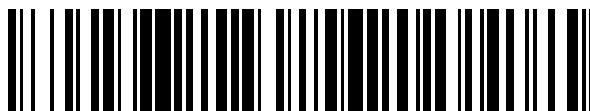


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 202**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/35 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61P 17/18 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09155233 .1**

96 Fecha de presentación: **06.12.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **2070513**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **COMBINACIONES ANTIOXIDANTES DE XANTOFILAS REFORZADAS CON 2,2-DIALQUILCROMANOS O -CROMENOS 6,7-DISUSTITUIDOS.**

30 Prioridad:
16.12.2002 DE 10259014

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2012

73 Titular/es:
**HENKEL AG & CO. KGAA
HENKELSTRASSE 67
40589 DÜSSELDORF, DE**

72 Inventor/es:
**Yücel, Sevda y
Waldmann-Laue, Marianne**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, 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).

ES 2 373 202 T3

DESCRIPCIÓN

Combinaciones antioxidantes de xantofilas reforzadas con 2,2-dialquilcromanos o -cromenos 6,7-disustituídos

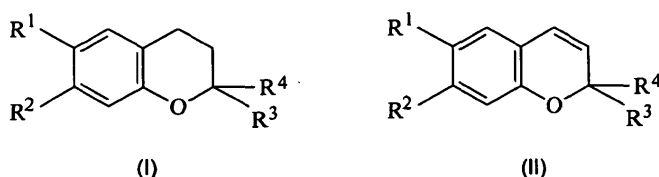
La invención se refiere a composiciones tópicas, cosméticas y farmacéuticas, que contienen una combinación sinérgica de un 2,2-dialquilcromano o -cromeno 6,7-disustituídos seleccionados, con otro antioxidante escogido, seleccionado de xantofilas.

Los derivados conocidos de 2,2-dialquilcromano son ante todo tocoferoles y tocotrienoles. Los tocoferoles están sustituidos en posición 2 con un residuo metilo y con un residuo saturado de 4',8',12'-trimetiltridecilo y tienen en posición 5, 7 y 8 o bien un átomo de hidrógeno o un grupo metilo (α -, β -, γ -, δ -, ζ - y η -tocoferoles). Los tocotrienoles, también denominados ϵ -tocoferoles, se diferencian de los tocoferoles previamente mencionados en que en posición 2 en lugar del residuo 4',8',12'-trimetiltridecilo saturado esté presente un residuo 4',8',12'-trimetiltridecatrienilo triplemente insaturado de tres unidades de isoprenilo. Además de su aplicación como vitamina E, los tocoferoles actúan como antioxidantes en grasas y aceites. Además, los tocoferoles poseen una gran cantidad de propiedades fisiológicas favorables, por ejemplo reducción de daños musculares que se atribuyen al estrés oxidante durante el alto desempeño corporal, disminución del riesgo de la formación de cataratas, disminución del estrés oxidante en fumadores, así como efectos anti-carcinógenos. Desde el punto de vista cosmético muestran un efecto protector frente a los daños de la piel y al envejecimiento de la piel y protegen el pelo de las influencias de la intemperie. Junto a los tocoferoles y tocotrienoles mencionados se conocen otros derivados de 2,2-dialquilcromano como principios activos cosméticos. El escrito de publicación EP 1 174 140 A1 revela cromanolglicósidos como principio activo que elimina oxígeno activo y radicales libres de manera efectiva. De manera explícita se revela 2,5,7,8-tetrametilcromano-6-ol, el cual está sustituido en posición 2 con un residuo glucopiranosilmetilo, galactopiranosilmetilo, fructofuranosilmetilo o manopiranosilmetilo. El escrito de patente US 5,811,083 revela la amida del ácido 3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-l-benzopirano-2-carboxílico (Trolox C) y cisteamina como antioxidante frente a la peroxidación de lípidos. El escrito de publicación EP 655 239 A1 revela el uso de 2,2-dimetilcromanos y -cromenos, que pueden estar sustituidos en posición 6 y 7 con grupos OH, CH₃O o CF₃CH₂O, como antioxidantes en liposomas que contienen doxorubicina. A continuación de esto, el escrito de publicación EP 1 002 533 A1 revela el uso de los llamados 2,2-dimetilcromanos y -cromenos como antioxidantes en composiciones para administración tópica u oral.

El escrito de publicación WO 02/39973 A2 describe la combinación de β -caroteno y vitamina E como principio activo frente al envejecimiento celular como causa de una exposición a la radiación UV.

De manera sorprendente y no previsible para el experto en la materia se encontró que los 2,2-dialquilcromanos y -cromenos 6,7-disustituídos seleccionados aumentan el efecto antioxidante de determinados antioxidantes de manera sinérgica en composiciones tópicas, cosméticas y farmacéuticas.

Es objeto de la presente invención una composición tópica, cosmética o farmacéutica que contiene al menos un 2,2-dialquilcromano o -cromeno 6,7-disustituído de las fórmulas generales (I) o (II),



donde R¹ y R² independientemente entre sí representan un grupo OH, un grupo metoxi o un grupo CF₃CH₂O y R³ y R⁴ independientemente entre sí representan un grupo alquilo de C₁-C₄, y al menos otro antioxidante seleccionado de xantofilas.

