

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 289**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61Q 15/00 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
A61K 31/235 (2006.01)
A61K 8/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2019** **PCT/EP2019/058097**
87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2019** **WO19185923**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2019** **E 19714432 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024** **EP 3773445**

54 Título: **Sustitución del retinol para el tratamiento de la piel**

30 Prioridad:

29.03.2018 WO PCT/EP2018/058113

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2024

73 Titular/es:

SYMRISE AG (100.0%)
Mühlenfeldstraße 1
37603 Holzminden Niedersachsen, DE

72 Inventor/es:

STUHLMANN, DOMINIK;
WESELOH, ANN-CHRISTIN;
TITZE, NICOLE;
LANGE, SABINE;
BRUNCKE, SEBASTIAN;
JOIN, BENOÎT;
VIELHABER, GABRIELE;
LE MAIRE, MARIELLE y
BENAISSI, KARIMA

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

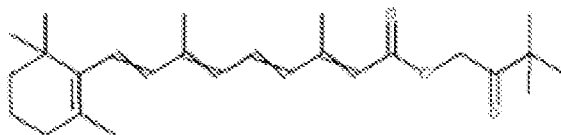
ES 2 991 289 T3

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

Sustitución del retinol para el tratamiento de la piel

La presente invención se refiere principalmente a los usos cosméticos y terapéuticos de una mezcla que comprende o consiste en uno o más compuestos de la fórmula general 1



(fórmula 1).

5

y adipato de diisopropilo, siendo todos estos usos cosméticos y terapéuticos estrictamente como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

Además, la presente invención se refiere a composiciones (productos o, respectivamente, formulaciones), en particular para administración tópica, preferentemente composiciones cosméticas o farmacéuticas, que comprenden o consisten en dicha mezcla y, opcionalmente, uno o más portadores cosmética y/o farmacéuticamente aceptables.

10

La presente invención también se refiere a nuevos usos de dicha mezcla según la invención.

Aspectos adicionales de la presente invención resultan evidentes al estudiar la siguiente memoria descriptiva, los ejemplos descritos en la presente memoria, así como las reivindicaciones adjuntas.

15

En particular, en la industria cosmética y farmacéutica existe una necesidad constante de agentes para mejorar la tez de la piel humana. Además, existe una necesidad constante de agentes adecuados para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas a / causadas por afecciones insalubres de la piel humana. La piel, en particular la epidermis, como órgano de barrera del organismo humano, está sometida en cierta medida a influencias externas. Muchos factores intrínsecos (por ejemplo, la predisposición genética) y extrínsecos (por ejemplo, daños en la barrera cutánea) pueden provocar síntomas anestésicos o dolorosos.

20

El retinol y sus derivados (ácido retinoico, retinoil-palmitato, retinoil-acetato) se utilizan ampliamente en la industria cosmética como compuestos antienviejimiento y, en menor medida, como activos contra la piel grasa. Las composiciones que comprenden retinol y sus derivados y los procedimientos para los usos de los mismos se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2016/118281 A1, US 2013/0310355 A1 o WO 2014/116653 A1.

25

Sin embargo, resulta problemático que, tras una exposición prolongada con composiciones de la técnica anterior, la piel reaccione a menudo con inflamación, reacción alérgica, enrojecimiento, descamación, sequedad, picor o debilidad de la protección UV.

El documento WO 2012/051614 A2 describe una composición para la administración tópica de un agente bioactivo a un sujeto, en la que el agente puede ser un derivado de la vitamina A, en particular un retinoide.

30

Los inventores de la presente invención intentaron encontrar un sustituto del retinol que copiara los efectos positivos del retinol sin los efectos secundarios negativos derivados de una exposición más prolongada. Se hizo especial hincapié en la capacidad de mejora de la barrera cutánea, que parece ser responsable de efectos positivos como la respuesta antiinflamatoria, el crecimiento y la diferenciación de las células epidérmicas, el aumento de la producción de colágeno, la mejora de la función de las glándulas sebáceas, la inversión del fenómeno de fotoenvejecimiento, la inhibición de la producción de melanina, el fomento del engrosamiento de la piel, etc.

35

Sin embargo, muchas sustancias adecuadas son difíciles de disolver o de mantener en estado disuelto. Estas sustancias precipitan y cristalizan fácilmente. En dichas condiciones, su efecto se reduce drásticamente o no existe en absoluto.

40

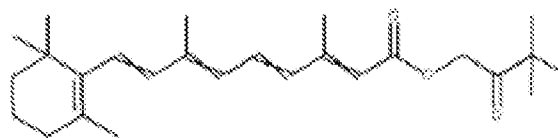
El objetivo principal de la presente invención era, de este modo, proporcionar agentes adecuados en estado disuelto, que tuvieran, preferentemente mejoradas, las acciones descritas anteriormente y, preferentemente, que fueran toxicológicamente aceptables, bien tolerados por la piel y estables en formulaciones cosméticas y/o farmacéuticas convencionales, que tuvieran el menor olor intrínseco posible y el menor color intrínseco posible y, preferentemente, que fueran baratos de preparar. Además, preferentemente deben proporcionarse agentes con actividades similares al retinol a menor concentración.

45

Otros objetos de la presente invención pueden derivarse de la siguiente memoria descriptiva, de los ejemplos descritos en la presente memoria así como, en particular, de las reivindicaciones adjuntas.

El objeto principal de la presente invención se consigue mediante el uso cosmético, no terapéutico, de una mezcla que comprende o que consiste en

- 5 a) uno o más compuestos de fórmula 1



(fórmula 1).

y

- b) adipato de diisopropilo,

- 10 para mejorar de forma no terapéutica la tez de la piel humana, preferentemente para mejorar de forma no terapéutica la tez del cutis humano, y/o como compuesto antienvjecimiento no terapéutico.

En la fórmula 1, las líneas cruzadas designan dobles enlaces y significan, independientemente entre sí, una configuración (E) o (Z). Preferentemente, una, más o todas las líneas cruzadas significan una configuración (E).

- 15 El retinoato de hidroxipinacolona (MDI 101) es un polvo poco soluble en, por ejemplo, composiciones cosméticas o farmacéuticas (por ejemplo, emulsiones).

La incorporación del polvo solo en tales composiciones conduce a la recristalización del MDI 101 en la composición. Esto es una gran desventaja para, por ejemplo, las composiciones cosméticas y farmacéuticas, ya que tiene un impacto negativo en la estabilidad física del producto. Además, reduce la biodisponibilidad y la eficacia del MDI 101, ya que de este modo, no se disuelve correctamente.

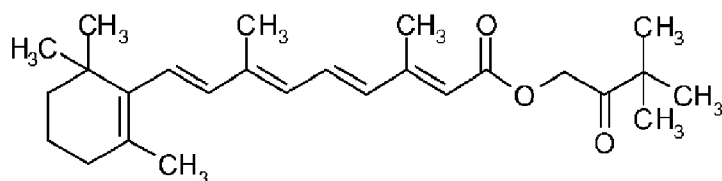
- 20 Se descubrió sorprendentemente que la disolución previa de retinoato de hidroxipinacolona (MDI 101) en adipato de diisopropilo mejoraba fuertemente la solubilidad y podía evitarse una recristalización (véanse el ejemplo 1.6 y la figura 3).

- 25 El objeto primario de la invención también se logra mediante una mezcla que comprende o consiste en uno o más compuesto(s) de fórmula 1 (como se muestra anteriormente) y adipato de diisopropilo para su uso en el tratamiento o prevención de una o más enfermedades o afecciones insalubres de la piel humana, preferentemente del cutis humano.

Preferentemente, la mezcla según la invención se utiliza

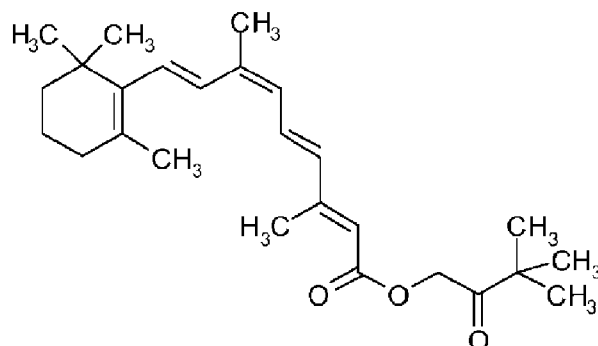
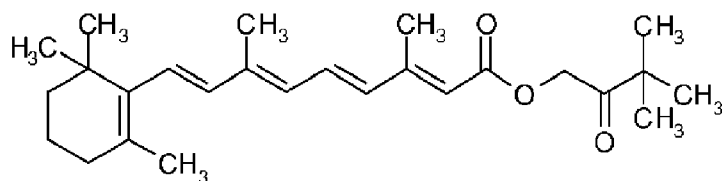
- (i) para el engrosamiento de la epidermis, preferentemente mediante su actividad pro-proliferativa, y/o
 (ii) para aumentar el número de capas vivas de la piel, y/o
 30 (iii) para mejorar la barrera cutánea, y/o
 (iv) para mejorar la organización del estrato córneo, y/o
 (v) para disminuir el potencial irritante del tejido cutáneo, y/o
 (vi) como agente(s) antioxidante(s), y/o
 (vii) para tratar o prevenir una o más enfermedades de la piel en el envejecimiento.

- 35 La fórmula 1 indica ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico(CAS 893412-73-2; MDI 101) y sus isómeros. La estructura principal es:

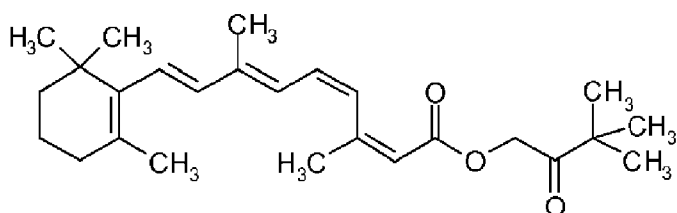
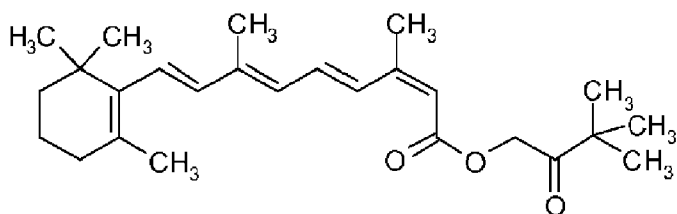


(3,3-dimetil-2-oxo-butil) (2E,4E,6E,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilciclohexen-1-il)nona-2, 4, 6, 8-tetraenoato

- 5 La estabilidad de esta estructura en la oscuridad es >99 %. En la luz, surgen otros isómeros. Estos isómeros son tan activos como la estructura principal y están presentes en una proporción fluctuante del 0 al 30 %. Tales isómeros tienen, por ejemplo, las siguientes estructuras:



10



- 15 Para el ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico, son posibles otros isómeros. Tanto la fórmula 1 como la estructura principal deben entenderse como representativas de todos los isómeros posibles, es decir, como se ha descrito anteriormente, las líneas cruzadas designan dobles enlaces y significan, independientemente una de otra, una configuración (E) o (Z). El término "uno o más compuestos" debe entenderse como uno o más isómeros diferentes representados por la fórmula general I. De este modo, el término "uno o más compuestos" también incluye una mezcla de dos o más isómeros diferentes.

