la estimulación de la producción de colágeno con composiciones cosméticas que comprenden cantidades efectivas de las sulfoniloxibencilaminas N-sustituidas.

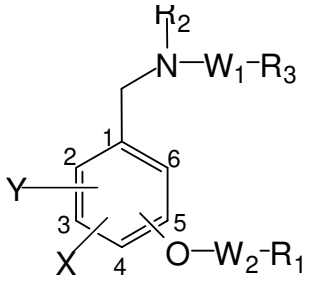
El documento **EP 0900781 A2** describe amidas de ácidos fenólicos útiles para el tratamiento de la piel, en particular para métodos dermatológicos y/o cosméticos con fines decorativos o de limpieza. Las amidas de ácidos fenólicos divulgadas comprenden un resto de bencilamida en el que el átomo de nitrógeno puede ser terciario y en donde el anillo de fenilo está sustituido en la posición 4 con un grupo O-R_4. El documento **EP 0900781 A2** describe un proceso para la preparación de tales compuestos y especifica su uso como antioxidantes o atrapadores de radicales libres. También se divulgan preparados cosméticos y farmacéuticos que comprenden estas amidas de ácidos fenólicos.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

De conformidad con los objetivos anteriores y otros, se encontró sorprendentemente que las sulfoniloxibencilaminas N-sustituidas son potentes estimuladores de la producción de colágeno y, por tanto son agentes beneficiosos contra varios signos de envejecimiento intrínseco y foto envejecimiento de la piel.

En un aspecto de la invención, se proporciona un método no terapéutico para mejorar el aspecto estético de la piel humana que comprende la aplicación tópica en un área de la piel que lo necesite de una cantidad efectiva de una sulfoniloxibencilamina N-sustituida o una sal de las mismas cosméticamente aceptable en un vehículo cosméticamente aceptable, en donde dicha sulfoniloxibencilamina N-sustituida tiene la estructura de fórmula I como se muestra a continuación.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones cosméticas para mejorar la apariencia estética de la piel que comprende, en un vehículo cosméticamente aceptable, de 0.0001% a 25% en peso de una sulfoniloxibencilamina N-sustituida que tiene la estructura de la Fórmula I:



(I)

Donde W_1 es CO; W_2 es SO_2;

R_1, R_2 y R_3 son independientemente C_{1-20} hidrocarburos, cada uno independientemente seleccionado de alquil, cicloalquil, haloalquil, alcoxialquil, heteroalquil, aril, arilalquil, alquilaril, heteroarilalquil, y alquilheteroaril, y cada uno es opcionalmente sustituido con C y/o 1-6 heteroátomos, seleccionados de halógenos, O, N y S;

X, Y cada uno independientemente representa H o un alquil, haloalquil, alcoxi, amino, aminoalquil, haloalcoxi, alquenil opcionalmente sustituido, y donde X, Y adyacentes tomados juntos pueden formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros;

R_1, R_2 y R_3 cada uno puede también ser opcionalmente sustituido con, por ejemplo, amino, aminoalquil, alcoxi, haloalcoxi, haloalquil, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, aril, etc.

y en donde el grupo $–O–W_2–R_1$ se une al anillo de fenil en la posición 3 o 4.

También se proporciona un método para tratar uno o más signos de envejecimiento de la piel que comprende la aplicación tópica en la piel que lo necesite de una sulfoniloxibencilamina N-sustituida de Fórmula I en una cantidad eficaz para aumentar el colágeno.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar, mejorar, y/o prevenir las líneas finas o arrugas o la flacidez en la piel humana, que comprende la aplicación tópica en la piel que lo necesite, incluyendo aplicar directamente a una arruga o de una línea fina, una composición que comprende sulfoniloxibencilamina N-sustituida según la Fórmula I en una cantidad efectiva para aumentar el colágeno.

Estos y otros aspectos de la presente invención se comprenderán mejor por la referencia a la siguiente descripción detallada y figuras acompañantes.

Descripción detallada

Todos los términos que se usan en la presente tienen la intención de tener su significado corriente a menos que se disponga otra cosa.

La presente invención proporciona composiciones para la aplicación tópica que comprenden de 0.0001% a 25% en peso de una sulfoniloxibencilamina N-sustituida que tiene la estructura de fórmula 1 para tratar, revertir, mejorar y/o prevenir los signos del envejecimiento cutáneo. Tales signos de envejecimiento de la piel incluyen, sin limitación, los siguientes:

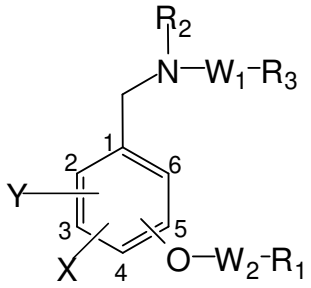
(a) el tratamiento, la reducción y/o la prevención de las líneas finas o arrugas,
(b) la reducción del tamaño del poro de la piel,
(c) la mejoría en el grosor, la gordura, y/o la tirantez de la piel;
(d) la mejoría, la flexibilidad y/o la suavidad de la piel;
(e) la mejoría, el tono, la luminosidad, y la transparencia de la piel;
(f) la mejoría de la producción del procolágeno y/o colágeno;
(g) la mejoría en el mantenimiento y remodelación de la elastina;
(h) la mejoría en la textura y/o promoción de la retexturización de la piel;
(i) la mejoría en la reparación de la barrera y/o la función cutánea;
(j) la mejoría en la apariencia de los contornos de la piel;
(k) el restablecimiento del esplendor y/o el brillo de la piel;
(l) la reposición de los nutrientes esenciales y/o de los componentes de la piel;
(m) la reducción por el envejecimiento y/o la menopausia;
(n) la mejoría en la hidratación de piel;
(o) el aumento de la elasticidad y/o capacidad de recuperación de la piel;
(p) el tratamiento, reducción y/o prevención de la flacidez de la piel y/o

(q) la reducción de manchas de pigmentación.

En la práctica, las composiciones de la invención se aplican a la piel con necesidad de tratamiento. Es decir, la piel que sufre de una deficiencia o pérdida de cualquiera de los anteriores atributos o que de otro modo se beneficiaría de la mejoría en cualquiera de los atributos anteriores de la piel.

En ciertas modalidades preferidas las composiciones y los métodos de la invención se dirigen a la prevención, tratamiento y/o la mejoría de líneas finas y/o arrugas en la piel. En este caso, las composiciones se aplican a la piel con necesidad de tratamiento, por lo cual se entiende la piel con arrugas y/o líneas finas. Preferentemente, las composiciones se aplican directamente a las líneas finas y/o arrugas. Las composiciones y los métodos son adecuados para el tratamiento de las líneas finas o las arrugas en cualquier superficie de la piel, se incluye, sin limitación, la piel de la cara, el cuello y/o las manos.

Las composiciones cosméticas para el tratamiento de una afección de la piel asociada con la pérdida de colágeno y/o la fibra de elastina comprenden, en un vehículo cosméticamente aceptable, de 0.0001% a 25% en peso de una sulfoniloxibencilamina N-sustituida que tiene la estructura de la Fórmula I:



En la Fórmula (I), W_1 es CO; W_2 es SO_2; R_1, R_2 y R_3 son independientemente C_{1-20} hidrocarburos, cada uno independientemente seleccionado de alquil, cicloalquil, haloalquil, alcoxialquil, heteroalquil, heteroaril, aril, arilalquil, alquilaril, heteroarilalqui y alquilheteroanil, estando cada uno opcionalmente sustituido con C y/o 1-6 heteroátomos, incluyendo halógeno, O, N y S; X, Y cada uno independientemente representa H o son alquil, haloalquil, alcoxi, amino, aminoalquil, haloalcoxi, alquenil opcionalmente sustituidos, y donde X, Y adyacentes tomados juntos pueden formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros; y el grupo -O-W_2-R_1 se une al anillo de fenil en la posición 3 o 4.