Los sustituyentes R¹ y R² se seleccionan independientemente entre sí de un grupo OH, de un grupo metoxi y de un grupo CF₃CH₂O. En una forma preferida de realización R¹ y R² se seleccionan independientemente entre sí de un grupo OH y de un grupo metoxi. En una forma particularmente preferida R¹ representa un grupo OH y R² representa un grupo metoxi.

Los sustituyentes R³ y R⁴ representan independientemente entre sí un grupo de alquilo de C₁-C₄. Por grupos alquilo de C₁-C₄ han de entenderse aquí de acuerdo con la invención un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o bien 2-metilpropilo, sec-butilo o bien 1-metilpropilo o un grupo ter.-butilo. En una forma preferida de realización R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí de un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y de un grupo n-butilo. De manera particularmente preferida R³ y R⁴ representan independientemente entre sí un grupo metilo o etilo. De manera extraordinaria se prefiere que R³ y R⁴ sean idénticos.

De acuerdo con la invención se prefieren los 2,2-dialquilcromanos 6,7-disustituidos. Un principio activo usado de manera extraordinariamente preferida según la invención es 2,2-dimetil-6-hidroxi-7-metoxi-cromano con la denominación sistemática 3,4-dihidro-7-metoxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-6-ol y la denominación INCI Dimethylmethoxy Chromanol. La sustancia se encuentra disponible bajo el nombre comercial Lipochroman-6 de la empresa Lipotec S.A.

Los 2,2-Dialquilcromanos o -cromenos 6,7-disustituidos de las fórmulas generales (I) o (II) se emplean de acuerdo con la invención en cantidades de 0,001 - 5 % en peso, preferible 0,005 - 2 % en peso y particularmente preferible 0,01 – 1 % en peso, cada caso respecto de toda la composición.

Los antioxidantes cuya acción antioxidante aumenta en la combinación de la invención con los 2,2-dialquilcromanos o –cromenos 6,7-disustituidos de las fórmulas (I) o (II), se usan tanto para estabilizar las grasas frente a la auto-oxidación como también para capturar radicales libres, así como para el cuidado no terapéutico y/o para el tratamiento preventivo no terapéutico del envejecimiento de la piel.

Los antioxidantes que de acuerdo con la invención tienen aumentada su acción se seleccionan de xantofilas. Las xantofilas adecuadas de acuerdo con la invención son carotenos oxigenados cuya estructura fundamental se compone de ocho unidades de isopreno. Una xantofila particularmente adecuada de acuerdo con la invención es luteína.

La cantidad total de los antioxidantes adicionales, es decir sin los 2,2-dialquilcromanos o –cromenos 6,7-disustituidos, es de 0,001 - 10 % en peso, preferentemente 0,05 - 5 % en peso y principalmente 0,1 - 2 % en peso, respecto del peso total de la composición de la invención.

Las composiciones tópicas, cosméticas o farmacéuticas, preparadas de acuerdo con la invención pueden formularse tanto como producto *leave-on* (para dejar) como también como producto *rinse-off* (para retirar enjuagando). Los productos *leave-on* adecuados son cremas, ungüentos, barras para el cuidado, maquillajes, lociones, mascarillas, envolturas y recubrimientos de parche, espráis, cremas aireadas, así como desodorantes y antitranspirantes, principalmente para el tratamiento de antebrazo, los cuales pueden presentarse en forma de emulsiones aceite en agua, emulsiones agua en aceite, emulsiones aceite/agua/aceite, emulsiones agua/aceite/agua, microemulsiones aceite en agua, microemulsiones agua en aceite, geles acuosos, alcohólicos, acuoso-alcohólicos, así como en calidad de aceite. Productos *rinse-off* adecuados son geles para lavar, cremas para lavar, geles para ducha, baños de ducha, jabones, champús, acondicionadores de cabello, composiciones para tinturar cabello, agentes para ondular el cabello y para alisar el cabello, así como emulsiones y soluciones para impregnar sustratos sólidos para limpiar y/o cuidar la piel y/o el cabello.

Los 2,2-dialquilcromanos o -cromenos disustituidos en 6,7 empleados según la invención se presentan como materia prima en forma de polvo y pueden incorporarse por debajo de aproximadamente 40°C de forma sencilla a la mezcla cosmética o farmacéutica prefabricada. La disolución previa del derivado de cromano o cromeno en un solvente adecuado aumenta su dispersabilidad en la formulación. Son solventes adecuados los alcoholes monohídricos de C₂ - C₄, especialmente etanol, propanol, isopropanol y butanol, además propilenglicol así como polietilenglicoles, especialmente PEG-4, PEG-200 y PEG-400. Además, son adecuados los componentes polares de aceite, principalmente los triglicéridos de ácidos grasos, saturados e insaturados, de C₈ - C₁₈. Ejemplos preferidos son los triglicéridos naturales, por ejemplo aceite de germen de trigo, así como triglicéridos sintéticos, como por ejemplo el producto comercial Myritol® 318. Finalmente, los derivados de cromano o cromeno empleados según la invención pueden dispersarse con ayuda de solubilizantes adecuados. Principalmente son adecuados el monosorbato graso de ácidos grasos de C₁₂ - C₁₈, principalmente se prefieren Polysorbate-20 y Polysorbate-80. Las composiciones de la invención pueden contener además al menos un poliol en calidad de agente humectante. Los polioles preferidos son dioles, trioles y alcoholes superiores, poliglicerina, polietilenglicoles y mono- y disacáridos. Entre los dioles son adecuados los dioles de C₂-C₁₂, principalmente 1,2-propilenglicol, butilenglicoles como, por ejemplo, 1,2-butilenglicol, 1,3-butilenglicol y 1,4-butilenglicol, hexanodioles, como por ejemplo 1,6-hexandiol. Preferiblemente también son adecuados glicerina y poliglicerina, principalmente diglicerina y triglicerina, 1,2,6-hexantriol, así como los polietilenglicoles (PEG) PEG-400, PEG-600, PEG-1000, PEG-1550, PEG-3000 y PEG-4000. De acuerdo con la invención, monosacáridos adecuados son, por ejemplo, glucosa, fructosa, galactosa, arabinosa, ribosa y manosa, así como aminoazúcares como, por ejemplo, glucosamina o galactosamina. Disacáridos adecuados de acuerdo con la invención se componen de dos unidades de monosacárido, por ejemplo sacarosa o lactosa. Un disacárido particularmente preferido es sacarosa. Igualmente se prefiere de manera particular el uso de miel que contiene preponderantemente glucosa y sacarosa.