- 20 Los compuestos descritos en la presente memoria son particularmente capaces de engrosar la epidermis por su actividad pro-proliferativa, dando lugar a un aumento del número de capas vivas de la piel. Además, se mejora la organización del estrato córneo.

Además, el perfil tóxico de los compuestos descritos en la presente memoria es superior.

- 25 Además, es ventajoso que los compuestos descritos en la presente memoria no tengan color intrínseco o sólo tengan un color intrínseco bajo.

Se prefiere que la mezcla según la invención comprenda o consista en 0,5 a 10 % en peso, preferentemente 1 a 5 % en peso, particularmente preferentemente 2 a 3 % en peso de MDI 101 y adipato de diisopropilo. Preferentemente, la mezcla según la invención comprende además de 0,1 a 5 % en peso, preferentemente de 0,25 a 2 % en peso, particularmente preferentemente de 0,5 a 1,5 % en peso de tocoferol.

- 5 Se prefiere particularmente que la mezcla según la invención consista en 0,5 a 10 % en peso, preferentemente de 1 a 5 % en peso, en particular preferentemente de 2 a 3 % en peso de MDI 101, de 0,1 a 5 % en peso, preferentemente de 0,25 a 2 % en peso, en particular preferentemente de 0,5 a 1,5 % en peso de tocoferol y que el contenido de adipato de diisopropilo se agrega hasta 100 % en peso.

- 10 Según un aspecto preferido, la mezcla según la invención se utiliza en una composición cosmética, en la que la cantidad total de compuesto(s) de fórmula 1 en la composición está en el intervalo desde 0,0001 a 1,0 % en peso, preferentemente desde 0,001 a 0,2 % en peso, en particular preferentemente desde 0,001 a 0,1 % en peso.

- 15 Según otro aspecto preferido, la mezcla para su uso como se describe en la presente memoria se utiliza en una composición farmacéutica, en la que la cantidad total de compuesto(s) de fórmula 1 en la composición está en el intervalo desde 0,0001 a 1,0 % en peso, preferentemente desde 0,001 a 0,2 % en peso, particularmente preferentemente desde 0,001 a 0,1 % en peso.

- 20 Preferentemente, la mezcla se utiliza en combinación con una o más sustancias (adicionales) para prevenir, reducir o aliviar la(s) afección(es) cutánea(s) que produce(n) picor y/o uno o más agentes reductores de la irritación cutánea, en particular una o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, agentes de enfriamiento fisiológico y compuestos que alivian el enrojecimiento, preferentemente en el que la(s) sustancia(s) adicional(es) se selecciona(n) del grupo que consiste en:

(i) compuestos antiprurito,

- 25 (ii) sustancias antiinflamatorias esteroideas de tipo corticosteroide, en particular hidrocortisona, derivados de la hidrocortisona tales como el 17-butilato de hidrocortisona, dexametasona, fosfato de dexametasona, metilprednisolona o cortisona,

- 30 (iii) sustancias antiinflamatorias no esteroideas, en particular oxicam tales como piroxicam o tenoxicam, salicilatos tales como aspirina, disalcid, solprin o fendosal, derivados del ácido acético tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina o clindanaco, fenamatos tales como mefenámico, meclofenámico, flufenámico o niflúmico, derivados del ácido propiónico tales como ibuprofeno, naproxeno o benoxaprofeno, pirazoles tales como fenilbutazona, oxifenilbutazona, febrazona o azapropazona,

- 35 (iv) sustancias antiinflamatorias naturales o de origen natural o sustancias que alivian el enrojecimiento y/o el picor, en particular extractos o fracciones de manzanilla, Aloe vera, especies de Commiphora, especies de Rubia, sauce, sauce-hierba, avena, caléndula, árnica, hierba de San Juan, madreSelva, romero, Passiflora incarnata, hamamelis, jengibre o equinácea, o compuestos activos individuales de las mismas,

- (v) alfa-bisabolol, apigenina, apigenina-7-glucósido, gingeroles, shogaols, gingerdiones, dehidrogingerdiones, paradiols, avenantramidas naturales, avenantramidas no naturales, preferentemente dihidroavenantramida D, ácido boswélico, fitosterols, glicirricina, glabridina y licochalcona A, preferentemente en forma de sustancias puras,

- 40 (vi) agentes para el cuidado de la piel, preferentemente reguladores de la retención de humedad de la piel o agentes reparadores de la piel, seleccionados preferentemente del grupo que consiste en lactato sódico, urea y derivados, glicerol, propilenglicol, 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol y 1,2-octanodiol, colágeno, elastina o ácido hialurónico, diacil adipatos vaselina, ácido urocánico, lecitina, alantoína, pantenol, fitantriol, licopeno, (pseudo)ceramidas (preferentemente ceramida 2, hidroxipropil bispalmitamida MEA, cetiloxipropil gliceril metoxipropil miristamida, N-(1-hexadecanoil)-4-hidroxi-L-prolina (1-hexadecil) éster, hidroxietil palmitil oxihidroxipropil palmitamida), glicosfingolípidos, colesterol, fitosterols, quitosano, condroitín sulfato, lanolina, ésteres de lanolina, aminoácidos, vitamina E y derivados (preferentemente tocoferol, acetato de tocoferilo), alfa-hidroxiácidos (preferentemente ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico) y derivados de los mismos, mono-, di- y oligosacáridos, preferentemente glucosa, galactosa, fructosa, manosa, laevulosa y lactosa, polisacáridos, tales como β -glucanos, en particular 1,3-1,4- β -glucano de avena, ácidos alfa-hidroxi-grasos, ácidos triterpénicos, tales como ácido betulico o ácido ursólico, y extractos de algas o compuestos activos individuales de los mismos,

- 55 (vii) agentes refrigerantes fisiológicos, seleccionados preferentemente del grupo que consiste en acetal de glicerol de mentona, lactato de mentilo preferentemente lactato de l-mentilo, en particular l-lactato de l-mentilo, oxamato de etilo de mentilo, amidas de ácido mentil-3-carboxílico sustituidas (por ejemplo, N-etilamida del ácido mentil-3-carboxílico, éster etílico de N^o-(L-mentanocarbonil)glicina, 2-isopropil-N-2,3-trimetilbutanamida, amidas de ácidociclohexanocarboxílico sustituidas, 3-metoxipropano-1,2-diol,

carbonato de 2-hidroxietil mentilo, carbonato de 2-hidroxipropil mentilo, éster de mentilo de N-acetilglicina, isopulegol, ésteres del ácido mentil hidroxicarboxílico (por ejemplo, 3-hidroxibutirato de mentilo), succinato de monomentilo, glutarato de monomentilo, 2-mercaptociclododecanona, 2-pirrolidin-5-onacarboxilato de mentilo, 2,3-dihidroxi-p-mentano, 3,3,5-trimetilciclohexanona glicerol cetal, 3-mentil 3,6-di- y -trioxaalcanoatos, 3-mentil metoxiacetato e iciclina, y

(viii) antagonistas de los receptores histamínicos, inhibidores de la serina proteasa, antagonistas TRPV1, antagonistas NK1, agonistas de los receptores cannabinoides y antagonistas TRPV3.

Preferentemente, la mezcla se utiliza en combinación con vitamina E y/o derivados (preferentemente tocoferol, acetato de tocoferilo) como agentes para el cuidado de la piel. Se prefiere además que, en este caso, el (los) compuesto(s) de fórmula 1 esté(n) presente(s) en un intervalo desde 0,001 a 0,1 % en peso, basado en la composición total en la que se utiliza.

A continuación se describirán otras sustancias y, respectivamente, clases de sustancias, por ejemplo sustancias auxiliares y aditivos, que pueden utilizarse en combinación con la mezcla descrita en la presente memoria.

Debido al efecto del adipato de diisopropilo, los compuestos de fórmula 1 descritos en la presente memoria, es decir, como una mezcla tal como se describe en la presente memoria, son particularmente adecuados para ser incorporados en composiciones cosméticas y farmacéuticas. De este modo, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a las composiciones correspondientes. Una composición según la presente invención es preferentemente para administración tópica y preferentemente una composición cosmética o farmacéutica, y comprende o consiste en

a) la mezcla definida en la reivindicación 1,

en la que el (los) compuesto(s) de fórmula 1 se encuentra(n) en el intervalo desde 0,0001 a 2 % en peso, intervalo desde 0,0001 a 1,0 % en peso, preferentemente desde 0,001 a 0,2 % en peso, en particular preferentemente desde 0,001 a 0,1 % en peso. preferentemente desde 0,001 a 0,1 % en peso en relación con la cantidad total de la composición,

y

b) opcionalmente: uno o más portadores cosmética y/o farmacéuticamente aceptables.

Según una realización preferida, los portadores cosmética y/o farmacéuticamente aceptables son portadores distintos del agua, más preferentemente portadores seleccionados del grupo que consiste en glicoles, ésteres alifáticos, en particular ésteres alifáticos que muestran buenas propiedades de solubilización para una, más o todas las sustancias del componente a), preferentemente ésteres de polietilenglicol y éteres de polietilenglicol o mezclas de los mismos, en particular portadores cosmética y/o farmacéuticamente aceptables para potenciar la biodisponibilidad de una, más o todas las sustancias del componente a).

