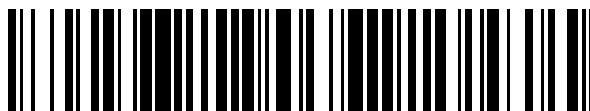


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 708**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07723408 .6**

96 Fecha de presentación: **19.03.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1998741**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2008**

54 Título: **Agentes, composiciones y procedimientos de aclaramiento de la piel**

30 Prioridad:
30.03.2006 US 394012

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2012

73 Titular/es:
Unilever N.V.
Weena 455
3013 AL Rotterdam , NL

72 Inventor/es:
SHORE, Leonard, J.;
ROCHA, Sheila, Alves y
MCKINNEY, Martin, D.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 708 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes, composiciones y procedimientos de aclaramiento de la piel

La invención se refiere a composiciones cosméticas y procedimientos que usan N-acilbenzotiazolonas y, más específicamente, que usan 3-propionilbenzotiazol-2-ona como agentes de aclaramiento de la piel.

5 Mucha gente está preocupada por el grado de pigmentación de su piel. Por ejemplo, la gente con manchas de la edad o pecas puede desear que dichas manchas pigmentadas sean menos pronunciadas. Otros pueden desear reducir el oscurecimiento de la piel provocado por exposición a la luz del sol o aclarar su color de piel natural. Para satisfacer esta necesidad, se han realizado muchos intentos para desarrollar productos que reduzcan la producción de pigmento en los melanocitos. Sin embargo, las sustancias identificadas de esta manera tienden a tener baja
10 eficacia o efectos secundarios indeseables, tales como, por ejemplo, toxicidad o irritación de la piel. Por lo tanto, hay una necesidad continua de nuevos agentes cosméticos de aclaramiento de la piel, con eficacia global mejorada.

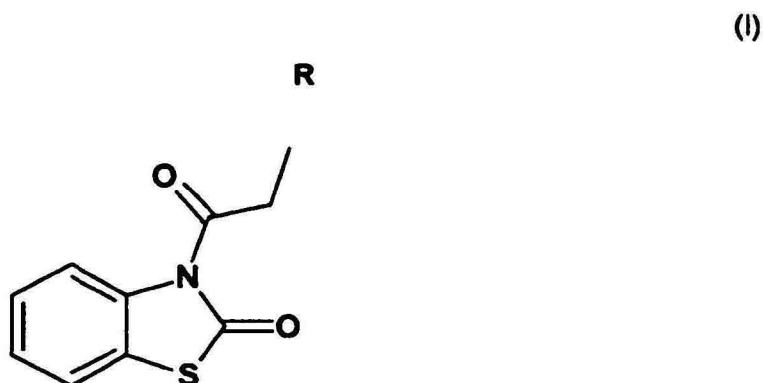
Por ejemplo, ciertos derivados de resorcinol, particularmente derivados de resorcinol 4-sustituídos, son útiles en composiciones cosméticas para beneficios de aclaramiento de la piel, como se desvela por Hu et al., Patente de
15 Estados Unidos N° 6.132.740; Bradley, et al., Patentes de Estados Unidos N° 6.504.037 y 6.861.564; solicitudes de patente publicadas japonesas JP 2001-010925 y JP2000-327557; y Harichian et al., Patente de Estados Unidos N° 6.852.310.

Los solicitantes han descubierto ahora que las N-acilbenzotiazolonas, particularmente 3-propionilbenzotiazol-2-ona, proporcionan beneficios de aclaramiento de la piel. Las fórmulas químicas generales y estructuras de estos
20 compuestos se analizan con más detalle en el presente documento más adelante. Se ha descubierto que la 3-propionilbenzotiazol-2-ona y compuestos derivados son cosméticamente eficaces y posiblemente menos irritantes para la piel. Estos compuestos de la presente invención no se han usado en cosméticos, ni se han usado, específicamente, para el aclaramiento de la piel.

La síntesis de 3-propionilbenzotiazol-2-ona se describe por Ucar, et al., "Fries-Like Rearrangement: a Novel and Efficient Method for the Synthesis of 6-Acyl-2(3H)-benzoxazolones and 6-Acyl-2(3H)-benzothiazolones,"
25 Tetrahedron, 54:1763-1771 (1998). Ucar, et al., "Synthesis and Anticonvulsant Activity of 2(3H)-Benzoxazolone and 2 (3H)-benzothiazolone Derivatives," J. Med. Chem. 41:1138-1145 (1998) desvela la evaluación de derivados de 2(3H)-benzotiazolona para actividad anticonvulsiva.