Además, las composiciones empleadas según la invención se formulan con otros principios activos cosméticos, por ejemplo hidrolizados de proteína o extractos de plantas. Muchas de estas sustancias muestran un efecto antiarrugas o anti-envejecimiento, de modo que las composiciones correspondientes, empleadas según la invención, también pueden aplicarse como agentes antiarrugas o anti-envejecimiento.

De acuerdo con la invención, pueden emplearse tanto hidrolizados de proteínas vegetales como también animales. Los hidrolizados de proteína animal son, por ejemplo, hidrolizados de elastina, colágeno, queratina, seda y lactoproteína, los cuales también pueden presentarse en forma de sales. De acuerdo con la invención se prefieren hidrolizados de proteína vegetal, por ejemplo hidrolizados de proteína de soya, trigo, patata, almendra, guisantes y arroz. Productos comerciales correspondientes son, por ejemplo, DiaMin® (Diamalt), Gluadin® (Cognis), Lexein® (Inolex) y Crotein® (Croda). Si bien se prefiere el empleo de hidrolizados de proteína como tales, en su lugar también pueden emplearse opcionalmente mezclas de aminoácidos obtenidas de otra manera o aminoácidos individuales como, por ejemplo, arginina, lisina, histidina o ácido pirroglutámico. Igualmente es posible el empleo de derivados de los hidrolizados de proteína, por ejemplo en forma de sus productos de condensación con ácido graso. Productos comerciales correspondientes son, por ejemplo, Lamepon® (Cognis), Gluadin® (Cognis), Lexein® (Inolex), Crolastin® o Crotein® (Croda). De acuerdo con la invención también pueden emplearse hidrolizados de proteína llevados a su forma catiónica, en cuyo caso el hidrolizado de proteína que sirve de fundamento puede provenir de animales, de las plantas, de formas de vida marina o de hidrolizados de proteína obtenidos por biotecnología. Se prefieren hidrolizados de proteína catiónicos cuya fracción de proteína, que sirve de fundamento, tiene un peso molecular de 100 hasta 25000 Dalton, preferible 250 a 5000 Dalton. Además, por hidrolizados de proteína catiónicos se entienden aminoácidos cuaternarios y sus mezclas. Además, entre los hidrolizados catiónicos de proteína se entienden los aminoácidos cuaternarios y sus mezclas. Además, los hidrolizados de proteína catiónicos pueden aún más generar derivados. Como ejemplos típicos de hidrolizados de proteína catiónicos y sus derivados usados según la invención pueden enumerarse: colágeno hidrolizado de hidroxipropil cocodimonio, caseína hidrolizada de hidroxipropil cocodimonio, colágeno hidrolizado de hidroxipropil estearidimonio. De acuerdo con la invención, los hidrolizados de proteína y sus derivados están contenidos en cantidades de 0,01 - 10% en peso respecto de la mezcla total. Se prefieren principalmente cantidades de 0,1 a 5% en peso, en particular 0,1 a 3% en peso.