También se prefiere el uso de uno o más portadores seleccionados entre

- uno o más dioles, preferentemente dioles de alcano, que tengan de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en 1,2-propilenglicol, 2-metilpropano-1,3-diol, 1,2-butilenglicol, 1,3-butanodiol, 1,2-pentanodiol, 1,3-pentanodiol, 1,5-pentanodiol, 2,4-pentanodiol, 2-metilpentano-2,4-diol, 1,2-hexanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,2-octanodiol, 1,2-decanodiol

y/o

- portadores cosméticamente aceptables seleccionados de los grupos (i) y/o (ii) y/o (iii) y/o (iv) o mezclas de los mismos, dichos grupos consisten en

(i) ésteres alifáticos que tengan de 6 a 36 átomos de carbono, preferentemente monoésteres, diésteres o triésteres, seleccionados preferentemente del grupo que consiste en ftalato de dietilo, 2,6-naftalato de dietilhexilo miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, oleato de isopropilo, estearato de n-butilo, laurato de n-hexilo, oleato de n-decilo, estearato de isoocitilo, estearato de isononilo, isonononanoato de isononilo, 3,5,5-trimetilhexil 3,5,5-trimetilhexanoato, isononanoato de 2-etilhexilo, 3,5,5-trimetilhexanoato de 2-etilhexilo, 2-etilhexanoato de 2-etilhexilo, palmitato de 2-etilhexilo, laurato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, etilhexanoato de cetearilo, isononanoato de estearilo, isononanoato de palmitilo, isononanoato de cetearilo, 3,5,5-trimetilhexanoato de palmitilo, 3,5,5-trimetilhexanoato de estearilo, 3,5,5-trimetilhexanoato de cetearilo, heptanoato de estearilo, caprilato de estearilo, palmitato de 2-octildodecilo, oleato de oleilo, erucato de oleilo, oleato de erucilo, erucato de erucilo, isoestearato de 2-etilhexilo, isononanoato de isotridecilo, cocoato de 2-etilhexilo, Benzoatos de C12-15-alquilo, palmitato de cetilo, citrato de trietilo, triacetina (citrato de triacetilo), benzoato de bencilo, acetato de bencilo, aceites vegetales (preferentemente aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de almendras, aceite de palma, aceite de coco, aceite de

palmiste) y triglicéridos, en particular estearato de glicerilo, triisononanoato de glicerilo, laurato de glicerilo o triglicéridos con radicales de ácidos grasos C6 a C10 idénticos o diferentes (denominados triglicéridos de cadena media, en particular triglicérido caprílico/cáprico, como tricaprilato de glicerilo, tricaprato de glicerilo), y/o

5 (ii) alquil o alquenilalcoholes ramificados y no ramificados, seleccionados preferentemente del grupo que consiste en decanol, decenol, octanol, octenol, dodecanol, dodecenol, octadienol, decadienol, dodecadienol, alcohol oleílico, alcohol ricinoleílico, alcohol erucílico alcohol estearílico, alcohol isostearílico, alcohol cetílico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol araquidílico, alcohol linoleílico, alcohol linolenílico, hexildecanol, octildodecanol (en particular 2-octil-1-dodecanol) y alcohol cetearílico
10 y alcohol behenílico, y/o

(iii) hidrocarburos y ceras ramificados y no ramificados, aceites de silicona cíclicos o lineales y éteres dialquílicos que tengan de 6 a 24 átomos de carbono, seleccionados preferentemente del grupo que consiste en el aceite de jojoba, el isoeicosano, el éter de dicaprililo, el aceite mineral, la vaselina, el escualano, el escualeno, la ciclometicona, el decametilciclopentasiloxano, el
15 undecametilciclotrisiloxano, el polidimetilsiloxano y el poli(metilfenil siloxano,

(iv) otros disolventes micrúlicos como acetona, metilpropilcetona, dipropilcetona, dimetilsulfóxido, carbonato de glicerina, carbonato de propileno, carbonato de butileno, glicerina formal, solketal, 2-etilhexanol, 2-butiloctanol, 2-hexildecanol o 2-octildecanol

20 Las composiciones que comprenden uno o más portadores cosméticamente aceptables como los descritos anteriormente son fáciles de manejar y estables durante un largo periodo de tiempo.

Las composiciones según la presente invención comprenden preferentemente una cantidad total de 50 % en peso o más, más preferentemente de al menos 70 % en peso, aún más preferentemente de 80 % en peso a 90 % en peso o más, más preferentemente en una cantidad total de al menos 95 % en peso o más y más preferentemente en una cantidad total de 95 a 99 % en peso, de portador(es), preferentemente de uno o más
25 portadores (preferidos) según lo descrito anteriormente, en cada caso basado en el peso total de la composición.

En cualquier caso, se prefiere particularmente que la cantidad total de compuesto(s) de fórmula 1 en la mezcla sea suficiente para mostrar una, más o todas las actividades descritas en la presente memoria cuando la mezcla o una composición que comprende dicha mezcla se aplica a un sujeto o, respectivamente, a la piel de un sujeto,
30 preferentemente al cutis de un sujeto.

El régimen de dosificación será determinado, por ejemplo, por el médico tratante y otros factores clínicos. Como es bien sabido en este campo, las dosificaciones para un sujeto dependen de muchos factores, como el tamaño del paciente, la superficie corporal, la edad, el sexo, el momento y la vía de administración, el estado general de salud y otros fármacos que se administren simultáneamente. Los progresos pueden controlarse mediante
35 evaluaciones periódicas.

Preferentemente, como se ha mencionado anteriormente en relación con los usos según la presente invención, dicha composición comprende adicionalmente una o más sustancias (adicionales) para prevenir, reducir o aliviar la(s) afección(es) cutánea(s) que produce(n) picor y/o uno o más agentes reductores de la irritación cutánea, en particular una o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, agentes de enfriamiento fisiológico y compuestos que alivian el enrojecimiento, preferentemente en el que la(s)
40 sustancia(s) adicional(es) es/son seleccionada(s) del grupo que consiste en:

(i) compuestos antiprurito,

(ii) sustancias antiinflamatorias esteroideas de tipo corticosteroide, en particular hidrocortisona, derivados de la hidrocortisona tales como el 17-butilato de hidrocortisona, dexametasona, fosfato de dexametasona, metilprednisolona o cortisona,
45

(iii) sustancias antiinflamatorias no esteroideas, en particular oxicam tales como piroxicam o tenoxicam, salicilatos tales como aspirina, disalcid, solprin o fendosal, derivados del ácido acético tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina o clindanaco, fenamatos tales como mefenámico, meclofenámico, flufenámico o niflúmico, derivados del ácido propiónico tales como ibuprofeno, naproxeno o benoxaprofeno, pirazoles tales como fenilbutazona, oxifenilbutazona, febrazona o azapropazona,
50

(iv) sustancias antiinflamatorias naturales o de origen natural o sustancias que alivian el enrojecimiento y/o el picor, en particular extractos o fracciones de manzanilla, Aloe vera, especies de Commiphora, especies de Rubia, sauce, sauce-hierba, avena, caléndula, árnica, hierba de San Juan, madreSelva, romero,
55 Passiflora incarnata, hamamelis, jengibre o equinácea, o compuestos activos individuales de las mismas,

(v) alfa-bisabolol, apigenina, apigenina-7-glucósido, gingeroles, shogaols, gingerdiones, dehidrogingerdiones, paradiols, avenantramidas naturales, avenantramidas no naturales, preferentemente dihidroavenantramida D, ácido boswélico, fitosteroles, glicirricina, glabridina y licochalcona A, preferentemente en forma de sustancias puras,

5 (vi) agentes para el cuidado de la piel, preferentemente reguladores de la retención de humedad de la piel o agentes reparadores de la piel, seleccionados preferentemente del grupo que consiste en lactato sódico, urea y derivados, glicerol, propilenglicol, 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol y 1,2-octanodiol, colágeno, elastina o ácido hialurónico, diacil adipatos vaselina, ácido urocánico, lecitina, alantoína, pantenol, fitantriol, licopeno, (pseudo)ceramidas (preferentemente ceramida 2, hidroxipropil bispalmitamida MEA, cetiloxipropil
10 gliceril metoxipropil miristamida, N-(1-hexadecanoil)-4-hidroxi-L-prolina (1-hexadecil) éster, hidroxietil palmitil oxihidroxipropil palmitamida), glicosfingolípidos, colesterol, fitosteroles, quitosano, condroitín sulfato, lanolina, ésteres de lanolina, aminoácidos, vitamina E y derivados (preferentemente tocoferol, acetato de tocoferilo), alfa-hidroxiácidos (preferentemente ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico) y derivados de los mismos, mono-, di- y oligosacáridos, preferentemente glucosa, galactosa, fructosa,
15 manosa, laevulosa y lactosa, polisacáridos, tales como β -glucanos, en particular 1,3-1,4- β -glucano de avena, ácidos alfa-hidroxi-grasos, ácidos triterpénicos, tales como ácido betulico o ácido ursólico, y extractos de algas o compuestos activos individuales de los mismos,

(vii) agentes refrigerantes fisiológicos, seleccionados preferentemente del grupo que consiste en acetal de glicerol de mentona, lactato de mentilo preferentemente lactato de l-mentilo, en particular l-lactato de l-mentilo),), oxamato de etilo de mentilo, amidas de ácido mentil-3-carboxílico sustituidas (por ejemplo, N-etilamida del ácido mentil-3-carboxílico, éster etílico de N^o-(L-mentanocarbonil)glicina, 2-isopropil-N-2,3-trimetilbutanamida, amidas de ácidociclohexanocarboxílico sustituidas, 3-metoxipropano-1,2-diol, carbonato de 2-hidroxietil mentilo, carbonato de 2-hidroxipropil mentilo, éster de mentilo de N-acetilglicina, isopulegol, ésteres del ácido mentil hidroxicarboxílico (por ejemplo, 3-hidroxibutirato de mentilo), succinato de monomentilo, glutarato de monomentilo, 2-mercaptociclododecanona, 2-pirrolidin-5-onacarboxilato de mentilo, 2,3-dihidroxi-p-mentano, 3,3,5-trimetilciclohexanona glicerol cetal, 3-mentil 3,6-di- y -trioxaalcanoatos, 3-mentil metoxiacetato e iciclina, y

(viii) antagonistas de los receptores histamínicos, inhibidores de la serina proteasa, antagonistas TRPV1, antagonistas NK1, agonistas de los receptores cannabinoides y antagonistas TRPV3.

30 Preferentemente, una composición según la presente invención se selecciona del grupo de productos farmacéuticos y/o cosméticos para el tratamiento, la protección, el cuidado y la limpieza de la piel y/o el cabello o como producto de maquillaje, preferentemente como producto sin aclarado, más preferentemente en forma o seleccionada del grupo de productos que consiste en solución alcohólica o acuosa/alcohólica, dispersión, suspensión, emulsión (preferentemente crema, loción o leche de tipo emulsión W/O, O/W o múltiple, emulsión
35 PIT, emulsión espuma, microemulsión, nanoemulsión, emulsión de Pickering), ungüento, pasta, gel (preferentemente hidro-, hidrodispersión-, oleogel), bálsamo, suero, polvo, toallita, Eau de Toilette, Eau de Cologne, perfume, stick, roll-on, (dispensador) pulverizador, aerosol, composición para el cuidado de la piel sin aclarado (preferentemente composición para el cuidado facial), composición repelente de insectos sin aclarado, composición de protección solar, composición aclarante de la piel, composición autobronceadora, preparado
40 para después del sol, composición para el afeitado o para después del afeitado, composición depilatoria, composición para el cuidado del cabello, preferentemente acondicionador, loción capilar, tónico capilar, crema para peinar, pomada, producto para peinar (preferentemente gel o cera), composiciones para ondulación y fijación permanentes, composición alisadora del cabello (composición alisadora, relajante), composición fijadora del cabello, composición rubia, composición colorante del cabello, como por ejemplo, composición colorante temporal de absorción directa, composición colorante semipermanente, composición colorante permanente, composición cosmética decorativa (preferentemente polvos faciales, sombra de ojos, lápiz kajal, barra de labios), composición desodorante y/o antitranspirante.