Sumario de la invención

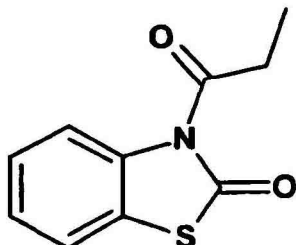
30 El uso de compuestos de fórmula general I, y de composiciones que incluyen los mismos, proporciona beneficios de aclaramiento de la piel con irritación reducida potencial. La presente invención proporciona un procedimiento de aclaramiento de la piel usando una composición que comprende además de un vehículo cosméticamente aceptable, de aproximadamente el 0,000001 a aproximadamente el 50% de un compuesto de N-acilbenzotiazolona de fórmula general I:



en la que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C₁-C₄, o un grupo alquilo C₁-C₄; así como una composición cosmética que comprende un protector solar en condición;

Preferentemente, R representa un grupo alquilo C₁, según se representa por un compuesto 3-propionilbenzotiazol-2-ona de fórmula II:

(II)



Otros agentes beneficiosos para la piel pueden incluirse en las composiciones cosméticas de la invención. El protector solar se selecciona entre protectores solares orgánicos e inorgánicos.

- 5 Los compuestos y composiciones de la invención pueden usarse para reducir la pigmentación global de la piel y la reducción de hiperpigmentación discreta, tal como manchas y pecas, así como para reducir la irritación asociada con agentes irritantes beneficiosos para la piel, tales como retinol.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, la expresión "composición cosmética" pretende describir composiciones para aplicación tópica a la piel humana.

- 10 El término "piel", como se usa en el presente documento, incluye la piel de la cara, cuello, pecho, espalda, brazos, axilas, manos, piernas y cuero cabelludo.

- 15 Excepto en los ejemplos, o donde se indica explícitamente de otra manera, todos los números en esta descripción que indican cantidades de material o condiciones de reacción, propiedades físicas de materiales y/o uso deben entenderse como modificados por la palabra "aproximadamente". Todas las cantidades son en peso de la composición, a menos que se indique otra cosa.

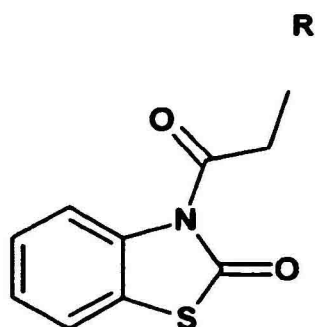
Debe observarse que al especificar cualquier intervalo de concentración, cualquier concentración superior particular puede estar asociada con cualquier concentración inferior particular.

- 20 La expresión "que comprende" se usa en el presente documento en su significado ordinario y significa que incluye, que está constituido por, compuesto por, que consiste en y/o que consiste esencialmente en. En otras palabras, la expresión se define como que no es exhaustiva de las etapas, componentes, ingredientes, o características a las que se refiere.

AGENTES DE ACLARAMIENTO DE LA PIEL

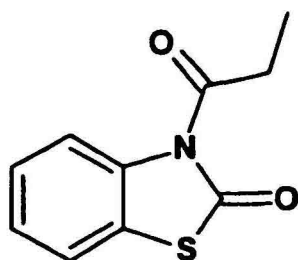
- 25 La invención está relacionada con el uso de acuerdo con la reivindicación 1 de compuestos de fórmula general I, mostrados a continuación, y composiciones de acuerdo con la reivindicación 4 que incluyen los mismos, como agentes cosméticos para la piel, particularmente como agentes de aclaramiento de la piel. Una ventaja particular de las composiciones y procedimientos de la invención es que los compuestos de fórmula general I pueden ser menos irritantes para la piel que los compuestos de aclaramiento de la piel conocidos:

(I)



Preferentemente, R representa a grupo alquilo C₁, según se representa por el compuesto 3-propionilbenzotiazol-2-ona de fórmula II:

(II)



- 5 Otros agentes beneficiosos para la piel pueden incluirse en las composiciones cosméticas de la invención. El protector solar se selecciona entre protectores solares orgánicos e inorgánicos.

Las composiciones cosméticas y procedimientos de la invención tienen propiedades de aclaramiento eficaz de la piel y pueden ser menos irritantes para la piel.

- 10 Las composiciones generalmente contienen de aproximadamente el 0,000001 a aproximadamente el 50% de compuestos de fórmula general I. Los compuestos de fórmula II son los preferidos. La cantidad del compuesto de fórmula general I o fórmula II está preferentemente en el intervalo de aproximadamente el 0,00001% a aproximadamente el 10%, más preferentemente de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 7%, lo más preferentemente del 0,01 a aproximadamente el 5%, de la cantidad total de una composición cosmética.