Las composiciones producidas de acuerdo con la invención pueden además contener componentes oleosos. Los componentes oleosos adecuados se seleccionan de los ésteres de ácidos grasos, lineales y ramificados, saturados e insaturados, de C₃-C₂₂ y de los dímeros de ácidos grasos insaturados de C₁₂-C₂₂ (ácidos grasos diméricos) con a) alcoholes monohídricos, lineales, ramificados y cíclicos de C₂-C₁₈, b) alcoholes polihídricos, lineales y ramificados, de C₂-C₆, c) poliglicerinas de la fórmula CH₂OH-CHOH-CH₂[-O-CH₂-CHOH-CH₂]_n-O-CH₂-CHOH-CH₂OH con n = 0 - 8, y d) los ésteres de ácidos dicarboxílicos de alcoholes lineales y ramificados de C₂-C₁₀, los ésteres de ácido benzoico de alcoholes lineales y ramificados de C₁₀-C₂₀, los ésteres de alcohol de C₁₂-C₂₂ de ácidos hidroxicarboxílicos mono- y polibásicos de C₂-C₇, que pueden ser aromáticos, así como mezclas de estos componentes. Ejemplos de ésteres de ácido graso particularmente adecuados de alcoholes monohídricos, lineales o ramificados, de C₂-C₁₈ (tipo a) son hexanoato de octiletilo, palmitato de isopropilo, laurato de hexilo, miristato de isopropilo, una mezcla de los ésteres de ácido caprílico y ácido cáprico con alcoholes grasos de C₁₂-C₁₈, la cual se encuentra disponible como producto comercial Cetiol® LC (Cognis), octanoato de alquilo de C₁₂-C₁₅, neopentanoato de isodecilo, isononanoato de isononilo, palmitato de 2-etilhexilo (por ejemplo, Cegesoft® C 24 de Cognis), estearato de 2-etilhexilo, isononanoato de cetearilo (mezcla de isononanoato de cetilo y isononanoato de estearilo, por ejemplo Cetiol® SN (Cognis)), octanoato de cetearilo, estearato de etilo, estearato de isopropilo, estearato de butilo y propionato de miristilo. Además, son adecuados los monoésteres del isosorburo (1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol) con ácidos grasos de C₂-C₂₄, por ejemplo el monolaurato de isosorburo. Ejemplos de ésteres según la invención de ácido graso de C₈-C₂₂ con alcoholes polihídricos de C₂-C₆ (tipo b) son aceites - triglicéridos de ácido graso que tienen lugar como aceites vegetales y animales, por ejemplo aceite de girasol, aceite de soya, aceite de ajonjolí, aceite de avellana, aceite de almendra, aceite de oliva, así como aceite de cardo (aceite de alazor). Particularmente se prefiere el aceite de cardo. De acuerdo con la invención, además son extraordinariamente bien adecuados los aceites triglicéridos de ácido graso sintéticos. Particularmente se prefieren los triglicéridos de ácidos grasos saturados de C₈-C₁₀, en cuyo caso los ácidos grasos pueden ser tanto no ramificados, como por ejemplo en los productos comerciales Myritol® 318 y Myritol® 331 (Cognis) o Miglyol® 812 (Hüls), como también ramificados, como por ejemplo en los productos comerciales Estol® GTEH 3609 (Uniqema) o Myritol® GTEH (Cognis). Otros ésteres adecuados de este tipo son los ésteres de ácido graso del 1,2-propilenglicol, del neopentilglicol, por ejemplo diheptanoato de neopentilglicol, del trimetilolpropano y del pentaeritritol, en cuyo caso se prefieren ésteres de 1,2-propilenglicol. Ejemplos de componentes de aceite preferidos según la invención son los diésteres de 1,2-propilenglicol de ácidos grasos, saturados, no ramificados, de C₈-C₁₀, particularmente se prefieren los productos comerciales Myritol® PC y Miglyol® 840. Ejemplos de ésteres particularmente adecuados según la invención de poliglicerinas (tipo c) son 2-dipolihidroxistearato de poliglicerilo (producto comercial Dehymuls® PGPH de Cognis), 3-diisostearato de poliglicerilo (producto comercial Lameform® TGI de Cognis) y el diéster del ácido dilinoleico con 3-diisostearato de poliglicerilo (producto comercial Isolan® PDI de Th. Goldschmidt). Ejemplos de ésteres de ácido dicarboxílico particularmente adecuados según la invención (tipo d) son sebacato de diisopropilo, adipato de diisopropilo, malato de dioctilo, maleato de dioctilo, maleato de dicaprililo, adipato de dioctilo, adipato de di-n-butilo, succinato de diisooctilo, succinato de di-(2-hexildecilo) y acetato de diisotridecilo. Ejemplos de ésteres de ácido benzoico particularmente adecuados según la invención de alcoholes lineales o ramificados de C₁₀-C₂₀ se encuentran disponibles bajo las marcas comerciales Finsolv® (productor: Finetex). Particularmente se prefieren los productos comerciales Finsolv® TN (éster alquílico de C₁₂-C₁₅ de ácido benzoico), Finsolv® SB (éster isoestearílico de ácido benzoico) y Finsolv® BOD (éster octildodecílico de ácido benzoico). Como ésteres de alcohol graso de C₈-C₂₂ de ácidos hidrocarboxílicos de C₂-C₇ monobásicos o polibásicos son particularmente adecuados según la invención los ésteres del ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido salicílico.

Tales ésteres a base de alcoholes lineales de $C_{14/15}$ y de alcoholes de $C_{12/13}$, ramificados en posición 2, pueden adquirirse bajo la marca comercial Cosmacol® de la empresa Nordmann, Rassmann GmbH & Co. Particularmente se prefieren los productos comerciales Cosmacol® ESI, Cosmacol® EMI y Cosmacol® ETI.

- 5 Los componentes oleosos están presentes en una cantidad de 1 - 20% en peso en la composición según la invención. Se prefiere un contenido de 3 - 15% en peso, particularmente preferido de 4 - 10% en peso de los componentes oleosos, respecto de la totalidad de la composición.

Además, las composiciones usadas acordes con la invención pueden contener co-emulsionantes no iónicos. Son co-emulsionantes preferidos los alcoholes grasos lineales de C_{12} - C_{22} y ésteres parciales de ácido graso de C_{12} - C_{22} con polioles de C_2 - C_6 .

- 10 Son alcoholes grasos adecuados, por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol oleílico, alcohol erucílico, alcohol ricinílico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol araquidílico, alcohol caprílico, alcohol caprinílico, alcohol linoleílico, alcohol linolenílico y alcohol behenílico, así como sus alcoholes Guerbet.