En una modalidad, W_1 es CO; W_2 es SO_2; X y Y son H; R_1, R_2 cada uno representa C_1-C_8 alquil, preferentemente C_1-C_4 alquil, y R_3 es un alquil alifático, C_1-C_8 cicloalquil sustituido o no sustituido, o un radical hidrocarburo aromático, como el ilustrado por el radical hidrocarburo aromático de C_6 el cual puede ser un aril sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenil). En otras modalidades R_1, R_2, R_3 independientemente representan un grupo alquil inferior (por ejemplo, metil, etil, propil, butil, etc.), típicamente metil o etil). En otras modalidades, R_1, R_2 representan, independientemente en cada aparición radicales hidrocarburos de C_1-C_8alifáticos; que incluyen los radicales hidrocarburos de C_1-C_6alifáticos, radicales hidrocarburos de C_1-C_8alifáticos, o un radical hidrocarburo de C_1-C_6alifático, como se ilustra por alquil, alquenil cíclicos o de cadena lineal, ramificada, sustituido o no sustituido, (por ejemplo, vinil, alil, etc.), y porciones alquinil; Los radicales hidrocarburos aromáticos de C_6-C_{20}, incluyendo los radicales hidrocarburos aromáticos de C_6-C_{12}, radicales hidrocarburos aromáticos de C_6-C_{10} , o radicales hidrocarburos aromáticos de C_6, como se ilustra por aril (por ejemplo, fenil), alquil-aril (por ejemplo, bencil), aril-alquil, y similares sustituidos o no sustituidos; o radicales heteroaril de C_1-C_{20}incluyendo uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, y S en el anillo; incluyendo radicales heteroaromáticos de C_1-C_{12}, radicales heteroaromáticos de C_1-C_8, y radicales heteroaromáticos de C_1-C_6, como se ilustra por heteroaril, alquil-heteroaril, heteroaril-alquil y similares.

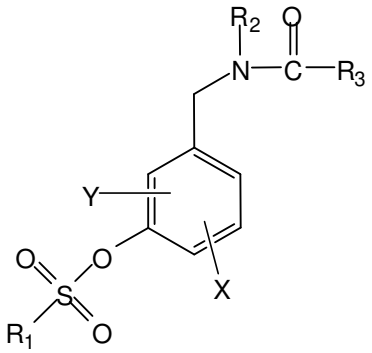
R_1, R_2 y R_3 cada uno puede también ser opcionalmente sustituido con, por ejemplo, amino, aminoalquil, alcoxi, haloalcoxi, haloalquil, halógeno, amino, aminoalquil, alcoxi, haloalcoxi, haloalquil, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, aril, etc.

En algunas modalidades, W_1 es CO, W_2 es SO_2 X y Y son H, R_1 es C_1-C_8 alquil, R_2 es C_1-C_8 alquil o aralquil, y R_3 es alquil, cicloalquil, arilalquil o heteroalquil.

En otras modalidades, W_1 es CO, W_2 es SO_2, X y Y son H, R_1 es C_1-C_8 alquil, R_2 es C_1-C_8 alquil o arilalquil, y R_3 es alquil, cicloalquil, arilalquil o heteroalquil.

Además, cualquier átomo de nitrógeno se puede oxidar opcionalmente hasta el N-óxido o se puede cuaternizar, por ejemplo con haluros de alquil inferior, tales como metil, etil, propil, y butil cloruros, bromuros, y yoduros; dialquil sulfatos como dimetil, dietil, dibutil, y diamil sulfatos, haluros de cadena larga tales como decil, lauril, miristil y estearil cloruros, bromuros y yoduros, haluros de aralquilo tales como bencil y fenetil bromuro, para nombrar unos pocos.

En una modalidad, W_1 es un grupo carbonil (-CO-), W_2 es SO_2, X y Y son H, R_1 es un grupo alquil, R_2 es un grupo alquil y R_3 es un grupo alquil o grupo fenil sustituido como se muestra en la Fórmula (Ic):



(Ic)

donde R_1 es preferentemente metil, R_2 es un grupo alquil o un grupo alcoxi y R_3 es un grupo fenil sustituido.

La invención abarca el uso de las sales cosméticas o farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, no tóxicas y/o no irritantes). Los ejemplos de las sales de los compuestos en la presente invención incluyen sales con metales alcalinos como el sodio y el potasio, sales con metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio, sales con aminas, tales como monoetanolamina, sales con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y sales con ácidos orgánicos como el ácido cítrico y el ácido acético. Mención especial se puede hacer de las sales de clorhidrato.

Las composiciones cosméticas de acuerdo con la invención se pueden formular en una variedad de formas para la aplicación tópica y comprenderán de 0.00001% a 5% en peso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), y preferentemente comprenderán de 0.001 % a 25% en peso, y con mayor preferencia de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 1% en peso. Se ha descubierto que dichas composiciones comprenden una cantidad efectiva de los compuestos de sulfoniloxibencilamina N-sustituida de acuerdo con la Fórmula (I), lo que significa una cantidad suficiente para aumentar el colágeno en un área determinada de la piel cuando el mismo se aplica tópicamente.

La composición se puede formular en una variedad de formas de productos, tales como, por ejemplo, una loción, crema, suero, pulverización, aerosoles, pastilla, pomada, esencia, gel, pasta, parche, lápiz, toallita, máscara, palillo, espuma, elixir, concentrado, y similares, en particular para la administración tópica. Preferiblemente, la composición se formula en forma de loción, crema, pomada o gel.

Las composiciones pueden incluir un vehículo cosméticamente aceptable. Estos vehículos pueden tomar cualquier forma de las que se conocen en la materia, adecuada para su aplicación en la piel y pueden incluir, pero no se limitan a, agua, aceites vegetales, aceites minerales, ésteres tales como palmitato octal, miristato de isopropil y palmitato de isopropil, éteres, tales como dicapril éter e isosorbida de dimetil; alcoholes como etanol e isopropanol, alcoholes grasos, como alcohol cetílico, alcohol cetearílico, alcohol esteárico y alcohol bifenil; isoparafinas como isooctano, isododecano y es hexadecano, aceites de silicona como ciclometicona, dimeticona, dimeticona polímero reticulado, polisiloxanos y sus derivados, preferentemente derivados organomodificados, aceites de hidrocarburos, tales como aceite mineral, vaselina, isoeicosano y poliisobuteno; polioles como propilenglicol, glicerina, glicol butileno, pentilenglicol y hexilenglicol; ceras como las ceras de abeja y botánicas, o cualesquier combinación o mezclas de los anteriores.

El vehículo puede comprender una fase acuosa, una fase oleosa, un alcohol, una fase de silicona o mezclas de los mismos. El vehículo cosméticamente aceptable también puede comprender una emulsión. Los ejemplos no limitantes de emulsiones adecuadas incluyen emulsiones de agua en aceite, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de silicona en agua, emulsiones de agua en silicona, emulsiones de cera en agua, emulsiones triples de agua-aceite-agua o similares que tienen el aspecto de una crema, gel o microemulsiones. La emulsión puede incluir un emulsionante, como un surfactante no iónico, aniónico o anfótero.