Se prefiere particularmente que la composición sea una composición cosmética y que el (los) compuesto(s) de fórmula 1 esté(n) presente(s) en la composición en un intervalo desde 0,001 a 0,2 % en peso, en particular
50 preferentemente desde 0,001 a 0,1 % en peso, sobre la base de la composición. Se prefiere adicionalmente que la composición comprenda además vitamina E y/o derivados (preferentemente tocoferol, acetato de tocoferilo) como agentes para el cuidado de la piel, si no están ya presentes en la mezcla según la invención. Dicha composición cosmética, es decir, que comprende preferentemente vitamina E y/o derivados como los descritos y con el (los) compuesto(s) de fórmula 1 en una cantidad como la descrita, puede utilizarse
55 ventajosamente para mejorar de forma no terapéutica la tez de la piel humana, preferentemente para mejorar de forma no terapéutica la tez del cutis humano, y/o como compuesto antienvjecimiento no terapéutico. De este modo pues, la invención también abarca dicha composición cosmética para tal uso.

Se prefiere particularmente que la composición sea una composición farmacéutica y que el(los) compuesto(s) de fórmula 1 estén presentes en la composición en un intervalo desde 0,001 a 0,2 % en peso, particularmente
60 preferido desde 0,001 a 0,1 % en peso, basado en la composición. Se prefiere adicionalmente que la composición comprenda además vitamina E y/o derivados (preferentemente tocoferol, acetato de tocoferilo)

como agentes para el cuidado de la piel, si no están ya presentes en la mezcla según la invención. Dicha composición farmacéutica, es decir, que comprende preferentemente vitamina E y/o derivados como los descritos y con el (los) compuesto(s) de fórmula 1 en una cantidad como la descrita, puede utilizarse ventajosamente para el tratamiento de la prevención de una o más enfermedades o afecciones insalubres de la piel humana, preferentemente del cutis humano. De este modo, la invención también abarca dicha composición cosmética para tal uso.

Es evidente que las composiciones cosméticas de la presente invención también son adecuadas para el uso cosmético, no terapéutico para mejorar no terapéuticamente la tez de la piel humana, preferentemente para mejorar no terapéuticamente la tez del cutis humano, y/o como composición antienviejecimiento no terapéutica.

Del mismo modo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también son adecuadas para su uso en el tratamiento o prevención de una o más enfermedades o afecciones insalubres de la piel humana, preferentemente del cutis humano. Más preferentemente, dicha composición se utiliza

(i) para el engrosamiento de la epidermis, preferentemente mediante su actividad pro-proliferativa, y/o

(ii) para aumentar el número de capas vivas de la piel, y/o

(iii) para mejorar la barrera cutánea, y/o

(iv) para mejorar la organización del estrato córneo, y/o

(v) para disminuir el potencial irritante del tejido cutáneo, y/o

(vi) como agente(s) antioxidante(s), y/o

(vii) para tratar o prevenir una o más enfermedades de la piel en el envejecimiento.

En relación con la presente invención, se prefiere que la composición según la presente invención se utilice de forma que permanezca durante al menos 5 minutos, preferentemente durante al menos 10 minutos, sobre la piel del sujeto (humano) ("producto sin aclarado").

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden emplearse en el campo de la medicina humana contra un gran número de afecciones y enfermedades tópicas (por ejemplo, prurito) de la piel.

Por supuesto, las explicaciones anteriores relativas a los compuestos preferidos que se utilizarán en relación con la presente invención o los efectos/ usos preferidos de los mismos también se aplican a una composición según la presente invención.

En una realización preferida, una composición según la presente invención comprende además uno o más materiales de fragancia. Los materiales de fragancia adecuados se mencionan en S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, Vol. I and II, Montclair, N. J., 1969, autoeditado o H. Surburg y J. Panten, *Common Fragrance and Flavor Materials*, 5th. Ed., Wiley-VCH, Weinheim 2006, en particular los mencionados explícitamente en el documento US 2008/0070825.

Las composiciones según la presente invención comprenden ventajosamente una cantidad total de 0,1 a 5 % en peso, preferentemente de 0,2 a 4 % en peso, más preferentemente de 0,25 a 3 % en peso, incluso más preferentemente de 0,3 a 2,5 % en peso, de uno o más materiales de fragancia (preferidos), en cada caso basándose en el peso total de la composición o producto.

Una composición según la presente invención puede procesarse (adicionalmente) mediante encapsulación con un material de cubierta sólido, que se elige preferentemente entre almidones, almidones degradados o modificados química o físicamente (en particular dextrinas y maltodextrinas), gelatinas, materiales de cera, liposomas, goma arábica, agar-agar, goma ghatti, goma gellan, celulosas modificadas y no modificadas, pullulano, curdlan, carragenanos, ácido algínico, alginatos, pectina, inulina, goma xantana y mezclas de dos o más de las sustancias mencionadas.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas según la invención pueden producirse mediante procedimientos convencionales conocidos per se, de manera que el (los) compuesto(s) de la fórmula general 1 y el adipato de diisopropilo, ambos incorporados a composiciones cosméticas o farmacéuticas (tópicas) que (además de los efectos antes mencionados) también pueden utilizarse para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de la piel o el cabello.

Las composiciones, en particular los productos cosméticos (tópicos), según la presente invención pueden ventajosamente comprender adicionalmente sustancias auxiliares y aditivos adecuados, tales como, por ejemplo: conservantes, en particular los descritos en el documento US 2006/0089413, agentes antimicrobianos, tales

como, por ejemplo. agentes antibacterianos o agentes para tratar la levadura y el moho, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, agentes antiacné y reductores de sebo, en particular los descritos en el documento WO 2008/046791, compuestos contra el envejecimiento de la piel, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, agentes anticasca, en particular los descritos en el documento WO 2008/046795, antiirritantes (agentes antiinflamatorios, agentes que previenen la irritación, agentes que inhiben la irritación), en particular los descritos en los documentos WO 2007/042472 y US 2006/0089413, antioxidantes, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, materiales portadores, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, agentes quelantes, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, agentes desodorizantes y antitranspirantes, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, reguladores de la humedad (agentes que donan humedad, sustancias hidratantes, sustancias que retienen la humedad), en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, osmolitos, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, solutos compatibles, en particular los descritos en los documentos WO 01/76572 y WO 02/15868, proteínas e hidrolizados de proteínas, en particular los descritos en los documentos WO 2005/123101 y WO 2008/46676, agentes aclarantes de la piel, en particular los descritos en el documento WO 2007/110415, agentes bronceadores de la piel, en particular los descritos en el documento WO 2006/045760, agentes refrescantes, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, agentes refrescantes de la piel, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, agentes de calentamiento de la piel, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, Agentes absorbentes de UV, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, filtros UV, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, compuestos de bencilideno-beta-dicarbonilo de acuerdo con el documento WO 2005/107692 y nitrilos de ácido alfa-benzoil-cinámico de acuerdo con el documento WO 2006/015954, repelentes de insectos, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, partes de plantas, extractos de plantas, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, vitaminas, en particular las descritas en el documento WO 2005/123101, emulsionantes, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, gelificantes, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, aceites, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, ceras, en particular las descritas en el documento WO 2005/123101, grasas, en particular las descritas en el documento WO 2005/123101, fosfolípidos, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, ácidos grasos saturados y ácidos grasos mono o poliinsaturados y α -hidroxiácidos y polihidroxiácidos grasos y ésteres de ácidos carboxílicos alcanos ramificados y/o no ramificados saturados y/o no saturados, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, sustancias de superficie activa (surfactantes), en particular las descritas en el documento WO 2005/123101, agentes reparadores de la piel que comprenden colesterol y/o ácidos grasos y/o ceramidas y/o pseudoceramidas, en particular los descritos en el documento WO 2006/053912, colorantes y pigmentos, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, productos químicos aromatizantes y sabores y fragancias, en particular los descritos en S. Arctander, Perfume and Flavor Chemicals, editorial privada, Montclair, N.J., 1969 y Surburg, Panten, Common Fragrance and Flavor Materials, 5th Edition, Wiley-VCH, Weinheim 2006, preferentemente los mencionados explícitamente en el documento US 2008/0070825, alcoholes y polioles, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, disolventes orgánicos, en particular los descritos en el documento WO 2005/123101, siliconas y aceites de silicona y derivados de silicona, en particular los descritos en el documento WO 2008/046676, virucidas, abrasivos, agentes anticelulíticos, astringentes, agentes antisépticos, antiestáticos, aglutinantes, tampones, estimulantes celulares, agentes limpiadores, agentes de cuidado, agentes depilatorios, suavizantes, enzimas, aceites esenciales, en particular los descritos en el documento US 2008/0070825, fibras, agentes formadores de película, fijadores, agentes formadores de espuma, estabilizadores de espuma, sustancias para evitar la formación de espuma, potenciadores de espuma, agentes formadores de gel, activadores del crecimiento del cabello, inhibidores del crecimiento del cabello, agentes para el cuidado del cabello, agentes fijadores del cabello, agentes alisadores del cabello, agentes alisadores del cabello, agentes decolorantes, agentes fortalecedores, agentes antimanchas, agentes ópticamente abrillantadores, agentes impregnantes, agentes repelentes de la suciedad, agentes reductores de la fricción, lubricantes, agentes opacificantes, agentes plastificantes, agentes cubrientes, abrillantadores, agentes de brillo, polímeros, en particular los descritos en el documento WO 2008/046676, polvos, péptidos, mono-, di- y oligosacáridos, agentes reengrasantes, agentes abrasivos, agentes calmantes de la piel, agentes limpiadores de la piel, agentes para el cuidado de la piel, agentes cicatrizantes de la piel, agentes protectores de la piel, agentes suavizantes de la piel, agentes suavizantes de la piel, agentes nutritivos, agentes de calentamiento de la piel, estabilizadores, detergentes, agentes acondicionadores de tejidos, agentes de suspensión, espesantes, extractos de levadura, extractos de algas o microalgas, extractos de animales, licuantes, agentes protectores del color y electrolitos.