AGENTES BENEFICIOSOS PARA LA PIEL OPCIONALES

- 15 Las composiciones cosméticas preferidas son aquellas adecuadas para la aplicación a la piel humana de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, que opcionalmente, aunque preferentemente, incluyen un agente beneficioso para la piel adicional.

- 20 Los agentes beneficiosos adicionales adecuados para la piel incluyen agentes anti-envejecimiento, reductores de arrugas, blanqueadores de la piel, anti-acné y reductores del sebo. Los ejemplos de éstos incluyen ácido alfa-betulínico, hidroxí ácidos, beta-hidroxí ácidos, polihidroxí ácidos, ácido hialurónico, hidroquinona, t-butil hidroquinona, derivados de vitamina B, derivados de vitamina C, alantoína (un extracto de placenta), ácidos dioicos, retinoides y derivados de resorcinol.

EXCIPIENTE COSMÉTICAMENTE ACEPTABLE

- 25 El vehículo cosméticamente aceptable puede actuar como un diluyente, dispersante o excipiente para los ingredientes beneficiosos para la piel en la composición, para facilitar su distribución cuando la composición se aplica a la piel.

El vehículo puede ser acuoso, anhidro o una emulsión. Preferentemente, las composiciones son acuosas o una

emulsión, especialmente una emulsión de agua-en-aceite o de aceite-en-agua, preferentemente una emulsión de aceite-en-agua. El agua, cuando está presente, lo estará en cantidades que pueden variar del 5 al 99%, preferentemente del 20 al 70%, óptimamente entre el 40 y el 70% en peso.

5 Aparte de agua, los disolventes relativamente volátiles pueden servir también como vehículos dentro de las composiciones de la presente invención. Los más preferidos son alcanoles C₁-C₃ monohídricos. Éstos incluyen alcohol etílico, alcohol metílico y alcohol isopropílico. La cantidad de alcohol monohídrico puede variar del 1 al 70%, preferentemente del 10 al 50%, óptimamente entre el 15 y el 40% en peso.

10 Los materiales emolientes pueden servir también como excipientes cosméticamente aceptables. Éstos pueden estar en forma de aceites de silicona y ésteres sintéticos. Las cantidades de los emolientes pueden variar del 0,1 al 50%, preferentemente entre el 1 y el 20% en peso.

15 Los aceites de silicona pueden dividirse en las variedades volátiles y no volátiles. El término "volátil", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos materiales que tienen una presión de vapor medible a temperatura ambiente. Los aceites de silicona volátiles se eligen preferentemente entre polidimetilsiloxanos cíclicos o lineales que contienen de 3 a 9, preferentemente de 4 a 5 átomos de silicio. Los materiales de silicona volátiles lineales generalmente tienen viscosidades menores de aproximadamente 5 centistokes a 25 °C, mientras que los materiales cíclicos típicamente tienen viscosidades de menos de aproximadamente 10 centistokes. Los aceites de silicona no volátiles útiles como un material emoliente incluyen polialquil siloxanos, polialquilaril siloxanos y copolímeros de poliéter siloxano. Los polialquil siloxanos esencialmente no volátiles útiles en el presente documento incluyen, por ejemplo, polidimetil siloxanos con viscosidades de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 millones de centistokes a 25 °C. Entre los emolientes no volátiles preferidos útiles en las presentes composiciones están los polidimetil siloxanos, que tienen viscosidades de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 centistokes a 25 °C.

Entre los emolientes tipo éster están:

25 (1) Alquenil o alquil ésteres de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen neopentanoato de isoaraquidilo, isononanoato de isononilo, miristato de oleílo, estearato de oleílo, y oleato de oleílo.

(2) Éter-ésteres tales como ésteres de ácido graso de alcoholes grasos etoxilados.

30 (3) Ésteres de alcohol polihídrico. Ésteres de ácido mono- y di-graso de etilenglicol, ésteres de ácido mono- y di-graso de dietilenglicol, ésteres de ácido mono- y di-graso de polietilenglicol (200-6000), ésteres de ácido mono- y di-graso de propilenglicol, monooleato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de propilenglicol etoxilado, ésteres de ácido mono- y di-graso de glicerilo, ésteres poligrasos de poliglicerol, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,3-butilenglicol, diestearato de 1,3-butilenglicol, éster de ácido graso de polioxietilen poliol, ésteres de ácido graso de sorbitano, y ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitano son ésteres de alcohol polihídrico satisfactorios.