La fase oleosa de la emulsión tiene preferentemente uno o más compuestos orgánicos, que incluyen los emolientes, humectantes (tales como propilenglicol y glicerina), otros componentes dispersables en agua o solubles en agua se incluyen espesantes como veegum o hidroxialquil celulosa, agentes gelificantes, tales como ácido poliacrílico MW, es decir, Carbopol 934, y sus mezclas. La emulsión puede tener uno o más agentes emulsionantes capaces de emulsionar los diversos componentes presentes en la composición.

Los compuestos adecuados para su uso en la fase oleosa incluyen, sin limitación, los aceites vegetales, ésteres como octil palmitato, miristato de isopropil y palmitato de isopropil, éteres como dicapril éter, alcoholes grasos, como el alcohol cetílico, alcohol esteárico y el alcohol behenílico; isoparafinas tales como isooctano, isododecano e isohexadecano; aceites de silicona como dimeticonas, siliconas cíclicas, y polisiloxanos; aceites de hidrocarburos, tales como aceite mineral, vaselina, isoeicosano y poliisobuteno; ceras naturales o sintéticas, y similares. Los aceites de hidrocarburos hidrofóbicos adecuados pueden ser saturados o insaturados, tener un carácter alifático y ser de cadena lineal o ramificada o contener anillos alicíclicos o aromáticos. La fase que contiene aceite puede estar compuesta de un aceite único o mezclas de aceites diferentes.

Los aceites de hidrocarburos incluyen aquellos que tienen 6-20 átomos de carbono, con mayor preferencia 10-16 átomos de carbono. Los hidrocarburos representativos incluyen decano, dodecano, tetradecano, tridecano, e isoparafinas C_{8-20}. Los hidrocarburos parafínicos están disponibles de Exxon bajo la marca ISOPARS, y de la Corporación Permetil. Además, los hidrocarburos parafínicos C_{8-20} como la isoparafina C_{12} (isododecano) fabricada por la Corporación Permetil con el nombre comercial Permetil 99ATM también se contemplan que sean adecuados. También son adecuadas varias isoparafinas C_{16} disponibles en el mercado, tales como isohexadecano (con el nombre comercial Permetil RTM). Los ejemplos de hidrocarburos volátiles preferidos incluyen polidecanos tales como isododecano e isodecano, se incluye, por ejemplo, Permetil-99A (Presperse Inc.) y las isoparafinas desde C_7-C_8 a C_{12}-C_{15}, tales como la serie Isopar disponible de Exxon Chemicals. Un disolvente hidrocarburo representativo es isododecano.

La fase oleosa puede comprender una o varias ceras, se incluyen, por ejemplo, cera de salvado de arroz, cera de carnauba, cera ouricury, cera de candelilla, cera de lignito, cera de caña de azúcar, ozoquerita, cera de polietileno, ceras Fischer-Tropsch, cera de abejas, cera microcristalina, ceras de silicona, ceras fluoradas, y cualquier combinación de las mismas.

Emulsionantes no limitantes incluyen ceras emulsionantes, emulsionantes alcoholes polihídricos, poliéter de polioles, poliéteres, mono-o di-ésteres de polioles, monoestearatos de etilenglicol, mono-estearatos de glicerina, di-estearatos de glicerina, emulsionantes que contienen siliconas, esteroles de soja, alcoholes grasos, como alcohol cetílico, ácidos grasos tales como ácido esteárico, sales de ácidos grasos, y mezclas de los mismos. Los emulsionantes que se prefieren incluyen esterol de soja, alcohol cetílico, ácido esteárico, cera emulsionante, y mezclas de los mismos. Otros emulsionantes específicos se que pueden usar en la composición de la presente invención incluyen, pero no se limitan a uno o más de los siguientes: ésteres de sorbitán; poligliceril-3-diisoestearato, monoestearato de sorbitán, triestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitan, monooleato de sorbitán; ésteres de glicerol, tales como monoestearato de glicerol y monooleato de glicerol; fenoles de polioxietileno tales como octil fenol polioxietileno y nonil fenol polioxietileno; polioxietilen éter tales como éter cetílico de polioxietileno y éter esteárico del polioxietileno, glicol esteres de polioxietileno, ésteres del sorbitán del polioxietileno; copolioles de dimeticona, ésteres de poligliceril tales como poligliceril -3-diisoestearato; laurato de gliceril; Steareth-2, Steareth-10, y Steareth-20, por nombrar algunos. Emulsionantes adicionales se proporcionan en el INCI Ingredient Dictionary and Handbook 11na Edición 2006, descripción del cual se incorpora por referencia.

Estos emulsionantes normalmente estarán presentes en la composición en una cantidad de 0.001% a 10% en peso, en particular, en una cantidad de 0,01% a 5% en peso, y con mayor preferencia, por debajo del 1% en peso.

La fase oleosa puede comprender uno o más aceites de silicona volátiles y/o no volátiles. Las siliconas volátiles incluyen siliconas dimetilsiloxano volátiles cíclicas y lineales. En una modalidad, las siliconas volátiles pueden incluir ciclodimeticonas, que incluyen el tetrámero (D4), el pentámero (D5) y del hexámero (D6) de las ciclometiconas, o mezclas de las mismas. Se puede hacer mención en particular al ciclotrisiloxano ciclometicona-hexametildisilazano, ciclotetrasiloxano octametil, y ciclopentasiloxano decametil volátiles. Las dimeticonas adecuadas se encuentran disponibles de Dow Corning bajo el nombre de Dow Corning 200® Fluid y tienen viscosidades en el intervalo de 0.65 a 600 000 centistokes o superior. Los aceites de siliconas líquidas volátiles no polares adecuados, se describen en la patente de Estados Unidos núm. US 4,781,917. Materiales adicionales de siliconas volátiles se describen en Todd y otros, “Volatile Silicone Fluids for Cosmetics”, Cosmetics and Toiletries, 91:27-32 (1976), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. Las siliconas volátiles lineales generalmente tienen una viscosidad de menos de 5 centistokes a 25º C, mientras que las siliconas cíclicas tienen viscosidades de menos de 10 centistokes a 25° C. Los ejemplos de siliconas volátiles de diferentes viscosidades incluyen Dow Corning 200, Dow Corning 244, Dow Corning 245, Dow

Corning 344 y Dow Corning 345 (Dow Corning Corp.); Las siliconas fluidas SF-1204 y SF-1202 (G.E. Silicones), GE 7207 y 7158 (General Electric Co.) y SWS-03314 (SWS Silicones Corp.). Las siliconas volátiles lineales, incluyen compuestos de polidimetilsiloxano de bajo peso molecular tales como hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano, decametitetrasiloxano y dodecametilpentasiloxano, por nombrar algunos.