Los productos cosméticos o farmacéuticos (en particular los tópicos) según la invención pueden comprender sustancias auxiliares cosméticas y aditivos tales como los que se usan convencionalmente en tales formulaciones, por ejemplo, agentes de protección solar, conservantes, bactericidas, fungicidas, virucidas, compuestos activos refrigerantes, repelentes de insectos (por ejemplo, DEET, IR 3225), extractos de plantas, partes de plantas, compuestos activos antiinflamatorios, sustancias que aceleran la cicatrización de heridas (por ejemplo, quitina o quitosano y derivados de los mismos), sustancias formadoras de película (por ejemplo, polivinilpirrolidonas o quitosano o derivados de los mismos), antioxidantes, vitaminas, ácidos 2-hidroxicarboxílicos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido málico, ácido L-, D- o DL-láctico), colorantes de la piel (por

ejemplo, extractos de nuez o dihidroxiacetona), principios activos para promover el crecimiento del cabello o inhibir el crecimiento del cabello, composiciones para el cuidado de la piel (por ejemplo, colesterol, ceramidas, pseudoceramidas), sustancias suavizantes, hidratantes y/o humectantes, grasas, aceites, ácidos grasos saturados, ácidos grasos mono o poliinsaturados, α -hidroxiácidos, ácidos grasos polihidroxilados o derivados de los mismos, ceras u otros componentes convencionales de una formulación cosmética o dermatológica, tales como alcoholes, polioles, polímeros, estabilizadores de espuma, electrolitos, disolventes orgánicos, derivados de silicona de agentes quelantes (por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético y derivados), compuestos activos anticaspa (por ejemplo, climbingazol, ketoconazol, piroctonoleamina, piritona de zinc), agentes para el cuidado del cabello, perfumes, sustancias para evitar la formación de espuma, colorantes, pigmentos que tienen una acción colorante, agentes espesantes (ventajosamente dióxido de silicio, silicatos de aluminio, tales como, por ejemplo, bentonitas, polisacáridos o derivados de los mismos, por ejemplo, ácido hialurónico, harina de guar, goma xantana, hidroxipropilmetilcelulosa o derivados de alulosa, particularmente ventajosamente poliacrilatos, tales como, por ejemplo, Carbopoles o poliuretanos), sustancias de superficie activa y emulsionantes.

Las sustancias auxiliares y aditivos (excluyendo el agua) generalmente se pueden incluir en productos según la presente invención en cantidades de 1 a 95 % en peso, preferentemente de 5 a 70 % en peso, más preferentemente de 5 a 50 % en peso, en cada caso basado en el peso total del producto. Las cantidades de agentes y aditivos auxiliares cosméticos o dermatológicos y de perfume que se van a utilizar en cada caso pueden ser fácilmente determinadas por el experto en la técnica mediante simples ensayos, dependiendo de la naturaleza del producto concreto.

Según un aspecto de la invención, los productos o, respectivamente, composiciones según la presente invención contienen preferentemente agua en una cantidad de hasta 98 % en peso, preferentemente 10 a 95 % en peso, más preferentemente 25 a 90 % en peso, aún más preferentemente 40 a 90 % en peso, en cada caso basado en el peso total del producto o, respectivamente, composición.

Los productos o, respectivamente, las composiciones según la invención también pueden comprender otros antioxidantes, siendo posible utilizar todos los antioxidantes que sean adecuados o habituales para usos cosméticos y/o dermatológicos. Los antioxidantes se eligen ventajosamente del grupo que consiste en:

aminoácidos (por ejemplo, glicina, histidina, tirosina, triptófano) y derivados de los mismos, imidazoles (por ejemplo, ácido urocánico) y derivados de los mismos, péptidos, tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y derivados de los mismos (por ejemplo, anserina), carotenoides, carotenos (por ejemplo, α -caroteno, β -caroteno, licopeno) y derivados de los mismos, ácido clorogénico y derivados de los mismos, ácido lipónico y derivados de los mismos (por ejemplo, ácido dihidrolipónico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo, tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoilo, oleilo, γ -linoleilo, ésteres de colesterilo y glicerilo de los mismos) y sales de los mismos, tiodipropionato de dilaurilo, tiodipropionato de diestearilo, ácido tiodipropiónico y derivados de los mismos (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales), quelantes (metálicos), por ejemplo, ácidos grasos α -hidroxi, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina, ácidos α -hidroxi (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y derivados de los mismos, ácidos grasos insaturados y derivados de los mismos (por ejemplo, ácido γ -linolénico, ácido linoleico, ácido oleico), ácido fólico y derivados de los mismos, ubiquinona y ubiquinol y derivados de los mismos, vitamina C y derivados (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo de Mg, acetato de ascorbilo, glicósidos de ascorbilo, tales como, por ejemplo, ácido 6-O-acil-2-O- α -D-glucopiranosil-L-ascórbico, ácido 6-O-acil-2-O- β -D-glucopiranosil-L-ascórbico, ácido 2-O- α -D-glucopiranosil-L-ascórbico o ácido 2-O- β -D-glucopiranosil-L-ascórbico), tocoferoles y derivados de los mismos (por ejemplo, acetato de vitamina E), vitamina A y derivados de los mismos (palmitato de vitamina A) así como benzoato de coniferilo de resina de benzoína, ácido rútico y derivados del mismo, α -glucosilrutina, quercetina y derivados de los mismos, ácido de romero, carnosol, ácido carnosol, resveratrol, ácido cafeico y derivados de los mismos, ácido sinápico y derivados de los mismos, ácido ferúlico y derivados de los mismos, furfurilidenoglucitol, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordihidroguaiaco resínico, ácido nordihidroguaiarético, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y derivados del mismo, manosa y derivados de la misma, superóxido dismutasa, zinc y derivados del mismo (por ejemplo, ZnO, ZnSO₄), selenio y derivados del mismo (por ejemplo, seleniometonina), estilbenos y derivados de los mismos (por ejemplo, óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno) y derivados (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de estos compuestos activos mencionados o extractos o fracciones antioxidantes de plantas, tales como por ejemplo, té verde, rooibos, honeybush, uva, romero, salvia, melisa, tomillo, lavanda, oliva, avena, cacao, ginkgo, ginseng, regaliz, madreelva, Sophora, Pueraria, Pinus, Citrus, Phyllanthus emblica o hierba de San Juan.

Los productos o, respectivamente, las composiciones según la presente invención también pueden comprender agentes de calentamiento (calentadores) fisiológico. Tales agentes de calentamiento fisiológicos se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en alcohol vanílico n-butil éter, alcohol vanílico n-propílico éter, alcohol vanílico isopropílico éter, alcohol vanílico isobutílico éter, alcohol vanílico n-amino éter, alcohol vanílico isoamílico éter, alcohol vanílico n-hexílico éter, alcohol vanílico éter metílico, alcohol vanílico éter etílico, gingerol, shogaol, zingerona, capsaicina, dihidrocapsaicina, nordihrocapsaicina, homocapsaicina,

homodihidrocapsaicina, alcohol isopropílico, alcohol isoamílico, alcohol bencílico, eugenol, aceite de canela, aldehído cinámico y mezclas de los mismos.

Los productos o, respectivamente, las composiciones según la invención pueden comprender ventajosamente al menos un filtro UVA y/o al menos un filtro UVB y/o al menos un pigmento inorgánico. En este contexto, las formulaciones pueden presentarse en diversas formas, como las que se emplean convencionalmente, por ejemplo, para las formulaciones de protección solar destinadas a proteger la piel y el cabello contra la radiación ultravioleta. De este modo, pueden formar, por ejemplo, una solución, una emulsión del tipo agua en aceite (W/O) o del tipo aceite en agua (O/W) o una emulsión múltiple, por ejemplo del tipo agua en aceite en agua (W/O/W), un gel, una hidrodispersión, una barra sólida o también un aerosol. En este contexto, la cantidad total de sustancias filtrantes de UV es del 0,01 % en peso al 40 % en peso, preferentemente del 0,1 % al 10 % en peso, en particular del 1,0 % al 5,0 % en peso, sobre la base del peso total del producto o, respectivamente, de la composición.

Los filtros UV ventajosos son, por ejemplo:

ácido p-aminobenzoico, éster etílico del ácido p-aminobenzoico (25 mol) etoxilado, éster 2-etilhexílico del ácido p-dimetilaminobenzoico, éster etílico del ácido p-aminobenzoico (2 mol) N-propoxilado, éster glicerólico del ácido p-aminobenzoico, éster homomentilo del ácido salicílico (homosalato) (NeoHeliopan®HMS), éster 2-etilhexilo del ácido salicílico (NeoHeliopan®OS), salicilato de trietanolamina, salicilato de 4-isopropilbencil, éster mentílico del ácido antranílico (NeoHeliopan®MA), éster etílico del ácido diisopropilcinámico, éster 2-etilhexílico del ácido p-metoxicinámico (NeoHeliopan®AV), éster metílico del ácido diisopropilcinámico, éster isoamílico del ácido p-metoxicinámico (NeoHeliopan®E1000), sal dietanolamina del ácido p-metoxicinámico, éster isopropílico del ácido p-metoxicinámico, 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato (NeoHeliopan®303), 2-ciano-3,3'-difenilacrilato de etilo, ácido 2-fenilbencimidazolsulfónico y sales (NeoHeliopan®Hydro), 3-(4'-trimetilamonio)-bencilideno-bornan-2-ona metil-sulfato, ácido tereftalilideno-dibornanesulfónico y sales (Mexoryl®SX), 4-t-butil-4'-metoxi-dibenzoilmetano (avobenzona) / (NeoHeliopan®357), ácido β-imidazol-4(5)-acrílico (ácido urocánico), 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona (NeoHeliopan®BB), ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico, dihidroxi-4-metoxibenzofenona, 2,4-dihidroxibenzofenona, tetrahidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-n-octoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona, 3-(4'-sulfo)bencilideno-bornan-2-ona y sales, 3-(4'-metilbencilideno)-d,l-alcanfor (NeoHeliopan®MBC), 3-bencilideno-d,l-alcanfor, 4-isopropildibenzoilmetano, 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etilhexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina, sal disódica del ácido fenilen-bis-benzimidazol-tetrasulfónico (NeoHeliopan®AP), sal monosódica del ácido 2,2'-(1,4-fenilen)-bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfónico), polímero de N-[(2 y 4)-[2-(oxoborn-3-ilideno)metil]bencil]-acrilamida, fenol, -(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(2-metil-3(1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsilil)-oxi)-disiloxianil)-propil), (Mexoryl®XL), 4,4'-[(6-[4-(1,1-dimetil)-aminocarbonil]-fenilamino)-1,3,5-triazina-2,4-diil]diimino]-bis-(éster 2-etilhexílico del ácido benzoico) (Uvasorb®HEB), 2,2'-metileno-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol), (Tinosorb®M), 2,4-bis-[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-1,3,5-triazina, bencilideno malonato-polisiloxano (Parsol®SLX), etilhexanoato de glicerilo dimetoxicinamato, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxi-5,5'-disulfo-benzofenona disódica, salicilato de dipropilenglicol, hidroximetoxibenzofenona-sulfonato de sodio, éster tris(2-etilhexílico) del ácido 4,4',4-(1,3,5-triazina-2,4,6-triiltriimino)-tris-benzoico (Uvinul®T150), 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, (Tinosorb®S), sal sódica de 2,4-bis-[[4-(3-sulfonato)-2-hidroxi-propiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, 2,4-bis-[[3-(2-propiloxi)-2-hidroxi-propiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-[4-(2-metoxietil-carbonil)-fenilamino]-1,3,5-triazina, 2,4-bis-[[4-(3-(2-propiloxi)-2-hidroxi-propiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-[4-(2-etilcarboxil)-fenilamino]-1,3,5-triazina, 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(1-metil-pirrol-2-il)-1,3,5-triazina, 2,4-bis-[[4-tris-(trimetilsiloxi-sililpropiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, 2,4-bis-[[4-(2'-metilpropeniloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, 2,4-bis-[[4-(1',1',1',3',5',5',5'-heptametilsiloxi-2'-metil-propiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, éster hexílico del ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)-benzoico (Uvinul® A Plus) y compuestos de indanilideno según el documento DE 100 55 940 (= WO 02/38537).