- 15 Son ésteres parciales preferidos de ácidos grasos y poliol, los mono- y -diésteres de glicerina o 1,2-propilenglicol con ácidos grasos saturados e insaturados, lineales y ramificados de C_{12} - C_{22} , así como los mono-, sesqui- y -triésteres de sorbitol con ácidos grasos saturados e insaturados, lineales y ramificados de C_{18} - C_{22} . Particularmente se prefieren monoestearato de glicerina, monopalmitato de glicerina, monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina, diestearato de glicerina, dipalmitato de glicerina, dilaurato de glicerina, dioleato de glicerina así como mezclas técnicas de estos componentes, además monoestearato de sorbitol, monooleato de sorbitol, sesquioleato de sorbitol, triestearato de sorbitol, trioleato de sorbitol, así como mezclas técnicas de estos componentes. Los ésteres parciales de ácido graso y poliol pueden estar etoxilados.
- 20

- Además, aparte de los componentes oleosos y co-emulsionantes polares previamente mencionados, también pueden estar contenidos componentes oleosos no polares, así como sólidos, los cuales son sólidos a temperatura ambiente. Entre estos componentes oleosos y grasos sobrantes se cuentan ácidos grasos así como ceras naturales y sintéticas, las cuales pueden estar presentes tanto en forma sólida como también en forma líquida o de dispersión acuosa, así como aceites cosméticos no polares naturales y sintéticos.
- 25

- Como ácidos grasos pueden emplearse ácidos grasos lineales y/o ramificados, saturados y/o insaturados de C_{8-30} . Se prefieren ácidos grasos de C_{10-22} . Ejemplos son los ácidos isoesteárico y ácido isopalmítico. Otros ejemplos adecuados son el ácido caprónico, ácido caprílico, ácido 2-etilhexanoico, ácido caprílico, ácido láurico, ácido isotridecanoico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido petroselinico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido elaeosteárico, ácido araquidónico, ácido gadoleínico, ácido behénico y ácido erúico así como sus mezclas técnicas.
- 30

- Como ceras naturales o sintéticas pueden emplearse de acuerdo con la invención parafinas sólidas o isoparafinas, ceras vegetales como cera candelilla, cera carnauba, cera de esparto, cera de frutas y cera de girasol, cera de abejas y otras ceras de insectos, ozocerita, ceresina, esperma de ballena así como micro ceras de polietileno o polipropileno.
- 35

- Además son adecuados los triglicéridos de ácidos grasos C_{16-30} saturados y opcionalmente hidroxilados, como por ejemplo grasas de triglicéridos hidrogenados (aceite de palma hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado), tribehenato de glicerilo o tri-12-hidroxiestearato de glicerilo, además ésteres sintéticos completos de ácidos grasos y glicoles (por ejemplo Syncrowachs®) o polioles con 2-6 átomos de carbono, monoalcanolamidas de ácidos grasos con un residuo acilo de C_{12-22} y un residuo alcohol de C_{2-4} , ésteres sintéticos de ácido graso-alcohol graso, por ejemplo, estearato de estearilo o palmitato de cetilo, ceras de ésteres de ácidos grasos naturales y alcoholes grasos sintéticos de C_{20-40} (denominación INCI estearatos de alquilo de C_{20-40}) y ésteres completos de alcoholes grasos y ácidos di- y tricarboxílicos, como por ejemplo succinato de dicetilo o adipato de dicetilo/estearilo, así como mezclas de estas sustancias.
- 40

- Los componentes de aceite cosmético que pueden emplearse de modo ventajoso según la invención, son, por ejemplo, los aceites líquidos de parafina, aceites de isoparafina e hidrocarburos sintéticos como 1,3-di-(2-etilhexil)-ciclohexano (Cetiol® S) así como di-n-alkiléteres, en total con 12 a 36, principalmente 12 a 24 átomos de carbono, como di-n-octiléter, di-n-deciléter, di-n-noniléter, di-n-undeciléter, n-hexilo-n-octiléter y n-octilo-n-deciléter. Pueden preferirse 1,3-di-(2-etilhexil)-ciclohexano (Cetiol® S) y di-n-octiléter (Cetiol® OE). Además pueden emplearse ésteres simétricos, asimétricos o cíclicos de ácido carbónico con alcoholes grasos, descritos por ejemplo en la DE-OS 197 56 454, carbonato de glicerina o carbonato de dicaprililo (Cetiol® CC). Otras materias grasas a ser empleadas según la invención de modo ventajoso son siloxanos. Los siloxanos pueden estar presentes como aceites, resinas o gomas. Son siloxanos preferidos los polidialquilsiloxanos, como por ejemplo polidimetilsiloxano, polialquilsiloxanos, como por ejemplo polifenilmetilsiloxano, polidialquilsiloxanos, los cuales contienen grupos
- 45
- 50

amino y/o hidroxilo, así como siliconas cíclicas (denominación INCI: Ciclometiconas), preferiblemente octametilciclotetrasiloxano, decametilciclopentasiloxano y dodecametilciclohexasiloxano.