35 (4) Ésteres de cera, tales como cera de abejas, espermaceti, miristato de miristilo, estearato de estearilo y behenato de araquidilo.

(5) Ésteres de esteroides, de los cuales son ejemplos ésteres de ácido graso de colesterol.

40 Los ácidos grasos que tienen de 10 a 30 átomos de carbono pueden incluirse también como excipientes cosméticamente aceptables para las composiciones de la presente invención. Son ilustrativos de esta categoría los ácidos pelargónico, láurico, mirisítico, palmítico, esteárico, isosteárico, hidroxisteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, behénico y erúxico.

45 Los humectantes del tipo alcohol polihídrico pueden emplearse también como excipientes cosméticamente aceptables en las composiciones de la presente invención. El humectante ayuda a aumentar la eficacia del emoliente, reduce la formación de costra, estimula la retirada de costra acumulada y mejora la sensación de la piel. Los alcoholes polihídricos típicos incluyen glicerol, polialquilenglicoles y, más preferentemente, alquilenpolioles y sus derivados, incluyendo propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol y derivados de los mismos, sorbitol, hidroxipropil sorbitol, hexilenglicol, 1,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado y mezclas de los mismos. Para obtener los mejores resultados el humectante es preferentemente propilenglicol o hialuronato sódico. La cantidad de humectante puede variar entre cualquiera del 0,5 al 30%, preferentemente entre el 1 y el 15% en peso de la composición.

50 Los espesantes pueden utilizarse también como parte del excipiente cosméticamente aceptable de las composiciones de acuerdo con la presente invención. Los espesantes típicos incluyen acrilatos reticulados (por ejemplo, Carbopol 982), acrilatos modificados hidrófobamente (por ejemplo, Carbopol 1382), derivados celulósicos y gomas naturales. Entre los derivados celulósicos útiles están carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil

metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, etil celulosa e hidroximetil celulosa. Las gomas naturales adecuadas para la presente invención incluyen guar, xantano, esclerotio, carragenina, pectina y combinaciones de estas gomas. Las cantidades del espesante pueden variar del 0,0001 al 5%, normalmente del 0,001 al 1%, óptimamente del 0,01 al 0,5% en peso.

- 5 Colectivamente, el agua, los disolventes, siliconas, ésteres, ácidos grasos, humectantes y/o espesantes constituirán el excipiente cosméticamente aceptable en cantidades del 1 al 99,9%, preferentemente del 80 al 99% en peso.

Un aceite o material oleoso puede estar presente, junto con un emulsionante para proporcionar cualquiera de una emulsión de agua-en-aceite o una emulsión de aceite-en-agua, dependiendo en gran medida del balance hidrófilo-lipófilo (HLB) promedio del emulsionante empleado.

- 10 Los tensioactivos pueden estar presentes también en las composiciones cosméticas de la presente invención. La concentración total del tensioactivo variará del 0,1 al 40%, preferentemente del 1 al 20%, óptimamente del 1 al 5% en peso de la composición. El tensioactivo puede seleccionarse entre el grupo que consiste en activos aniónicos, no iónicos, catiónicos y anfóteros. Los tensioactivos no iónicos particularmente preferidos son aquellos con un alcohol graso C₁₀-C₂₀ o ácido hidrófobo condensado con de 2 a 100 moles de óxido de etileno u óxido de propileno por mol de hidrófobo; alquil C₂-C₁₀ fenoles condensados con de 2 a 20 moles de óxido de alquileo; ésteres de mono- y di- ácido graso de etilenglicol; monoglicérido de ácido graso; sorbitano, ácidos mono- y di- C₈-C₂₀ grasos; copolímeros de bloques (de óxido de etileno/óxido de propileno); y polioxietileno sorbitano así como combinaciones de los mismos. Los alquil poliglucósidos y amidas grasas de sacárido (por ejemplo, metil gluconamidas) también son tensioactivos no iónicos adecuados.
- 15
- 20 Los tensioactivos aniónicos preferidos incluyen jabón, sulfatos y sulfonatos de alquil éter, alquil sulfatos y sulfonatos, alquilbenceno sulfonatos, alquil y dialquil sulfosuccinatos, acil C₈-C₂₀ isetonatos, acil glutamatos, alquil C₈-C₂₀ éter fosfatos y combinaciones de los mismos.