Los aceites de silicona no volátiles típicamente comprenden polialquilsiloxanos, poliarilsiloxanos, polialquilarilsiloxanos, o mezclas de los mismos. Los polidimetilsiloxanos son los aceites de silicona no volátil que se prefieren. Los aceites de silicona no volátil suelen tener una viscosidad de 10 a 60.000 centistokes a 25º C, preferentemente entre 10 y 10.000 centistokes, y con mayor preferencia aún entre 10 y 500 centistokes, y un punto de ebullición superior a 250º C a la presión atmosférica. Los ejemplos no limitativos incluyen dimetilpolisiloxano (dimeticona), fenil trimeticona, y difenil dimeticona. Los aceites de silicona volátiles y no volátiles, opcionalmente, se pueden sustituir con diversos grupos funcionales, tales como los grupos alquil, aril, amina, vinilo, hidroxil, grupos haloalquil, grupos alquilaril, y grupos acrilato, por nombrar algunos.

La emulsión de agua en silicona se puede emulsionar con un surfactante no iónico (emulsionante), tal como, por ejemplo, los copolímeros de bloque de polioxialquileno-polidiorganosiloxano, se incluyen los descritos en la patente de Estados Unidos núm. US 4,122,029. Estos emulsionantes comprenden generalmente un esqueleto de polidiorganosiloxano, por lo general polidimetilsiloxano, que tienen cadenas laterales que comprende grupos -(EO)m- y/o -(PO)n-, donde EO es etilenoxi y PO es el 1,2-propilenoxi, las cadenas laterales están normalmente cubiertas o terminan con grupos de hidrógeno o grupos alquil inferiores (por ejemplo, C_{1-6}, por lo general C_{1-3}). Otros emulsionantes adecuados de agua en silicona se describen en la patente de Estados Unidos núm. 6,685,952. Los emulsionantes de agua en silicona disponibles en el mercado incluyen aquellos de Dow Corning bajo las denominaciones comerciales Formulation Aid 3225C y 5225C; Silicone SF-1528 dispone de General Electric; Abil EM 90 y EM 97, disponible en Goldschmidt Chemical Corporation (Hopewell, VA) y la serie de emulsionantes Silwet vendidos por OSI Specialties (Danbury, CT).

Los ejemplos de los emulsionantes de agua en silicona incluyen, pero no se limitan a, polímero reticulado de dimeticona PEG 10/15, copoliol de dimeticona, copoliol de dimeticona cetílico, polímero reticulado de PEG-15 lauril dimeticona, polímero reticulado de laurilmeticona, copoliol de dimeticona y ciclometicona, copoliol de dimeticona (y) triglicéridos caprílico/cáprico, poligliceril-4 isoestearate (y) copoliol cetil dimeticona (y) laurato de hexilo y copoliol dimeticona (y) ciclopentasiloxano. Los ejemplos de los emulsionantes de agua en silicona que se prefieren, incluyen sin limitación, PEG/PPG-18/18 dimeticona (nombre comercial 5225C de Dow Corning), PEG/PPG-19/19 dimeticona (nombre comercial BY25-337 de Dow Corning), cetil PEG/PPG-10/1 dimeticona (nombre comercial Abil EM-90, Goldschmidt Chemical Corporation), PEG-12 dimeticona (nombre comercial SF 1288, General Electric), lauril PEG/PPG-18/18 meticona (nombre comercial 5200 Formulation Aid, Dow Corning), polímero reticulado PEG-12 dimeticona (nombre comercial 9010 y 9011 mezcla de elastómero de silicona, Dow Corning), polímero reticulado PEG-10 dimeticona (nombre comercial KSG-20, Shin-Etsu), y polímero reticulado PEG-10/15 dimeticona (nombre comercial KSG-210 Shin-Etsu).

Los emulsionantes de agua en silicona normalmente estarán presentes en la composición en una cantidad de 0.001% a 10% en peso, en particular, en una cantidad de 0,01% a 5% en peso, y con mayor preferencia por debajo de 1 % en peso.

La fase acuosa de la emulsión puede incluir uno o más solventes adicionales, se incluyen alcoholes inferiores, como etanol, isopropanol, y similares. El disolvente volátil puede ser también un éster cosméticamente aceptable tal como acetato de butil o acetato de etil, cetonas, tales como acetona o metil etil cetona, o similares.

La fase que contiene aceite típicamente comprende de 10% a 99%, preferentemente de 20% a 85%, y con mayor preferencia de 30% a 70% en peso, en base al peso total de la emulsión, y la fase acuosa típicamente comprende de 1% a 90%, preferentemente de 5% a 70%, y con mayor preferencia de 20% a 60% en peso de la emulsión total. La fase acuosa típicamente comprende de 25% a 100%, más típicamente de 50% a 95% en peso de agua.

Las composiciones pueden incluir liposomas. Los liposomas pueden comprender otros aditivos o sustancias y/o se pueden modificar para llegar a, o permanecer en, más específicamente, en un lugar después de la administración.

Además, las composiciones pueden incorporar tecnología de encapsulación y/o microencapsulación. Como se conoce en la materia, se pueden seleccionar materiales de encapsulación que liberarán la composición ante la exposición a la humedad, cambios de pH, cambios de temperatura, cambio de solubilidad, o corte mecánico o rotura. Los materiales de encapsulación adecuados y métodos de preparación de materiales encapsulados, como el secado por aspersión, extrusión, coacervación, recubrimiento en lecho fluido, atrapamiento en liposomas y otros, se describen en, por ejemplo, la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos Núm. 2005/0000531 a Shi; Uhlmann, y otros, "Flavor encapsulation technologies: an overview including recent developments" Perfumer and Flavorist, 27, 52-61, 2002; y "Selection of Coating and Microencapsulation Processes" por Robert E. Sparks e Irwin Jacobs en Controlled-Release Delivery Systems for Pesticides, Herbert B. Scher ed., Marcel Dekker, New York, N.Y., 1999, pp. 3-29.

Las composiciones que incorporan tecnologías de encapsulación y/o microencapsulación pueden formar nanopartículas. El término "nanopartículas" como se usa en la presente, se refiere a una partícula de tamaño nanométrico, que tiene un diámetro de entre aproximadamente 1 nanómetro a aproximadamente 999 nanómetros, el término "nanopartículas" como se usa en la presente, se refiere a las partículas de tamaño nanométrico, nanoagrupaciones, agrupaciones, partículas, pequeñas partículas y materiales nanoestructurados.

La composición puede comprender, opcionalmente, otros activos cosméticos y excipientes, obvios para aquellos con experiencia en la materia, que incluyen pero no se limitan a, rellenos, agentes emulsionantes, antioxidantes, agentes tensioactivos, formadores de película, agentes quelantes, agentes gelificantes, espesantes, emolientes, humectantes, hidratantes, vitaminas, minerales, modificadores de la viscosidad y/o la reología, protectores solares, queratolíticos, agentes despigmentantes, retinoides, compuestos hormonales, ácidos alfa-hidroxi, ácidos alfa-ceto, agentes anti-micobacterianos, agentes antifúngicos, antimicrobianos, antivirales, analgésicos, compuestos lipídicos , agentes anti-alergénicos, antihistaminas H1 o H2, agentes anti-inflamatorios, anti-irritantes, antineoplásicos, agentes que activan el sistema inmunológico, agentes supresores del sistema inmunológico, agentes anti-acné, anestésicos, antisépticos, repelentes de insectos, compuestos de enfriamiento de la piel, protectores de la piel, potenciadores de penetración en la piel, exfoliantes, lubricantes, fragancias, colorantes, agentes despigmentantes, agentes hipopigmentantes, agentes conservantes, estabilizantes, agentes farmacéuticos, agentes fotoestabilizadores, protectores solares, y mezclas de los mismos. Además de lo anterior, las composiciones cosméticas de la invención pueden contener cualquier otro compuesto para el tratamiento de trastornos de la piel.