Además, las composiciones empleadas según la invención contienen por lo menos un polímero. Los polímeros se seleccionan de polímeros naturales y sintéticos, aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfóteros. De acuerdo con la invención se prefieren los polímeros sintéticos, naturales, aniónicos y no iónicos. Los polímeros aniónicos adecuados contienen grupos carboxilato y/o sulfonato y como monómeros, por ejemplo, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotonico, anhídrido maléico y ácido 2-acrilamido-2-metilpropansulfónico. En tal caso pueden estar presentes los grupos ácidos total o parcialmente como sales de sodio, potasio, amonio, mono o trietanolamonio. Los monómeros preferidos son ácido 2-acrilamido-2-metilpropansulfónico y ácido acrílico. Dentro de esta forma de realización puede preferirse emplear copolímeros de por lo menos un monómero aniónico y por lo menos un monómero no iónico. Respecto de los monómeros aniónicos, se hace referencia a las sustancias arriba mencionadas. Los monómeros no iónicos preferidos son acrilamida, metacrilamida, ésteres de ácido acrílico, de ácido metacrílico, vinilpirrolidona, éteres de vinilo y ésteres de vinilo. Los copolímeros aniónicos preferidos son copolímeros de ácido acrílico-acrilamida, así como principalmente copolímeros de poli(acrilamida) con monómeros que contienen grupos de ácido sulfónico. Un copolímero aniónico particularmente preferido está compuesto de 70 – 55 % molar de acrilamida y 30 – 45 % molar de ácido 2-acrilamido-2-metilpropansulfónico, en cuyo caso el grupo de ácido sulfónico está presente total o parcialmente como sal de sodio, potasio, amonio, mono o trietanolamonio. Este copolímero también puede estar presente entrelazado, en cuyo caso como agentes reticulantes se usan preferiblemente compuestos insaturados poliolefinicos como tetraaliloxietano, alilsacarosa, alilpentaeritritol y metilbisacrilamida. Un polímero tal está contenido en el producto comercial Sepigel® 305 de la compañía SEPPIC. En el contexto de la teoría según la invención el empleo de este de compuesto ha probado ser particularmente ventajoso. Los copolímeros de taurato sódico de acriloldimetilo, vendidos como composición con isohexadecano y polisorbato-80 bajo la denominación Simulgel® EG también han probado ser particularmente efectivos según la invención.

Asimismo, los homopolímeros aniónicos preferidos son poli(ácidos acrílicos) reticulados y no entrelazados. En tal caso, los éteres alílicos de pentaeritritol, de sacarosa y de propileno pueden ser agentes reticulantes preferidos. Tales compuestos son, por ejemplo, los productos comerciales Carbopol®. Otros copolímeros aniónicos preferidos son los que contienen como monómeros un 80 - 98% en peso de ácido acrílico, sustituido en caso de desearse y un 2 - 20% en peso de ésteres de ácido metacrílico con alcohol graso de C₁₂-C₃₀ y pueden estar reticulados. Tales compuestos son, por ejemplo, los productos comerciales Pemulen®. Por polímeros anfóteros se entienden, tanto aquellos polímeros que contienen en la molécula, tanto grupos amino libres como también grupos -COOH- o SO₃H libres, y son capaces de formar sales internas, como también polímeros zwitteriónicos, que contienen en la molécula grupos de amonio cuaternario y grupos -COO⁻ o -SO₃ o bien -COOH o grupos SO₃H. Un ejemplo para un polímero anfótero que puede emplearse según la invención es la resina acrílica disponible bajo la denominación Amphomer®, que representa un copolímero de metacrilato de ter.-butilaminoetilo, acrilamida de N(1,1,3,3-tetrametilbutilo) así como dos o más monómeros del grupo de ácido acrílico, ácido metacrílico y sus ésteres sencillos. Los agentes de la invención pueden contener además polímeros no iónicos sintéticos. Son polímeros sintéticos no iónicos adecuados polivinilpirrolidonas y copolímeros de vinilpirrolidona/éster de vinilo, por ejemplo los productos comerciales Luviskol® (BASF), así como los alcoholes polivinílicos. En el caso de polímeros catiónicos se distinguen polímeros catiónicos "temporales" y "permanentes". Los polímeros catiónicos temporales contienen usualmente un grupo amino, que se presenta a determinados valores de pH como grupo amonio cuaternario. Se prefieren quitosano y sus derivados, por ejemplo los productos Hydagen® CMF, Hydagen® HCMF, Kytamer® PC y Chitolam® NB/101. Los quitosanos particularmente bien adecuados exhiben un grado de desacetilación de por lo menos 80% y un peso molecular de 5.10⁵ a 5.10⁶ g/mol.

Para la producción de las preparaciones según la invención el quitosano debe transferirse a la forma de sal. Para ello son adecuados, por ejemplo, el ácido acético, ácido glicólico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido 2-pirrolidon-5-carboxílico, ácido benzoico y ácido salicílico.