COMPONENTES OPCIONALES

- 25 Otros componentes minoritarios adicionales pueden incorporarse también en las composiciones cosméticas. Estos ingredientes pueden incluir agentes colorantes y/o pigmentos; opacificantes, perfumes, otros espesantes, plastificantes; calamina; antioxidantes; agentes quelantes. Las cantidades de estos otros componentes minoritarias adicionales pueden variar entre el 0,001% hasta el 20% en peso de la composición.

PROTECTOR SOLAR

- 30 Para su uso como protector solar, los óxidos metálicos pueden usarse solos o en una mezcla y/o junto con protectores solares orgánicos. Los ejemplos de protectores solares orgánicos incluyen, aunque sin limitación, aquellos expuestos en la tabla a continuación:

TABLA 1

Nombre CTFA	Nombre Comercial	Suministrador
Benzofenona-1	UVINUL 400	BASF Chemical Co.
Benzofenona-2	UVINUL D-50	BASF Chemical Co.
Benzofenona-3	UVINUL M-40	BASF Chemical Co.
Benzofenona-4	UVINUL MS-40	BASF Chemical Co.
Benzofenona-6	UVINUL D-49	BASF Chemical Co.
Benzofenona-8	SPECRA-SORB UV-24	American Cyanamide
Metoxicinamato	BERNEL HYDRO	Bernel Chemical
Etil dihidroxipropil-PABA	AMERSCREEN P	Amerchol Corp.
Gliceril PABA	NIPA G.M.P.A.	Nipa Labs.
Homosalato	KEMESTER HMS	Hunko Chemical
Metil antranilato	SUNAROME UVA	Felton Worldwide
Octocrileno	UVINUL N-539	BASF Chemical Co.
Octil dimetil PABA	AMERSCOL	Amerchol Corp.
Octil metoxicinamato	PARSOL MCX	Bernel Chemical
Octil salicilato	SUNAROME WMO	Felton Worldwide
Ácido p-amino benzoico (PABA)	PABA	National Starch
Ácido 2-fenilbenzimidazol-5-sulfónico	EUSOLEX 232	EM Industries
Salicilato de trietanolamina (TEA)	SUNAROME W	Felton Worldwide
3-(4-metilbenciliden)-alcafor	EUSOLEX 6300	EM Industries
Benzofenona-12	UVINUL 408	BASF Chemical Co.
4-Iopropyl dibenzoilmetano	EUSOLEX 8020	EM Industries

(continuación)

Nombre CTFA	Nombre Comercial	Suministrador
Butil metoxidibenzoilmetano	PARSOL 1789	Givaudan Corp.
Etocrileno	UVINUL N-35	BASF Chemical Co.

5 La cantidad de los protectores solares orgánicos en la composición cosmética está preferentemente en el intervalo de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 10% en peso, más preferentemente de aproximadamente el 1% en peso al 5% en peso. Los protectores solares orgánicos preferidos son Parsol MCX y Parsol 1789, debido a su eficacia y disponibilidad en el mercado.

USO DE LA COMPOSICIÓN

10 El procedimiento de acuerdo con la invención está destinado principalmente a ser usado como un producto de higiene personal para aplicación tópica a la piel humana, para beneficios cosméticos que incluyen, aunque sin limitación, aclaramiento de la piel.

Los compuestos y composiciones de la invención pueden usarse para reducir la pigmentación global de la piel y la reducción de hiperpigmentación discreta, tales como manchas y pecas, así como para reducir la irritación asociada con agentes irritantes beneficiosos para la piel, tales como retinol.

15 Durante su uso, una pequeña cantidad de la composición, por ejemplo de 1 a 5 ml, se aplica a áreas de la piel, desde un recipiente o aplicador adecuado y, si fuera necesario, después se extiende sobre y/o se frota en la piel usando la mano o los dedos o un dispositivo adecuado.

FORMA DEL PRODUCTO Y ENVASADO

20 La composición cosmética útil para el procedimiento de la invención puede formularse como una loción que tiene una viscosidad de 4.000 a 10.000 mPas, una crema fluida que tiene una viscosidad de 10.000 a 20.000 mPas o una crema que tiene una viscosidad de 20.000 a 100.000 mPas, o mayor. La composición puede envasarse en un recipiente adecuado para ajustar su viscosidad y su uso pretendido por el consumidor. Por ejemplo, una loción o crema fluida puede envasarse en una botella o un aplicador de bola o un dispositivo de aerosol impulsado por un propulsor o un recipiente equipado con una bomba adecuada para hacerlo funcionar con el dedo. Cuando la composición es una crema, simplemente puede almacenarse en una botella no deformable o recipiente estrujable, tal como un tubo o un bote con tapa. Cuando la composición es una barra sólida o semi-sólida, puede estar envasada en un recipiente adecuado para empujarlo fuera manual o mecánicamente o extruir la composición.