Los colorantes pueden incluir, por ejemplo, pigmentos orgánicos e inorgánicos y agentes nacarados. Los pigmentos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, óxido de titanio, óxido de circonio y óxido de cerio, así como óxido de zinc, óxido de hierro, óxido de cromo y hierro azul. Los pigmentos orgánicos adecuados incluyen bario, estroncio, calcio y lacas de aluminio y carbono negro. Los agentes adecuados nacarados incluyen mica recubierta con óxido de titanio, óxido de hierro, o con pigmentos naturales.

Varios rellenos y componentes adicionales se pueden agregar. Los rellenos normalmente se presentan en una cantidad de 0% en peso a 20% en peso, que se basa en el peso total de la composición, preferentemente de 0.1% en peso a 10% en peso. Los rellenos adecuados incluyen, sin limitación, sílice, sílice tratada, talco, estearato de zinc, mica, caolín, polvos de nilón como Orgasol ™, polvo de polietilen, Teflón ™, almidón, nitruro de boro, microesferas de copolímero como Expancel ™ (Nobel Industries), Polytrap ™ (Dow Corning) y microesferas de resina de silicona (Tospearl ™ de Toshiba), y similares.

En una modalidad de la invención, las composiciones pueden incluir activos adicionales de la piel, tales como, pero que no se limitan a, botánicos, agentes queratolíticos, agentes descamativos, potenciadores de la proliferación de queratinocitos, inhibidores de la colagenasa, inhibidores de la elastasa, agentes despigmentantes, agentes anti-inflamatorios, esteroides, agentes anti-acné, antioxidantes, ácido salicílico o salicilatos, ácido tiodipropiónico o ésteres del mismo, e inhibidores de producto finales de glicación avanzada (AGE).

En una modalidad específica, la composición puede comprender al menos un botánico adicional, tal como, por ejemplo, un extracto botánico, un aceite esencial, o la propia planta. Los botánicos adecuados incluyen, sin limitación, los extractos de Abies pindrow, Acacia catechu, Aloe, Amorphophallus campanulatus, Anogeissus latifolia, Asmunda japonica, Azadirachta indica, Butea frondosa, Butea monosperma, Cedrus deodara, Chamomile, Emblica officinalis, Ficus benghalensis, Glycyrrhiza glabra, Humilus scandens, Ilex purpurea Hassk, Innula racemosa, Ligusticum chiangxiong, Ligusticum lucidum, Mallotus philippinensis, Melicope hayesil, Mimusops elengi, Morinda citrifolia, Moringa oleifera, Naringi crenulata, Nerium indicum, Piper betel, Pouzolzia

petandra, Psoralea corilifolia, Rhinacanthus nasutus, Sapindus rarek, Sesbania grandiflora, Stenoloma chusana, Terminalia bellerica, glicolípidos de tomate y mezclas de los mismos.

La composición puede comprender ingredientes activos adicionales que tienen beneficios contra el envejecimiento, ya que se contempla que se pueden obtener mejoras sinérgicas con tales combinaciones. Los componentes anti-envejecimiento ejemplares incluyen, sin limitación, botánicos (por ejemplo, extracto de Butea Frondosa); fitol, ácido tiodipropiónico (TDPA) y ésteres del mismo; retinoides (por ejemplo, el ácido retinoico todo-trans, el ácido 9-cis retinoico, el ácido fitánico y otros); hidroxiácidos (los que incluyen alfa-hidroxiácidos y beta hidroxiácidos), ácido salicílico y salicilatos; agentes exfoliantes (por ejemplo, el ácido glicólico, el ácido 3,6,9-trioxaundecanedioico, etc.), compuestos que estimulan la estrógeno sintetasa (por ejemplo, la cafeína y derivados); compuestos capaces de inhibir la actividad de la 5 alfa-reductasa (por ejemplo, el ácido linolénico, el ácido linoleico, el finasteride, y mezclas de los mismos); agentes que mejoran la función barrera (por ejemplo, las ceramidas, glicéridos, colesterol y sus ésteres, ácidos grasos alfa-hidroxi y omega-hidroxi y ésteres de los mismos, etc.); inhibidores de la colagenasa e inhibidores de la elastasa, por nombrar algunos.

Los retinoides ejemplares incluyen, sin limitación, el ácido retinoico (*por ejemplo*, los todo-trans o 13-cis) y derivados de los mismos, el retinol (Vitamina A) y ésteres, como el palmitato de retinol, acetato de retinol, propionato de retinol y, sales de los mismos.

En otra modalidad, las composiciones tópicas de la presente invención también pueden incluir uno o más de los siguientes: un potenciador de la penetración de la piel, un emoliente, un rellenador de la piel, un difusor óptico, un protector solar, un agente exfoliante, y un antioxidante.

Un emoliente proporciona las ventajas funcionales de mejorar la suavidad de la piel y reducir la aparición de líneas finas y arrugas gruesas. Los ejemplos incluyen miristato de isopropil, vaselina, lanolato de isopropil, siliconas (*por ejemplo*, meticona, dimeticona), aceites, aceites minerales, ésteres de ácidos grasos, o cualquier mezcla de los mismos. Los emolientes pueden estar presentes, preferentemente, de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 50% en peso de la composición.

Un rellenador cutáneo actúa como un potenciador de colágeno en la piel. Un ejemplo de un rellenador cutáneo adecuado, y que se prefiere, es palmitoil oligopéptido. Otros rellenadores cutáneos son los agentes potenciadores colágeno y/o otros glicosaminoglicanos (GAG). Cuando está presente, el rellenador cutáneo puede comprender desde 0.1% en peso a 20% en peso del peso total de la composición.

Un difusor óptico es una partícula que cambia la optometría de superficie de la piel, dando como resultado una visión borrosa y el ablandamiento de, por ejemplo, las líneas y arrugas. Los ejemplos de difusores ópticos que se pueden usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, nitruro de boro, mica, nilon, polimetilmetacrilato (PMMA), polvo de poliuretano, sericita, sílice, polvo de silicona, talco, teflón, dióxido de titanio, óxido de zinc, o cualquier mezcla de los mismos. Cuando está presente, el difusor óptico puede estar presente desde 0,01% en peso a 20% en peso del peso total de la composición.

Un protector solar para proteger la piel contra los rayos ultravioleta perjudiciales también se puede incluir. Los protectores solares que se prefieren son aquellos con un amplio rango de protección UVB y UVA, tales como el octocrileno, la avobenzona (Parsol 1789), octil metoxicinamato, octil salicilato, oxibenzona, homosilato, benzofenona, derivados del alcanfor, óxido de zinc y dióxido de titanio. Cuando está presente, la protección solar puede comprender de 0.01% en peso a 70% en peso de la composición.

Agentes exfoliantes adecuados incluyen, por ejemplo, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, oxaácidos, oxadiácidos, y sus derivados, tales como ésteres, anhídridos y sales de los mismos. Hidroxi ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 2-hidroxialcanoico, ácido mandélico, ácido salicílico y derivados de los mismos. Un agente exfoliante que se prefiere es el ácido glicólico. Cuando está presente, el agente exfoliante puede comprender desde el 0.1% en peso hasta 80% en peso de la composición.