En este contexto, los absorbentes de UV que son particularmente adecuados para la combinación son el ácido p-aminobenzoico, 3-(4'-trimetilamonio)-bencilideno-bornan-2-ona metil-sulfato, éster homomentilo de ácido salicílico (Neo Heliopan®HMS), 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (NeoHeliopan®BB), ácido 2-fenilbencimidazolesulfónico (NeoHeliopan®Hydro), ácido tereftalilideno-dibornanesulfónico y sales (Mexoryl®SX), 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (Neo Heliopan®357), 3-(4'-sulfo)bencilideno-bornan-2-ona y sales, 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato (NeoHeliopan®303), polímero de N-[(2 y 4)-[2-(oxoborn-3-ilideno)metil]bencil]-acrilamida, éster 2-etilhexílico del ácido p-metoxicinámico (Neo Heliopan®AV), éster etílico del ácido p-aminobenzoico (25 mol) etoxilado, éster isoamílico del ácido p-metoxicinámico (Neo Heliopan®E1000), 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etilhexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina (Uvinul®T150), fenol, 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(2-metil-3(1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsilil)-oxi)-disiloxianil)-propil), (Mexoryl®XL), 4,4'-[(6-[4-(1,1-dimetil)-aminocarbonil]-fenilamino)-1,3,5-triazina-2,4-diil]-diimino]-bis-(éster 2-etilhexílico del ácido benzoico), (Uvasorb®HEB), 3-(4'-metilbencilideno)-d,l-camphor (Neo Heliopan®MBC), 3-bencilidenecamphor, éster 2-etilhexílico del ácido salicílico (Neo Heliopan®OS), éster 2-etilhexílico del ácido 4-dimetilaminobenzoico (Padimate O), ácido hidroxi-4-metoxi-benzofenona-5-sulfónico y sal Na, 2,2'-metilen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol), (Tinosorb®M), sal disódica del ácido fenilen-bis-

benzimidazil-tetrasulfónico (Neo Heliopan®AP), 2,4-bis-[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, (Tinosorb®S), bencilideno malonato-polisiloxano (Parsol®SLX), antranilato de mentilo (Neo Heliopan®MA), éster hexílico del ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)-benzoico (Uvinul® A Plus) y compuestos de indanilideno según el documento DE 100 55 940 (= WO 02/38537).

- 5 Los pigmentos protectores solares inorgánicos ventajosos son óxidos metálicos y sales metálicas finamente dispersos, por ejemplo dióxidos de titanio, óxido de zinc (ZnO), óxidos de hierro (por ejemplo, Fe₂O₃), óxido de aluminio (Al₂O₃), óxidos de cerio (por ejemplo, Ce₂O₃), óxidos de manganeso (por ejemplo MnO), óxido de circonio (ZrO₂), óxido de silicio (SiO₂), óxidos mixtos de los metales correspondientes y mezclas de dichos óxidos, sulfato de bario y estearato de zinc. Son particularmente preferibles los pigmentos a base de TiO₂ u
- 10 óxido de zinc. En realizaciones preferidas, las partículas tienen un diámetro promedio inferior a 100 nm, preferentemente entre 5 y 50 nm y en particular preferentemente entre 15 y 30 nm. Pueden tener forma esférica, pero también pueden emplearse partículas que tengan forma elipsoidal o una forma que se desvíe de la esférica. Los pigmentos también pueden estar en una forma tratada en la superficie, es decir, hidrofílica o hidrofobizada. Ejemplos típicos son los dióxidos de titanio recubiertos, tales como por ejemplo el dióxido de titanio T 805 (Degussa) o Eusolex® T2000 (Merck), o el óxido de zinc recubierto, tales como por ejemplo el
- 15 óxido de zinc NDM. En este contexto, los posibles agentes de recubrimiento hidrofóbicos son, sobre todo, las siliconas, y en este caso específicamente los trialcoxisilanos o la simeticona. Los denominados micro o nanopigmentos se emplean preferentemente en composiciones de protección solar. Se emplean preferentemente micro o nanopigmentos de zinc.
- 20 La cantidad total de pigmentos inorgánicos, en particular micropigmentos inorgánicos hidrofóbicos, en los productos acabados o, respectivamente, composiciones está ventajosamente en el intervalo desde 0,1 a 30 % en peso, preferentemente 0,1 a 10,0 % en peso, en particular 0,5 a 6,0 % en peso, basado en el peso total del producto o, respectivamente, composición.
- 25 Los productos o, respectivamente, las composiciones también pueden comprender (además) compuestos activos y combinaciones de compuestos activos contra el envejecimiento de la piel y las arrugas. Según la invención, pueden utilizarse aquí todos los compuestos activos contra el envejecimiento de la piel y las arrugas que sean adecuados o habituales para usos cosméticos y/o dermatológicos. A este respecto, los compuestos activos ventajosos contra el envejecimiento de la piel y las arrugas son la proteína de soja o los hidrolizados de proteína, las isoflavonas de soja, la proteína de arroz hidrolizada, la proteína de avellana hidrolizada, los
- 30 oligopéptidos del extracto hidrolizado de Hibiscus esculentus, la proteína de trigo, los β-glucanos, por ejemplo de avena, y derivados de los mismos, glicoproteínas, ácido ursólico y sus sales, betulina, ácido betulico y sus sales, retinol, palmitato de retinol, galato de propilo, precocenos, 6-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetil-1(2H)-benzopirano, 3,4-dihidro-6-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetil-1(2H)-benzopirano, creatina u otros compuestos activos sintéticos o naturales contra el envejecimiento de la piel y las arrugas, pudiendo utilizarse estos últimos también
- 35 en forma de extracto de plantas tales como, por ejemplo, té verde, Rubus fruticosus, Sanguisorba officinalis, Centella asiatica, Ribes nigrum, Passiflora incarnata, Filipendula ulmaria, Phyllanthus emblica, especies de Potentilla, okra, algas, onagra, granada, manto de dama, romero, salvia, especies de Aloe, Echinacea, abedul, manzana o soja.
- 40 Las sustancias que se prefieren especialmente para su uso como compuestos activos adicionales contra el envejecimiento de la piel son los β-glucanos, y se prefiere especialmente el β-glucano 1,3-1,4-ligado de avena, extracto de Rubus fruticosus o proteína de trigo.
- 45 Los productos o, respectivamente, las composiciones según la invención también pueden comprender compuestos activos que estimulan el sombreado o el bronceado de la piel y el cabello de forma química o natural. De este modo se consigue una acción más rápida basada en efectos sinérgicos. Las sustancias particularmente preferidas en este contexto son sustratos o análogos de sustrato de tirosinasa, tales como L-tirosina, L-DOPA o L-dihidroxifenilalanina, estimuladores de la actividad o expresión de tirosinasa, tales como teofilina, cafeína, péptidos de propiomelanocortina, tales como ACTH, alfa-MSH, análogos peptídicos de los mismos y otras sustancias que se unen al receptor de melanocortina, péptidos, tales como Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly, Lys-Ile-Gly-Arg-Lys o Leu-Ile-Gly-Lys, purinas, pirimidinas, ácido fólico, sales de cobre, tales como
- 50 gluconato de cobre, cloruro o pirrolidonato, flavonoides, glucósidos de flavanona, tales como naringina y hesperidina, derivados de la melanina, tales como Melasyn-100 y MelanZe, diacilglicerol, dioles alifáticos o cíclicos, psoraleno, prostaglandinas y análogos de los mismos, activadores de la adenilato ciclasa y compuestos que activan la transferencia de melanosomas a los queratinocitos, tales como serina proteasas o extractos de plantas y partes de plantas de las especies Chrysanthemum o Sanguisorba, extractos de nuez,
- 55 extractos de urucum, extractos de ruibarbo, eritrolusa y dihidroxiacetona.
- Los productos o, respectivamente, las composiciones según la invención también pueden emplearse en combinación con compuestos activos aclaradores de la piel. Según la invención, pueden utilizarse aquí todos los compuestos activos aclaradores de la piel que sean adecuados o habituales para usos cosméticos y/o dermatológicos. Los principios activos aclarantes de la piel ventajosos a este respecto son el ácido kójico (5-hidroxi-2-hidroximetil-4-piranona), los derivados del ácido kójico, tales como por ejemplo el dipalmitato de ácido kójico, la arbutina, el ácido ascórbico, los derivados del ácido ascórbico, la hidroquinona, los derivados de la
- 60

hidroquinona, el resorcinol, las moléculas que contienen azufre, tales como por ejemplo la cisteína, los alfa-hidroxiácidos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico) y derivados de los mismos, N-acetil-tirosina y derivados, undecenoilfenilalanina, ácido glucónico, 4-alkilresorcinol, 4-(1-feniletil)-1,3-benzenodiol, derivados de cromona, como aloesina, flavonoides, derivados de timol, ácido 1-aminoetilfosfónico, derivados de tiourea, ácido elágico, nicotinamida, sales de zinc, tales como por ejemplo cloruro o gluconato de zinc, tujaplicina y derivados, triterpenos, tales como el ácido masílico, esteroides, tales como ergosterol, benzofuranonas, tales como la senkyunolida, el vinil- y el etilguayacol, inhibidores de la síntesis de óxido de nitrógeno, tales como por ejemplo la L-nitroarginina y derivados de los mismos, 2,7-dinitroindazol o tiocitulina, quelantes de metales (por ejemplo α -hidroxi-ácidos grasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina, ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y derivados de los mismos), retinoides, leche de soja, inhibidores de la serina proteasa o ácido lipónico u otros compuestos activos sintéticos o naturales para el aclaramiento de la piel y el cabello, estos últimos también en forma de extracto de plantas, tales como, por ejemplo, extracto de gayuba, extracto de arroz, extracto de raíz de regaliz o componentes concentrados de los mismos, tales como glabridina o licochalcona A, extracto de Artocarpus, extracto de especies de Rumex y Ramulus, extractos de especies de pino (Pinus) y extractos de especies de Vitis o derivados estilbénicos concentrados de los mismos, y extracto de Saxifraga, morera, Scutellaria o/y uva.