Por consiguiente, la invención proporciona también un recipiente cerrado que contiene una composición cosméticamente aceptable como se define en el presente documento.

30 Los siguientes ejemplos se dan a modo de ejemplo, no a modo de limitación, de los principios de la presente invención, para ilustrar el mejor modo de realización de la invención.

Ejemplo 1

35 Se prepararon composiciones cosméticas dentro del ámbito de la invención. La 3-propionilbenzotiazol-2-ona se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de Ucar et al., "Fries-Like Rearrangement: a Novel and Efficient Method for the Synthesis of 6-Acyl-2(3H)-benzoxazolones and 6-Acyl-2(3H)-benzothiazolones," Tetrahedron, 54:1763-1771 (1998).

Una formulación de base mostrada en la tabla a continuación se preparó calentando los ingredientes de la fase A a 70 a 85 °C con agitación. Los ingredientes de la fase B se calentaron en un recipiente separado a 70 a 85 °C con agitación. Después la fase A se añadió en la fase B mientras ambas fases se mantenían a 70 a 85 °C. La mezcla se agitó durante al menos 15 minutos a 70 a 85 °C, después se enfrió.

40

TABLA 2

Ingredientes	2a %p.	2b %p.	Fase
Palmitato de isostearilo	6,00	6,00	A
Octanoato de alquilo C ₁₂ -C ₁₅	3,00	3,00	A
Estearato de PEG-100	2,00	2,00	A
Hidroxiestearato de glicerilo	1,50	1,50	A
Alcohol estearílico	1,50	1,50	A
Ácido esteárico	3,00	4,00	A

(continuación)

Ingredientes	2a %p.	2b %p.	Fase
TEA, 99%	1,20	1,20	B
Dimeticona	1,00	1,00	A
Monoestearato de sorbitano	1,00	1,00	A
Silicato de magnesio y aluminio	0,60	0,60	B
Acetato de vitamina E	0,10	0,10	A
Colesterol	0,50	0,50	A
Simeticona	0,01	0,01	B
Goma de xantano	0,20	0,20	B
Hidroxietilcelulosa	0,50	0,50	B
Propilparabeno	0,10	0,10	B
EDTA disódico	0,05	0,05	B
Hidroxitoleno butilado	0,05	0,05	B
3-propionilbenzotiazol-2-ona	0,05	2,00	B
Niacinamida	1,00	1,00	B
Óxido metálico	2,50	5,00	B
Metilparabeno	0,15	0,15	B
Agua	BAL*	BAL*	B
Total	100,00	100,00	B

*BAL significa Resto.

Ejemplo 2

Se prepararon composiciones cosméticas adicionales dentro del ámbito de la invención.

5

TABLA 3

	% en peso	Fase
Agua, DI	RESTO	A
EDTA disódico	0,05	A
Silicato de magnesio y aluminio	0,6	A
Metil parabeno	0,15	A
Simeticona	0,01	A
Butilenglicol 1,3	3,0	A
Hidroxietilcelulosa	0,5	A
Glicerina, USP	2,0	A
Goma de xantano	0,2	A
Trietanolamina	1,2	B
Ácido esteárico	3,0	B
Propil parabeno NF	0,1	B
Hidroxiestearato de glicerilo	1,5	B
Alcohol estearílico	1,5	B
Palmitato de isostearilo	6,0	B
Octanoato de alcoholes C ₁₂₋₁₅	3,0	B
Dimeticona	1,0	B
Colesterol NF	0,5	B
Estearato de sorbitano	1,0	B
Dióxido de titanio micronizado	5,0	C
Acetato de tocoferilo	0,1	B
Estearato de PEG-100	2,0	B
Estearoil lactilato sódico	0,5	B
Ácido hidroxicaprílico	0,1	C
3-Propionilbenzotiazol-2-ona	10,0	C
Parsol MCX	2,4	C
Alpha-bisabolol	0,2	C

La composición de este ejemplo se preparó como sigue:

1. Calentar la fase A a 80 °C

2. Calentar la fase B a 75 °C en un recipiente separado
3. Añadir la fase B a la fase A y mezclar con el calor desconectado durante 30 min.
4. A 50 °C, añadir la fase C y mezclar durante 10 min.