Un antioxidante funciona, entre otras cosas, para eliminar los radicales libres de la piel para proteger la piel de los agresores ambientales. Los ejemplos de antioxidantes que se pueden usar en las composiciones actuales incluyen los compuestos que tienen funciones hidroxi fenólicas, como el ácido ascórbico y sus derivados/ésteres, beta-caroteno, catequinas, curcumina, derivados del ácido ferúlico (*por ejemplo*, ferulato de etil, ferulato de sodio); derivados del ácido gálico (*por ejemplo*, galato de propil); licopeno; ácido redúctico; ácido rosmarínico; ácido tánico; tetrahidrocurcumina; tocoferol y sus derivados; ácido úrico; o cualquier mezcla de ellos. Otros antioxidantes adecuados son aquellos que tienen una o más funciones tiol (-SH), ya sea en forma reducida o no reducida, como el glutatión, ácido lipoico, ácido tioglicólico, y otros compuestos sulfidril. Los antioxidantes pueden ser inorgánicos, tales como bisulfitos, metabisulfitos, sulfitos, u otras sales inorgánicas y ácidos que contienen azufre. Las composiciones de la invención puede comprender un antioxidante preferentemente desde 0.001% en peso hasta 10% en peso, y con mayor preferencia desde el 0.01% en peso hasta 5% en peso, del peso total de la composición.

Otros aditivos convencionales son: vitaminas, tales como el tocoferol y el ácido ascórbico; derivados de las vitaminas como el monopalmitato de ascorbil; espesantes, como la hidroxialquil celulosa; agentes gelificantes, agentes estructurantes como la bentonita, esmectita, silicato de magnesio y aluminio y silicato de litio y magnesio, agentes quelantes de metales, tales como el EDTA; pigmentos como el óxido de zinc y dióxido de titanio; colorantes; emolientes; y humectantes.

Se prefiere que la composición esté esencialmente libre de componentes que tengan un gran potencial oxidante, incluidos por ejemplo, peróxidos orgánico o inorgánico. Por "esencialmente libre de" estos componentes se entiende que las cantidades presentes son insuficientes para tener un impacto medible de la sulfoniloxibencilamina N-sustituida sobre la actividad potenciadora del colágeno. En algunas modalidades, esto será en una base molar en relación a la cantidad de sulfoniloxibencilamina N-sustituida, menos del 1%.

En una modalidad, la composición de la invención que comprende sulfoniloxibencilamina N-sustituida puede tener un pH entre 1 y 8. En ciertas modalidades, el pH de la composición será ácido, *es decir*, menos de 7.0., y preferentemente estará entre 2 y 7, con mayor preferencia entre 3.5 y 5.5.

La invención proporciona un método para tratar el envejecimiento de la piel por la aplicación tópica de una composición que comprende una sulfoniloxibencilamina N-sustituida, preferentemente en un vehículo cosméticamente aceptable, sobre el área afectada por un período de tiempo suficiente para reducir, mejorar, revertir o prevenir los signos dermatológicos del envejecimiento. Este método es particularmente útil para tratar los signos de fotoenvejecimiento de la piel y el envejecimiento intrínseco.

Generalmente, la mejoría en la condición y/o la apariencia estética se selecciona del grupo consistente de: la reducción de los signos dermatológicos del envejecimiento cronológico, el fotoenvejecimiento, envejecimiento hormonal y/o envejecimiento actínico; la prevención y/o reducción de la aparición de líneas y/o arrugas; la reducción de la percepción de las líneas y arrugas faciales, arrugas faciales en las mejillas, la frente, arrugas perpendicular entre los ojos, arrugas horizontales sobre los ojos, y alrededor de la boca, líneas de marioneta, y en particular arrugas o pliegues profundos; la prevención, reducción y/o, disminución de la aparición y/o la profundidad de las líneas y/o arrugas; la mejoría de la apariencia de las líneas suborbitales y/o líneas periorbitales; la reducción de la aparición de patas de gallo; rejuvenecimiento y/o la revitalización de la piel, en particular por el envejecimiento cutáneo, la reducción de la fragilidad de la piel, la prevención y/o reversión de la pérdida de glicosaminoglicanos y/o colágeno; la mejoría de los efectos del desequilibrio de estrógeno, la prevención de atrofia de la piel, la prevención, reducción y/o tratamiento de la hiperpigmentación; la minimización de la decoloración de la piel, la mejoría del tono, luminosidad, claridad y/o tirantez de la piel; la prevención, reducción y/o mejoría de la flacidez de la piel, la mejoría de la firmeza, relleno, flexibilidad y/o suavidad de la piel; la mejoría de la producción de procolágeno y/o colágeno; la mejoría de la textura de piel y/o promoción de la retexturización; la mejoría de la reparación y/o función de la barrera cutánea; la mejoría de la apariencia de los contornos de la piel; la restauración del esplendor y/o brillo de la piel; la minimización de los signos dermatológicos de la fatiga y/o el estrés; la resistencia al estrés ambiental; la reposición de los ingredientes de la piel que disminuyen por el envejecimiento y/o la menopausia; la mejoría de la comunicación entre las células de la piel; el aumento de la proliferación celular y/o multiplicación; el aumento del metabolismo de las células de la piel que disminuye por el envejecimiento y/o la menopausia; el retardo del envejecimiento celular; la mejoría de la hidratación de la piel; la potenciación del engrosamiento de la piel; el aumento de la elasticidad y/o la capacidad de recuperación de la piel; la potenciación de la exfoliación; la mejoría de la microcirculación; la disminución y/o prevención de la formación de la celulitis; y cualquiera de sus combinaciones

Sin ánimos de atarnos a ninguna teoría en particular, se cree que las composiciones de la invención aumentan y mejoran el aspecto estético de la piel por la estimulación de colágeno y/o por la mejoría de la adherencia célula-a-célula entre los queratinocitos a través de la estimulación de las Desmogleinas.

La composición típicamente se aplicará a la piel una, dos, o tres veces al día durante tanto tiempo como sea necesario para lograr los resultados anti-envejecimiento que se desean. El régimen de tratamiento puede comprender la aplicación diaria por al menos una semana, al menos dos semanas, al menos cuatro semanas, al menos ocho o al menos doce semanas. Regímenes de tratamiento crónicos también se contemplan.

El componente activo sulfoniloxibencilamina N-sustituida se aplica tópicamente a un “individuo que necesita del mismo” por el que se entiende un individuo en el que se destacan los beneficios de reducir los signos visibles del daño de la piel o el envejecimiento. En una modalidad específica, el componente sulfoniloxibencilamina N-sustituida se proporciona en un vehículo, diluyente o transportador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, fisiológico, cosmético, y dermatológico, donde la composición se aplica de forma tópica a un área afectada de la piel y se deja permanecer en la zona afectada en una cantidad efectiva para mejorar la condición y el aspecto estético de la piel.