Otros polímeros catiónicos utilizables son, por ejemplo, derivados de celulosa transformados a la forma cuaternaria, por ejemplo los productos comerciales Celquat® y Polymer JR®, principalmente Celquat® H 100, Celquat® L 200 y Polymer JR®400, alquilpoliglicósidos catiónicos según la DE-PS 44 13 686, miel cationizada, derivados cationizados de guar, principalmente los productos Cosmedia®Guar y Jaguar®, polisiloxanos con grupos cuaternarios, como por ejemplo los productos comerciales Q2-7224 (Dow Corning), Dow Corning® 929 Emulsion, SM-2059 (General Electric), SLM-55067 (Wacker), así como Abil®-Quat 3270 y 3272 (Th. Goldschmidt), así como los polímeros conocidos bajo las denominaciones Polyquaternium-2, Polyquaternium-17, Polyquaternium-18 y Polyquaternium-27 con átomos cuaternarios de nitrógeno en la cadena polimérica principal. Igualmente, como polímeros catiónicos pueden emplearse los polímeros conocidos bajo las denominaciones Polyquaternium-24. Asimismo, como polímero catiónico puede utilizarse el cloruro de poli(metacrilolioxietiltrimetilamonio), en caso de desearse reticulado, con la denominación INCI Polyquaternium-37. El Polyquaternium-37 se emplea frecuentemente en forma de una dispersión de polímero no acuosa. Tales dispersiones de polímeros son obtenibles en el comercio bajo las denominaciones Salcare® SC 95 y Salcare® SC 96.

Los copolímeros de cloruro de metacrilatoiloxietiltrimetilamonio y de monómeros no iónicos, preferiblemente acrilamida, metacrilamida, ésteres de alquilo de C₁₋₄ de ácido acrílico y ésteres de alquilo de C₁₋₄ de ácido metacrílico, los cuales pueden estar opcionalmente reticulados, son obtenibles en el comercio bajo los nombres Salcare® SC 92.

- 5 De acuerdo con la invención, también es posible que las preparaciones empleadas contengan varios, principalmente dos, polímeros diferentes con la misma carga y/o respectivamente un polímero iónico y un polímero anfótero y/o un polímero no iónico sintético.

10 Como otros agentes auxiliares, las composiciones de la invención pueden contener materias auxiliares galénicas usuales en las cantidades corrientes. Tales adyuvantes son, por ejemplo, agentes espesantes para la fase acuosa, por ejemplo del tipo de los filosilicatos o de los ácidos silícicos pirogénicos. Otras adyuvantes son sustancias conservantes como, por ejemplo, fenoxietanol, éster de ácido p-hidroxibenzoico, ácido sórbico, formadores de complejos (por ejemplo Trilon B) así como colorantes y aromas.

15 Además, pueden estar contenidos emulsionantes. Los emulsionantes preferidos se seleccionan del grupo de los productos de adición no iónicos de óxido de etileno, o de una combinación de un emulsionante hidrofílico, no iónico, con un valor HLB de preferiblemente 10-19 y un co-emulsionante lipofílico. Por el valor HLB debe entenderse aquí una magnitud que puede calcularse a partir de la estructura del emulsionante, según

$$\text{HLB} = \frac{100 - L}{5}$$

donde L es la fracción en peso (en %) de los grupos lipofílicos, por ejemplo de los grupos alquilo-grasos o acilo-grasos, en el emulsionante.

- 20 Emulsionantes no iónicos hidrofílicos que pueden usarse según la invención son, por ejemplo:

- Productos de adición de 4 a 30 moles de óxido de etileno y/o 0 a 5 moles de óxido de propileno a alcoholes grasos lineales de C₈-C₃₀, a ácidos grasos de C₁₂-C₂₂ y a alquil (de C₈-C₁₅)fenoles,

- Mono- y -diésteres de ácidos grasos de C₁₂-C₂₂ de productos de adición de 1 a 30 moles de óxido de etileno a polioles de C₃ - C₆, principalmente a glicerina,

- 25 - Productos de adición de óxido de etileno y poliglicerina a ésteres de ácidos grasos de metilglucósido, alcanolamidas de ácido graso y glucamidas de ácido graso,

- Mono- y -oligoglicósidos de alquilo de C₈-C₂₂ y sus análogos etoxilados, en cuyo caso se prefieren grados de oligomerización de 1,1 a 5, principalmente de 1,2 a 2,0, y la glucosa como componente de azúcar,

- 30 - Mezclas de alquil-(oligo)-glucósidos y alcoholes grasos, por ejemplo el producto disponible en el comercio Montanov®68,

- Productos de adición de 5 a 60 moles de óxido de etileno a aceite de ricino y aceite de ricino hidrogenado,

- Ésteres parciales de polioles con 3-6 átomos de carbono con ácidos grasos de C₈-C₂₂,

- Esteroles (esterinas),

- Fosfolípidos,

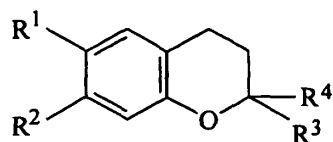
- 35 - Ésteres de ácido graso y de azúcares y alcoholes de azúcar tales como sorbitol,

- Poliglicerinas y derivados de poliglicerina, por ejemplo poli-12-hidroxiestearato de poliglicerina (producto comercial Dehimuls ® PGPH).

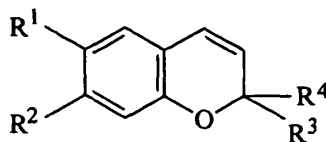
40 Son emulsionantes hidrofílicos preferidos los productos de adición de óxido de etileno a alcoholes grasos lineales de C₁₆ - C₃₀ o a ésteres parciales de polioles de C₃ - C₆ con ácidos grasos C₁₂-C₂₂. Puede ser particularmente preferido emplear como emulsionantes hidrofílicos, alquilpoliglicósidos de la fórmula RO-(Z)_x, en la que R representa un grupo alquilo o alquenoilo de C₈-C₂₂, Z representa un radical monosacárido, principalmente glucosa, y cuyo grado de

oligomerización x representa un número de 1,1 a 5, principalmente de 1,2 a 1,4. Los emulsionantes están contenidos en una cantidad de 0,2 - 10% en peso, preferiblemente 0,5 - 8% en peso y particularmente preferible 1 - 7% en peso, en cada caso respecto de la composición total.