Ejemplos 3-10

- 5 Se preparó un conjunto de composiciones adicionales útiles en los procedimientos de la presente invención dentro del ámbito de la presente invención y se muestran en la tabla a continuación.

TABLA 4

Ingredientes	Fase	Ejemplos (% peso)							
		3 base jabón ácido	4	5	6	7	8	9	10
Ácido esteárico	A	17,9	17,9	17,9	17,9	17,9	17,9	17,9	17,9
Cetearil sulfato sódico (emulsionante)	A		2,2		1	1,5	2	3	2
Myrj 59 (emulsionante)	A			2	2	2	2	2	1
Span 60 (emulsionantes)	A			2	2	2	2	2	1
3-propionilbenzotiazol-2-ona	B	0,05	0,05	2,0	2,0	3,5	3,5	5,0	10,0
Óxido de cinc micronizado	B	2,50	5,00	5,00	2,50	2,50	5,00	2,50	5,00
KOH, 22% (forma jabón <i>in situ</i> con ácido esteárico)		2,20							
Metoxicinnamato de octilo		2,50			2,50	2,50		2,50	
Agua	B	BAL	BAL	BAL	BAL	BAL	BAL	BAL	BAL
Glicerina	B	1	1	1	1	1	1	1	1

Ejemplo 11

- 10 Este ejemplo muestra el efecto de aclaramiento de la piel por el uso de 3-propionilbenzotiazol-2-ona como un agente de aclaramiento de la piel de acuerdo con el procedimiento de la invención. Este experimento se realizó usando cultivos MatTek Corporation MelanoDerm. La luminiscencia se midió usando un cromámetro para ensayar el grado de melanización de un modelo de piel 3-D.

Procedimiento para Cultivos MelanoDerm

- 15 Los cultivos MelanoDerm se obtuvieron de MatTek Corporation, Ashland, Massachusetts. El MelanoDerm se mantuvo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El medio basal usado para el mantenimiento de los cultivos MelanoDerm era Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con cantidades de especificadas de factor de crecimiento epidérmico, insulina, hidrocortisona, y compuestos de diferenciación epidérmica patentados, además de agentes anti-fúngicos y antibióticos.
- 20 Para el mantenimiento a largo plazo de los MelanoDerm, el medio basal se complementó tanto con factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) como con una hormona estimuladora de melanocitos (a-MSH), compuestos que son estimuladores del crecimiento de melanocitos y melanogénesis. Los cultivos se alimentaron un día sí y uno no durante un total de dos semanas. Las preparaciones activas recientes, preparadas en dimetilsulfóxido (DMSO) o medio de cultivo, se aplicaron también a los MelanoDerm cuando se realizó la alimentación. Cada condición de tratamiento se realizó por duplicado y se tomaron fotografías digitales de los cultivos MelanoDerm para evaluar la pigmentación global. Las imágenes microscópicas de los MelanoDerms se tomaron para evaluar la viabilidad celular de los queratinocitos y melanocitos. Para una evidencia adicional de que los tratamientos eran/no eran citotóxicos, se realizó un ensayo con lactato deshidrogenasa (LDH) (Promega, Madison, WI) sobre los sobrenadantes de los cultivos 24 horas después del tratamiento.

30 Ensayo de Melanina en Solvable

Para preparar los tejidos para el ensayo:

Después del tratamiento, los tejidos normalmente se congelan hasta que se completa el experimento. Los tejidos se descongelan, unos pocos cada vez, y se ponen en solución tamponada con fosfato de Dulbecco (D-PBS) para retirar el exceso de rojo de fenol del medio de cultivo y los artículos de ensayo residuales. Retirar un solo tejido del inserto. Transferir en seco y poner en un tubo micrófugo de 1,7 ml. Repetir para todas las muestras. Añadir 250 ul de Solvable™ (Tissue and Gel Solubilizer 0,5 M-Packard BioScience Co. Nº Catálogo

ES 2 380 708 T3

6NE9100 (NEF910)). Cerrar el tubo y asegurarse de que el tejido está completamente sumergido. Incubar a 60°C durante una noche junto con patrones. Por la mañana, agitar con vórtice las muestras. En ocasiones, los tejidos gruesos requerirán un tiempo adicional para completar el procedimiento de solución.

Para preparar el patrón:

- 5 Disolver la melanina (Sigma cat. M 8631) en Solvable™ a 1 mg/ml. La solución puede calentarse suavemente durante 15 minutos a 37°C. Almacenar la solución en la oscuridad.