A este respecto, los principios activos ventajosos para el bronceado del cabello son sustratos o análogos de sustrato de tirosinasa, tales como L-tirosina, N-acetil-tirosina, L-DOPA o L-dihidroxifenilalanina, alcaloides de xantina, tales como cafeína, teobromina y teofilina y derivados de los mismos, péptidos proopiomelanocortina, tales como ACTH, alfa-MSH, análogos peptídicos de los mismos y otras sustancias que se unen al receptor de melanocortina, péptidos tales como Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly, Lys-Ile- Gly-Arg-Lys o Leu-Ile-Gly-Lys, purinas, pirimidinas, ácido fólico, sales de cobre como gluconato, cloruro o pirrolidonato de cobre, 1,3,4-oxadiazol-2-tioles tales como el 5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-tiol, curcumina, diglicinato de zinc (Zn(Gly)₂), complejos de bicarbonato de manganeso(II) ("pseudocatalasas") como se describe, por ejemplo, en el documento EP 0 584 178 derivados de ciclohexeno tetrasustituidos descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005/032501, isoprenoides descritos en los documentos WO 2005/102252 y WO 2006/010661, derivados de la melanina como Melasyn-100 y MelanZe, diacilglicerol, dioles alifáticos o cíclicos, psoralenos, prostaglandinas y análogos de las mismas, activadores de la adenilato ciclase y compuestos que activan la transferencia de melanosomas a los queratinocitos tales como serina proteasas o agonistas del receptor PAR-2, extractos de plantas y partes de plantas de las especies crisantemo, san-guisorba, extractos de nuez, extractos de urucum, extractos de ruibarbo, trehalosa, eritrolulosa y dihidroxiacetona. También pueden utilizarse los flavonoides que producen el tinte o bronceado del cabello y la piel (por ejemplo, quercetina, ramnetina, kaempferol, fisetina, genisteína, daidzeína, crisina y apigenina, epicatequina, diosmina y diosmetina, morina, quercitrina, naringenina, hesperidina, cloridzina y fletina).

Los productos o, respectivamente, las composiciones según la invención pueden ventajosamente comprender también reguladores de retención de humedad. Las siguientes sustancias, por ejemplo se utilizan como reguladores de la retención de humedad ("humectantes"): lactato sódico, urea y derivados, alcoholes, glicerol, dioles, tales como propilenglicol, 1,2-pentanediol, 1,2-hexanediol y 1,2-octanediol, colágeno, elastina o ácido hialurónico, diacil adipatos, vaselina, ácido urocánico, lecitina, pantenol, fitantriol, licopeno, (pseudo)ceramidas, glicoesfingolípidos, colesterol, fitosteroides, quitosano, sulfato de condroitina, lanolina, ésteres de lanolina, aminoácidos, alfa-hidroxiácidos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, y derivados de los mismos, mono-, di- y oligosacáridos, tales como, por ejemplo, glucosa, galactosa, fructosa, manosa, laevulosa y lactosa, polisacáridos, tales como β -glucanos, en particular 1,3-1,4- β -glucano de avena, ácidos grasos alfa-hidroxi, ácidos triterpénicos, tales como ácido betulico o ácido ursólico, y extractos de algas.

Los productos o, respectivamente, las composiciones según la invención también pueden emplearse junto con osmolitos. Los osmolitos que pueden mencionarse a título de ejemplo son: sustancias del grupo que consiste en alcoholes de azúcar (mio-inositol, manitol, sorbitol), aminas cuaternarias, tales como taurina, colina, betaina, betaina-glicina y ectoína, fosfato de diglicerol, fosforilcolina, glicerofosforilcolinas, aminoácidos, tales como glutamina, glicina, alanina, glutamato, aspartato o prolina, fosfatidilcolina, fosfatidilinositol y fosfatos inorgánicos, así como polímeros de los compuestos mencionados, tales como proteínas, péptidos, poliaminoácidos y polioles. Todos los osmolitos tienen al mismo tiempo una acción hidratante de la piel.

Los productos o, respectivamente, las composiciones según la invención pueden ventajosamente comprender también vitaminas y precursores vitamínicos, siendo posible que se utilicen todas las vitaminas y precursores vitamínicos que sean adecuados o habituales para usos cosméticos y/o dermatológicos.

Los productos o, respectivamente, las composiciones según la invención también pueden comprender preferentemente compuestos activos inhibidores de la transpiración (antitranspirantes) y absorbentes de olores. Los compuestos activos inhibidores de la transpiración que se emplean son, sobre todo, sales de aluminio, tales como cloruro de aluminio, clorhidrato de aluminio, nitrato, sulfato, acetato, etc. Además, sin embargo, el uso de compuestos de zinc, magnesio y circonio también puede ser ventajoso. Para su uso en antitranspirantes cosméticos y dermatológicos, las sales de aluminio y, - en menor medida - las combinaciones de sales de aluminio y circonio han demostrado ser adecuadas. Además, cabe mencionar los hidroxiclорuros de aluminio, que están parcialmente neutralizados y, por lo tanto, son mejor tolerados por la piel, pero no son tan activos.

Además de las sales de aluminio, también son posibles otras sustancias, tales como, por ejemplo, a) sustancias que precipitan las proteínas, tales como, entre otras, el formaldehído, el glutaraldehído, los taninos naturales y sintéticos y el ácido tricloroacético, que provocan el bloqueo de las glándulas sudoríparas en la superficie, b) anestésicos locales (entre otros, soluciones diluidas de, por ejemplo lidocaína, prilocaína o mezclas de dichas sustancias), que eliminan el suministro simpático de las glándulas sudoríparas mediante el bloqueo de las vías nerviosas periféricas, c) zeolitas del tipo X, A o Y, que, además de reducir la secreción de sudor, también funcionan como adsorbentes de los malos olores, d) toxina botulínica (toxina de la bacteria *Chlostridium botulinum*), que también se emplea en casos de hiperhidrosis, un aumento patológico de la secreción de sudor, y cuya acción se basa en el bloqueo irreversible de la liberación de la sustancia transmisora acetilcolina, que es importante para la secreción de sudor.

Los absorbentes de olores son, por ejemplo, los silicatos laminares descritos en el documento DE 40 09 347, y de éstos en particular la montmorillonita, la caolinita, la nontronita, la saponita, la hectorita, la bentonita y la esmectita, y además, por ejemplo, las sales de zinc del ácido ricinoleico. Entre ellas se encuentran también los desodorantes, sustancias desodorantes bactericidas o bacteriostáticas, tales como por ejemplo hexaclorofeno, 2,4,4'-tricloro-2' hidroxidifenil éter (Irgasan), 1,6-di-(4-clorofenilbiguanido)-hexano (clorhexidina) y 3,4,4'-triclorocarbanilida, así como los agentes activos descritos en los documentos DE 37 40 186, DE 39 38 140, DE 42 04 321, DE 42 29 707, DE 42 29 737, DE 42 37 081, DE 43 09 372 y DE 43 24 219, y sustancias catiónicas, tales como, por ejemplo, sales de amonio cuaternario, y absorbentes de olores, tales como por ejemplo, ®Grillocin (combinación de ricinoleato de zinc y diversos aditivos) o citrato de trietilo, opcionalmente en combinación con resinas de intercambio iónico.

En diversos casos también puede ser ventajoso utilizar sustancias que se emplean principalmente para inhibir el crecimiento de microorganismos indeseables. A este respecto, junto a los conservantes convencionales, otros compuestos activos que merece la pena mencionar, junto al gran grupo de los antibióticos convencionales, son, en particular, los productos relevantes para la cosmética como el triclosán, el climbazol, la piritona de zinc, el ictiol, el Octopirox (1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2(1H)-piridona, 2-aminoetanol), el quitosano, el farnesol, el octoxiglicerol, el monolaurato de glicerol, los alcoholes arilalquílicos, tales como, por ejemplo, alcohol feniletílico, 3-fenil-1-propanol, veticol o alcohol de muguet, ésteres de poliglicerol, tales como por ejemplo, 3-caprilatos de poliglicerilo, y dioles alifáticos, tales como, por ejemplo, 1,2-decanodiol, o combinaciones de las sustancias mencionadas, que se emplean, entre otras cosas, contra el olor de las axilas, el olor de los pies o la formación de caspa.