5 Otro objeto de la invención es el uso no terapéutico de al menos un 2,2-dialquilocromano o -cromeno 6,7-disustituido de las fórmulas generales (I) o (II),



(I)

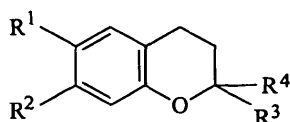


(II)

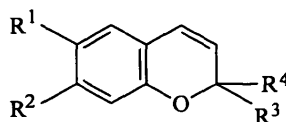
donde R^1 y R^2 representan independientemente entre sí un grupo OH, un grupo metoxi o un grupo CF_3CH_2O y R^3 y R^4 representan independientemente entre sí un grupo alquilo de C_1-C_4 , en composiciones tópicas, cosméticas y farmacéuticas para el aumento sinérgico del efecto antioxidante de antioxidantes seleccionados de xantofilas.

REIVINDICACIONES

1. Composición tópica, cosmética o farmacéutica que contiene al menos un 2,2-dialquilcromano o -cromeno 6,7-disustituido de las fórmulas generales (I) o (II),

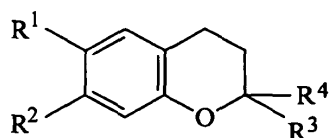


(I)

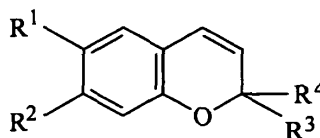


(II)

- 5 donde R¹ y R² representan independientemente entre sí un grupo OH, un grupo metoxi o un grupo CF₃CH₂O y R³ y R⁴ representan independientemente entre sí un grupo alquilo de C₁-C₄, y al menos otro antioxidante seleccionado de xantofilas.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque R¹ y R² caracterizan independientemente entre sí un grupo OH o un grupo metoxi.
- 10 3. Composición según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí de un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo.
4. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque R¹ representa un grupo OH, R² representa un grupo metoxi y R³ y R⁴ representan un grupo metilo.
- 15 5. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque los 2,2-dialquilcromano o -cromeno 6,7-disustituidos de las fórmulas generales (I) o (II) se emplean en cantidades de 0,001 - 5 % en peso, respecto de toda la composición.
6. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque se fabrica como un producto *leave-on* (para dejar) como crema, ungüento, barra de cuidado, maquillaje, loción, mascarilla, envoltura y recubrimiento de parche, espray, crema aireada, que puede presentarse en forma de una emulsión aceite/agua, emulsión agua/aceite, emulsión aceite/agua/aceite, emulsión agua/aceite/agua, microemulsión aceite/agua, microemulsión agua/aceite, de un gel acuoso, alcohólico o acuoso-alcohólico, así como un aceite, o como un producto *rinse-off* como gel para lavar, crema para lavar, gel para ducha, baño de ducha, jabón, champú, acondicionador de cabello, composición para tinturar el cabello, producto para ondular el cabello y para alisar el cabello, así como emulsión y solución para impregnar sustratos sólidos para limpiar y/o cuidar la piel y/o el cabello.
- 20 7. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la cantidad total de los antioxidantes adicionales, es decir sin los 2,2-dialquilcromanos o -cromenos 6,7-disustituidos, es de 0,001 - 10 % en peso, preferentemente de 0,05 - 5 % en peso y principalmente de 0,1 - 2 % en peso, respecto del peso total de la composición según la invención.
8. Uso no terapéutico de 2,2-dialquilcromanos o -cromenos 6,7-disustituidos de las fórmulas generales (I) o (II),



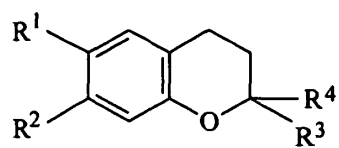
(I)



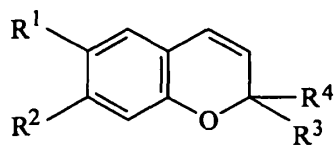
(II)

donde R¹ y R² representan independientemente entre sí un grupo OH, un grupo metoxi o un grupo CF₃CH₂O y R³ y R⁴ representan independientemente entre sí un grupo alquilo de C₁-C₄, en composiciones tópicas, cosméticas y farmacéuticas para el aumento sinérgico del efecto antioxidante de antioxidantes seleccionados de xantofilas.

9. Uso no terapéutico de 2,2-dialquilcromanos o -cromenos 6,7-disustituídos de las fórmulas generales (I) o (II),



(I)



(II)

donde R¹ y R² representan independientemente entre sí un grupo OH, un grupo metoxi o un grupo CF₃CH₂O y R³ y R⁴ representan independientemente entre sí un grupo alquilo de C₁-C₄, en combinación con xantofilas en composiciones tópicas, cosméticas y farmacéuticas para el cuidado no terapéutico de la piel y/o para el tratamiento preventivo, no terapéutico, del envejecimiento de la piel.

5