Para preparar la curva patrón:

Preparar diluciones del patrón que contengan 0 ug a 250 ug de melanina en un total de 250 ul de Solvable™. Incubar las diluciones junto con las muestras.

- 10 Para leer el ensayo:

Enfriar las muestras y los patrones. Centrifugar a 13.000 rpm durante 5 minutos hasta que sedimente. Llenar la placa de micropocillos (C-96) con 200 ul cada uno de muestras y patrones. Se forma un poco de espuma en las muestras cuando se pipetea. Soplar suavemente a través de las muestras para romper las burbujas antes de leer la placa. Leer la placa a 490 nm. Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

15

TABLA 5

mg/ ml de patrón de melanina	DO = 490 nm
800	2,727
400	1,321
200	0,573
100	0,321
50	0,184
25	0,065
Controles	DO = 490 nm
DMSO	1,292
No tratado	1,259
3-propionilbenzotiazol-2-ona (uM)	DO = 490 nm
125	1,522
250	1,509
375	1,377
500	0,889
750	0,727
1000	0,184

A partir de los resultados tabulados anteriores se deduce que los compuestos de 3-propionilbenzotiazol-2-ona de la presente invención reducen la síntesis de melanina.

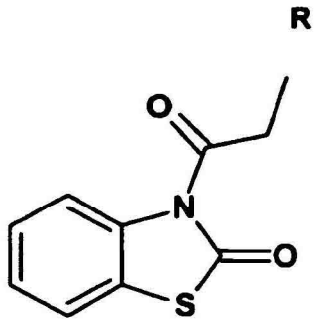
- 20 Debe entenderse que las formas específicas de la invención ilustradas y descritas en el presente documento pretenden ser solo representativas. Los cambios, incluyendo, aunque sin limitación, aquellos sugeridos en esta memoria descriptiva, pueden hacerse en las realizaciones ilustradas sin alejarse de las enseñanzas claras en la divulgación. Por consiguiente, debería hacerse referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas para determinar el ámbito completo de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento cosmético, no terapéutico, de aclaramiento de la piel que comprende aplicar a la piel una composición que comprende:

a. del 0,000001 al 50% de un compuesto de N-acilbenzotiazolona de fórmula general I:

(I)



(I)

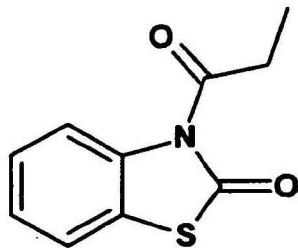
5

en la que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C₁-C₄, o un grupo alquilo C₁-C₄; y

b. un vehículo cosméticamente aceptable.

2. El procedimiento cosmético de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 3-propionilbenzotiazol-2-ona de fórmula II:

(II)



10

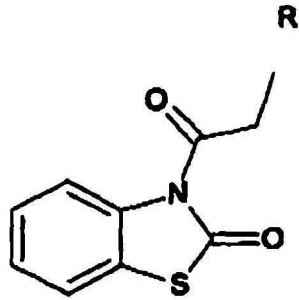
3. El procedimiento cosmético de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha composición comprende además un agente beneficioso para la piel seleccionado entre el grupo que consiste en alfa-hidroxi ácidos, beta-hidroxi ácidos, polihidroxi ácidos, ácido betulínico, hidroquinona, t-butil hidroquinona, derivados de vitamina C, ácidos dioicos, retinoides, derivados de resorcinol y mezclas de los mismos.

15

4. Una composición cosmética que comprende:

a. del 0,000001 al 50% de un compuesto de N-acilbenzotiazolona de fórmula general I:

(I)



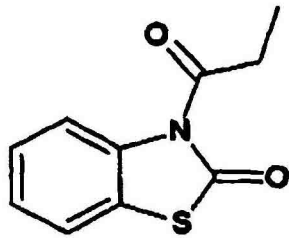
en la que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C₁-C₄, o un grupo alquilo C₁-C₄;

b. un protector solar; y

c. un vehículo cosméticamente aceptable.

- 5 5. La composición cosmética de la reivindicación 4, en la que dicho compuesto es 3-propionilbenzotiazol-2-ona de fórmula II:

(II)



6. La composición cosmética de las reivindicaciones 4 o 5, en la que dicho compuesto comprende del 0,00001% al 10% de dicha composición.

- 10 7. La composición cosmética de las reivindicaciones 4 o 5, en la que dicho compuesto comprende del 0,001% al 7% de dicha composición.

8. La composición cosmética de las reivindicaciones 4 o 5, en la que dicho compuesto comprende del 0,01% al 5% de dicha composición.