En una modalidad, los métodos para el tratamiento de líneas finas y arrugas comprenden la aplicación tópica de las composiciones inventivas de sulfoniloxibencilamina N-sustituida a la piel de una persona que necesita de las mismas, por ejemplo, la aplicación tópica directamente a la línea fina y/o arrugas en una cantidad y por un tiempo suficiente para reducir la severidad de las líneas finas y/o arrugas o prevenir o inhibir la formación de nuevas líneas finas y/o arrugas. El efecto de una composición en la formación o la aparición de líneas finas y arrugas se puede evaluar cualitativamente, *por ejemplo*, por inspección visual, o cuantitativamente, *por ejemplo*, por medio de mediciones asistidas por el microscopio o la computadora de la morfología de la arruga (por ejemplo, el número, la profundidad, la longitud, el área, el volumen y/o el ancho de las arrugas por unidad de área de la piel). Esta modalidad incluye el tratamiento de las arrugas en la piel de las manos, brazos, piernas, cuello, pecho y cara, e incluye la frente,

También se contempla que las composiciones de la invención serán útiles para el tratamiento de la piel delgada por la aplicación tópica de la composición a la piel delgada de un individuo que necesite de la misma. "Piel delgada" intenta incluir la piel que adelgaza debido a la edad cronológica, la menopausia, o el foto-daño. En algunas modalidades, el tratamiento es para piel delgada en los hombres, mientras que otras modalidades tratan la piel delgada en las mujeres, pre-menopáusica o post-menopáusica, ya que se cree que la piel se adelgaza de manera diferente con la edad en los hombres y mujeres, y, en particular en las mujeres en las diferentes etapas de la vida.

El método de la invención se puede emplear con fines profilácticos para prevenir el envejecimiento, incluso en pacientes que no manifiestan signos de envejecimiento de la piel, más comúnmente en individuos menores de 25 años de edad. El método también puede revertir o tratar los signos del envejecimiento, una vez se manifiestan como es común en pacientes mayores de 25 años de edad.

Los siguientes ejemplos pretenden demostrar ciertos aspectos de la invención de una manera no limitante.

EJEMPLOS

Ensayo de colágeno

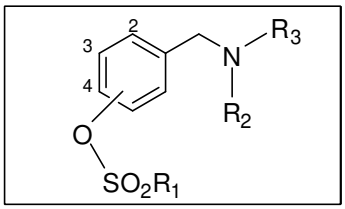
Se sembraron fibroblastos dérmicos humanos (Cascade Biololics, Portland, OR) a 10.000 células/pocillo en placas de cultivo de 96 pocillos en medio suplementado (DMEM, 10% de suero fetal bovino, 1% de penicilina/estreptomicina y 1% de L-glutamina) durante la noche en atmósfera húmeda de 10% de CO_2 a 37°C. Al día siguiente, el medio se remplazó con medio fresco (DMEM, 1% penicilina/ estreptomicina y 1% de L-glutamina) y los compuestos se disolvieron en DMSO y se añadieron a los pocillos por triplicado a una concentración de 0,0005%. La solución de DMSO se usó como control. Después de una incubación de 48

horas, las placas se retiraron de la incubadora y el medio de cada pocillo se colectó para el ensayo de procolágeno.

La producción de colágeno se midió por medio del uso de un kit EIA de péptido tipo I C procolágeno (PIP), (Takara Bio, Inc., Japón). En resumen, el medio condicionado se diluyó 1:10 en diluyente de la muestra. 20□l de medio condicionado diluido y 100□l de solución de conjugado anticuerpo-POD se añadieron a los pocillos de la placa de ELISA Takara. Las placas de ELISA se incubaron a 37°C durante 3 horas antes de que los pozos se lavaran cuatro veces con 400□l de PBS 1X. Al final del lavado, 100□l de la solución de sustrato (que se suministra con el kit) se añadieron a los pocillos y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se paró por la adición a los pocillos de 100□l de ácido sulfúrico 1N. La absorbancia se midió en un espectrofotómetro a la longitud de onda de 450 nm. La cantidad de péptido procolágeno en el medio condicionado se calculó a partir de la curva estándar. La estimulación de la producción de colágeno se mostró como un aumento en el colágeno sobre el control.

Los resultados de los compuestos probados en el ensayo del colágeno se ilustran en la Tabla 1:

Tabla 1. Análogos activos en la síntesis estimulante de colágeno



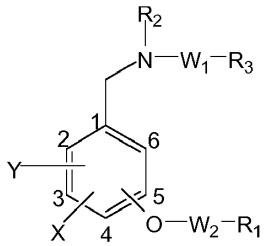
Número del compuesto	Posición	R_1	R_2	R_3	Estimulación de la producción de colágeno*
C1	4	CH_3	i-butil	SO_2fenil	++++
C2	4	CH_3	i-butil	CONH(2-Et)Ph	++++
C3	3	CH_2CH_3	CH_2-2-furanil	CONH-c-hexil	+++
4	3	CH_2CH_3	s-butil	CO(4-OCH_3)Ph	+++
5	3	CH_3	Metoxietil	CO(4-Cl)Ph	+++
6	3	CH_3	i-butil	CObutil	+++
7	3	$CH(CH_3)_2$	i-butil	CO-i-butil	++++
8	4	CH_2CH_3	i-butil	CO-c-propil	++++
C9	3	CH_2CH_3	i-propil	CONH-t-butil	+++
10	3	$CH(CH_3)_2$	i-butil	CO-c-butil	+++

"+++": 51-80% aumento en colágeno sobre el control; "++++": >81% aumento en colágeno sobre el control

Los compuestos C1, C2, C3 y C9 son ejemplos comparativos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición cosmética que comprende de 0.0001% a 25% en peso de una sulfoniloxibencilamina N-sustituida en un vehículo cosméticamente aceptable, donde dicha sulfoniloxibencilamina N-sustituida tiene la estructura de fórmula I:



(I)

donde:

W_1 es CO;

W_2 es SO_2;

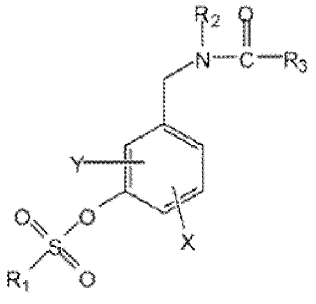
R_1, R_2 y R_3 son independientemente C_{1-20} hidrocarburos, cada uno independientemente seleccionado de alquil, cicloalquil, haloalquil, alcoxialquil, heteroalquil, heteroaril, aril, arilalquil, alquilaril, heteroaril, heteroarilalquil, y alquilheteroaril, estando cada uno opcionalmente sustituido con C y/o 1-6 heteroátomos, que incluyen halógeno, O, N y S;

X, Y cada uno independientemente representa H o un alquil, haloalquil, alcoxi, amino, aminoalquil, haloalcoxi, alquenil opcionalmente sustituido, y donde X, Y adyacentes tomados juntos pueden formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros;

y en donde el grupo –O–W_2–R_1 se une al anillo de fenil en la posición 3 o 4.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde X y Y son H, R_1 es C_1-C_8 alquil, R_2 es C_1-C_8 alquil o arilalquil, y R_3 es alquil, cicloalquil, arilalquil o heteroalquil.

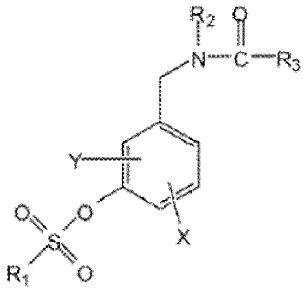
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde X y Y son H, R_1 es un grupo alquil, R_2 es un grupo alquil y R_3 es un grupo alquil o un grupo fenil sustituido según se muestra en la fórmula (Ic):



(Ic)

.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_1 es metil, R_2 es un grupo alquil o un grupo alcoxi y R_3 es un grupo fenil sustituido según se muestra en la fórmula (Ic):



(Ic)

5. La composición de la reivindicación 1, donde o bien:

(a) R_1 es CH_2CH_3; R_2 es s-butil; R_3 es (4-OCH_3)Ph y el grupo -O-W_2-R_1 se une al anillo de fenil en la posición 3;

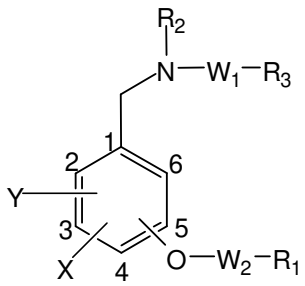
(b) R_1 es CH_3; R_2 es metoxietil; R_3 es (4-Cl)Ph y el grupo -O-W_2-R_1 se une al anillo de fenil en la posición 3;

(c) R_1 es CH_3; R_2 es i-butil; R_3 es butil y el grupo -O-W_2-R_1 se une al anillo de fenil en la posición 3;

(d) R_1 es CH_2CH_3; R_2 es i-butil; R_3 es c-propil y el grupo -O-W_2-R_1 se une al anillo de fenil en la posición 4; o

(e) R_1 es $CH(CH_3)_2$; R_2 es i-butil; R_3 es i-butil o c-butil y el grupo -O-W_2-R_1 se une al anillo de fenil en la posición 3.

6. Un método no terapéutico para mejorar el aspecto estético de la piel humana que comprende la aplicación tópica, en un área de la piel que lo necesite, de una cantidad efectiva de una sulfoniloxibencilamina N-sustituida o una sal de la misma cosméticamente aceptable en un vehículo cosméticamente aceptable, en donde dicha sulfoniloxibencilamina N-sustituida tiene la estructura de la Fórmula I:



(I)

donde:

W_1 es CO;

W_2 es OS_2;

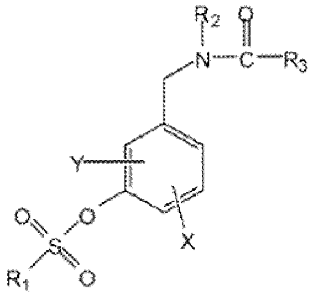
R_1, R_2 y R_3 son independientemente C_{1-20} hidrocarburos, cada uno independientemente seleccionado de alquil, cicloalquil, haloalquil, alcoxialquil, heteroalquil, heteroaril, aril, arilalquil, alquilaril, heteroaril, heteroarilalquil, y alquilheteroaril, cada uno es opcionalmente sustituido con C y/o 1-6 heteroátomos, que incluyen halógeno, O, N y S;

X, Y cada uno independientemente representa H o un alquil, haloalquil, alcoxi, amino, aminoalquil, haloalcoxi, alquenil opcionalmente sustituido, y donde X, Y adyacentes tomados juntos pueden formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros;

y en donde el grupo $–O–W_2–R_1$ se une al anillo de fenil en la posición 3 o 4.

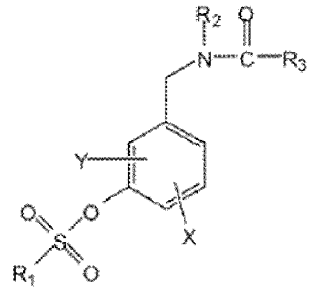
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde X y Y son H, R_1 es C_1-C_8 alquil, R_2 es C_1-C_8 alquil o arilalquil, y R_3 es alquil, cicloalquil, arilalquil o heteroalquil.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde X y Y son H, R_1 es un grupo alquil, R_2 es un grupo alquil y R_3 es un grupo alquil o un grupo fenil sustituido según se muestra en la fórmula (Ic):



(Ic)

9. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde R_1 es metil, R_2 es un grupo alquil o un grupo alcoxi y R_3 es un grupo fenil sustituido según se muestra en la fórmula (Ic):



(Ic)

10. El método de la reivindicación 6, donde o bien:

(a) R_1 es CH_2CH_3; R_2 es s-butil; R_3 es (4-OCH_3)Ph y el grupo -O-W_2-R_1 se une al anillo de fenil en la posición 3;

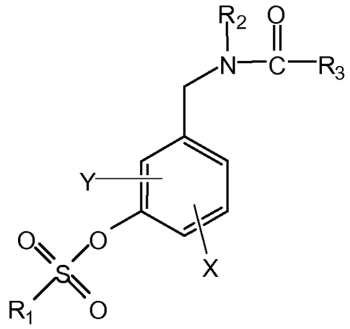
(b) R_1 es CH_3; R_2 es metoxietil; R_3 es (4-Cl)Ph y el grupo -O-W_2-R_1 se une al anillo de fenil en la posición 3;

(c) R_1 es CH_3; R_2 es i-butil; R_3 es butil y el grupo -O-W_2-R_1 se une al anillo de fenil en la posición 3;

(d) R_1 es CH_2CH_3; R_2 es i-butil; R_3 es c-propil y el grupo -O-W_2-R_1 se une al anillo de fenil en la posición 4; o

(e) R_1 es $CH(CH_3)_2$; R_2 es i-butil; R_3 es i-butil o c-butil y el grupo -O-W_2-R_1 se une al anillo de fenil en la posición 3.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha sulfoniloxibencilamina N-sustituida tiene la estructura:



donde:

X y Y son H;

R_1 es un grupo C_{1-8} alquil, un grupo fenil o grupo bencil, cada uno es opcionalmente sustituido con C y/o 1-6 heteroátomos, que incluyen halógeno, O, N y S;

R_2 es alquil, aril, alquilaril o heteroaril, cada uno es opcionalmente sustituido con C y/o 1-6 heteroátomos, que incluyen halógeno, O, N y S; y

R_3 es alquil o aril, cada uno es opcionalmente sustituido con C y/o 1-6 heteroátomos, que incluyen halógeno, O, N y S.

12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en donde dicha mejora estética de dicha piel se selecciona del grupo consistente de:

(a) el tratamiento, la reducción y/o la prevención de las líneas finas o arrugas,
(b) la reducción del tamaño del poro de la piel,
(c) la mejoría en el grosor, la gordura, y/o la tirantez de la piel;
(d) la mejoría en la flexibilidad y/o la suavidad de la piel;
(e) la mejoría en el tono, la luminosidad, y la transparencia de la piel;
(f) la mejoría de la producción del procolágeno y/o colágeno;
(g) la mejoría en el mantenimiento y remodelación de la elastina;
(h) la mejoría en la textura y/o promoción de la retexturización de la piel;
(i) la mejoría en la reparación de la barrera y/o la función cutánea;
(j) la mejoría en la apariencia de los contornos de la piel;
(k) el restablecimiento del esplendor y/o el brillo de la piel;
(l) la reposición de los nutrientes esenciales y/o de los componentes de la piel;
(m) mejora de la apariencia de la piel disminuida por la menopausia;
(n) la mejoría en la hidratación de piel;
(o) el aumento de la elasticidad y/o capacidad de recuperación de la piel;
(p) el tratamiento, reducción y/o prevención de la flacidez de la piel; o
(q) la reducción de manchas de pigmentación.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, donde dicha mejora estética de dicha piel es el tratamiento, la reducción y/o la prevención de: las líneas finas y/o arrugas, flacidez de la piel, pérdida de elasticidad y apariencia de piel mudada.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha sulfoniloxibencilamina N-sustituida o una sal cosméticamente aceptable de la misma se aplica a dicha piel al menos una vez al día por un periodo de al menos cuatro semanas.

15. La composición cosmética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho vehículo cosméticamente aceptable comprende una emulsión agua en aceite o aceite en agua.