Los productos o, respectivamente, las composiciones según la invención pueden en numerosos casos comprender también ventajosamente conservantes. Los conservantes preferidos son el ácido benzoico y sus ésteres y sales, el ácido 4-hidroxibenzoico y sus ésteres (INCI: Parabenos, preferentemente metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno y/o isobutilparabeno) y sus sales, ácido propiónico y sus ésteres y sales, ácido salicílico y sus ésteres y sales, ácido 2,4-hexadienoico (ácido sórbico) y sus ésteres y sales, formaldehído y paraformaldehído, éter de 2-hidroxibifenilo y sus sales, óxido N de 2-zinc-sulfidopiridina, sulfitos y bisulfitos inorgánicos, yodato sódico, clorobutanolum, ácido 4-etilmercurio-(II)5-amino-1,3-bis(2-hidroxibenzoico), sus sales y ésteres, ácido deshidracético, ácido fórmico, 1,6-bis(4-amidino-2-bromofenoxi)-n-hexano y sus sales, la sal sódica del ácido etilmercurio-(II)-tiosalicílico, fenilmercurio y sus sales, ácido 10-undecilénico y sus sales, 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metilhexahidropirimidina, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, 2-bromo-2-nitro-1,3-propanediol, alcohol 2,4-diclorobencílico, N-(4-clorofenil)-N'-(3,4-diclorofenil)-urea, 4-cloro-m-cresol, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter, 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 1,1,1'-metilen-bis(3-(1-hidroximetil-2,4-dioximidazolidin-5-il)urea), clorhidrato de poli-(hexametilendiguanida), 2-fenoxietanol, hexametilentetramina, cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azonia-adamantano, 1-(4-clorofenoxi)-1-(1H-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-2-butanona, 1,3-bis-(hidroxi-metil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinediona, alcohol bencílico, Octopirox, 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, 2,2'-metileno-bis(6-bromo-4-clorofenol), bromoclorofeno, mezcla de 5-cloro-2-metil-3(2H)-isotiazolinona y 2-metil-3(2H)-isotiazolinona con cloruro de magnesio y nitrato de magnesio, 2-bencil-4-clorofenol, 2-cloroacetamida, clorhexidina, acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina, 1-fenoxi-propan-2-ol, Bromuro y cloruro de N-alquil(C₁₂-C₂₂)trimetil-amonio, 4,4-dimetil-1,3-oxazolidina, N-hidroximetil-N-(1,3-di(hidroximetil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N'-hidroxi-metilurea, 1,6-bis(4-amidino-fenoxi)-n-hexano y sus sales, glutaraldehído, 5-etil-1-aza-3,7-dioxabicyclo(3.3.0)octano, 3-(4-clorofenoxi)-1,2-propanodiol, hiaminas, cloruro de alquil-(C₈-C₁₈)-dimetil-bencil-amonio, bromuro de alquil-(C₈-C₁₈)-dimetil-bencil-amonio, alquil-(C₈-C₁₈)-dimetilbencil-amonio sacarinato, bencil hemiformal, 3-yodo-2-propinil butilcarbamato, hidroximetil-aminoacetato sódico o hidroximetil-aminoacetato sódico.

Los productos o, respectivamente, las composiciones según la invención también pueden estar en forma de emulsiones.

La fase oleosa puede elegirse ventajosamente del siguiente grupo de sustancias:

- aceites minerales, ceras minerales

- aceites grasos, grasas, ceras y otras sustancias grasas naturales y sintéticas, preferentemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes de bajo número C, por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerol, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos alcanóicos de bajo número C o con ácidos grasos;
 - benzoatos de alquilo;
- 5 – aceites de silicona, tales como dimetilpolisiloxanos, dietilpolisiloxanos, difenilpolisiloxanos y formas mixtas de los mismos.

Los compuestos que pueden emplearse ventajosamente son (a) ésteres de ácidos carboxílicos alcanos saturados y/o insaturados ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena desde 3 a 30 átomos de C y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena desde 3 a 30 átomos de C, (b) ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena desde 3 a 30 átomos de C. Los aceites éster preferidos son el miristato de isopropilo, el palmitato de isopropilo, el estearato de isopropilo, el oleato de isopropilo, el estearato de n-butilo, el laurato de n-hexilo, el oleato de n-decilo, el estearato de isooctilo, el estearato de isononilo, isononanoato de isononilo, 3,5,5-trimetilhexanoato de 3,5,5-trimetilhexilo, isononanoato de 2-etilhexilo, 3,5,5-trimetilhexanoato de 2-etilhexilo, 2-etilhexanoato de 2-etilhexilo, palmitato de 2-etilhexilo, laurato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, palmitato de 2-octildodecilo, isononanoato de estearilo, isononanoato de palmitilo, isononanoato de cetearilo, nonanoato de estearilo, nonanoato de palmitilo, nonanoato de cetearilo, 3,5,5-trimetilhexanoato de palmitilo, 3,5,5-trimetilhexanoato de estearilo, 3,5,5-trimetilhexanoato de cetearilo, oleato de oleilo, erucato de oleilo, oleato de erucilo, erucato de erucilo y mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de tales ésteres, como por ejemplo el aceite de jojoba.

Además, la fase oleosa puede elegirse ventajosamente del grupo que consiste en hidrocarburos ramificados y no ramificados y ceras, aceites de silicona y éteres dialquílicos, el grupo que consiste en alcoholes saturados o insaturados, ramificados o no ramificados, y los triglicéridos de ácidos grasos, es decir, los ésteres de triglicerol de ácidos alcano-carboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados que tienen una longitud de cadena desde 8 a 24, en particular de 12 a 18 átomos de C. Los triglicéridos de ácidos grasos pueden elegirse ventajosamente del grupo que consiste en aceites sintéticos, semisintéticos y naturales, por ejemplo, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de almendras, aceite de palma, aceite de coco, aceite de palmiste y otros similares. También puede emplearse ventajosamente cualquier mezcla deseada de dichos componentes de aceite y cera. En algunos casos, también es ventajoso emplear ceras, por ejemplo palmitato de cetilo, como único componente lipídico de la fase oleosa, y la fase oleosa se elige ventajosamente del grupo que consiste en isoestearato de 2-etilhexilo, octildodecanol, isononanoato de isotridecilo, isoeicosano, cocoato de 2-etilhexilo, benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, triglicérido de ácido caprílico/cáprico y éter de dicaprililo. Son especialmente ventajosas las mezclas de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅ e isoestearato de 2-etilhexilo, las mezclas de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅ e isononanoato de isotridecilo y las mezclas de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅ e isoestearato de 2-etilhexilo e isononanoato de isotridecilo. También pueden utilizarse ventajosamente los hidrocarburos aceite de parafina, escualano y escualeno. La fase oleosa puede además tener un contenido de aceites de silicona cíclicos o lineales o consistir enteramente en tales aceites, siendo ventajoso utilizar un contenido adicional de otros componentes de la fase oleosa además del aceite de silicona o aceites de silicona. La ciclometicona (por ejemplo, el decametilciclopentasiloxano) puede emplearse ventajosamente como aceite de silicona.

Sin embargo, también pueden utilizarse ventajosamente otros aceites de silicona, por ejemplo el undecametilciclotrisiloxano, el polidimetilsiloxano y el poli(metilfenilsiloxano). Además, son especialmente ventajosas las mezclas de ciclometicona e isononanoato de isotridecilo y de ciclometicona e isoestearato de 2-etilhexilo.

45 Las formulaciones en forma de emulsión que comprenden una formulación según la invención comprenden ventajosamente uno o más emulsionantes. Los emulsionantes O/W pueden elegirse ventajosamente, por ejemplo, del grupo que consiste en otros productos polietoxilados pero también polipropoxilados u otros productos polietoxilados y polipropoxilados no mencionados como productos polietoxilados preferidos utilizados como componentes de las composiciones según la presente invención.

50 Los emulsionantes O/W polietoxilados o polipropoxilados o polietoxilados y polipropoxilados empleados se eligen de manera particularmente ventajosa del grupo que consiste en sustancias que tienen valores HLB de 11 - 18, muy particularmente ventajosamente que tienen valores HLB de 14,5 - 15,5, si los emulsionantes O/W contienen radicales saturados R y R'. Si los emulsionantes O/W contienen radicales insaturados R y/o R', o están presentes derivados isoalquílicos, el valor HLB preferido de tales emulsionantes también puede ser inferior o superior. Resulta ventajoso elegir los alcoholes grasos etoxilados del grupo que consiste en los alcoholes estearílicos etoxilados, los alcoholes cetílicos y los alcoholes estearílicos cetílicos (alcoholes cetearílicos).

Entre los emulsionantes de agua/aceite que pueden emplearse se encuentran: alcoholes grasos que tienen de 8 a 30 átomos de carbono, ésteres monoglicéricos de ácidos alkanocarboxílicos saturados y/o insaturados,

ramificados y/o no ramificados que tienen una longitud de cadena desde 8 a 24, en particular de 12 a 18 átomos de C, ésteres diglicéricos de ácidos alkanocarboxílicos saturados y/o insaturados, de ácidos alcano-carboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de cadena desde 8 a 24 átomos de C, en particular de 12 a 18 átomos de C, éteres monoglicéricos de alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de cadena desde 8 a 24 átomos de C, en particular de 12 a 18 átomos de C, éteres de diglicerol de alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena desde 8 a 24 átomos de C, en particular de 12 a 18 átomos de C, ésteres de propilenglicol de alcoholes saturados y/o insaturados ácidos alcano-carboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de cadena desde 8 a 24 átomos de C, en particular de 12 a 18 átomos de C, y ésteres de sorbitán de ácidos alcano-carboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de cadena desde 8 a 24 átomos de C, en particular de 12 a 18 átomos de C.

Los productos o, respectivamente, las composiciones según la invención para el tratamiento cosmético (tópico) profiláctico (preventivo) de la piel pueden comprender regularmente un alto contenido de sustancias de cuidado. Según una realización preferida, las composiciones comprenden una o más grasas y aceites animales y/o vegetales con propiedades de cuidado, tales como aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja refinado, aceite de palma, aceite de sésamo, aceite de colza, aceite de almendras, aceite de borraja, aceite de onagra, aceite de coco, manteca de karité, aceite de jojoba, aceite de avena, aceite de esperma, sebo de vacuno, aceite de pata de buey y manteca de cerdo, y opcionalmente otros componentes de cuidado, como, por ejemplo, alcoholes grasos con 8-30 átomos de C. Los alcoholes grasos pueden ser saturados o insaturados y lineales o ramificados. Los alcoholes que pueden emplearse son, por ejemplo, decanol, decenol, octanol, octenol, dodecanol, dodecenol, octadienol, decadienol, dodecadienol, alcohol oleílico, alcohol ricinoleílico, alcohol erucílico, alcohol estearílico, alcohol isostearílico, alcohol cetílico, alcohol laurílico, el alcohol miristílico, el alcohol araquidílico, el alcohol caprílico, el alcohol caprílico, el alcohol linoleílico, el alcohol linoléico y el alcohol behenílico, así como los alcoholes de Guerbet de los mismos, pudiéndose ampliar la lista prácticamente a voluntad con otros alcoholes de estructura química afín. Los alcoholes grasos proceden preferentemente de ácidos grasos naturales, preparándose convencionalmente a partir de los correspondientes ésteres de los ácidos grasos por reducción. También pueden emplearse fracciones de alcoholes grasos que se forman por reducción a partir de grasas y aceites grasos naturales tales como, por ejemplo, sebo de vacuno, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de algodón, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de palmiste, aceite de linaza, aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de colza, aceite de sésamo, manteca de cacao y grasa de coco.

Las realizaciones preferidas y otros aspectos de la presente invención se desprenden de las reivindicaciones adjuntas y de los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar la invención. Salvo indicación contraria, todos los datos, en particular los porcentajes, se refieren al peso.

35 Ejemplos

Ejemplo 1: Resultados de las pruebas

Ejemplo 1.1: Ensayo de citotoxicidad:

Se utilizó el kit TOX8 (Sigma Aldrich) para determinar la citotoxicidad del ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico (MDI 101) en fibroblastos de ratón albino suizo 3T3. Los 3T3 se cultivaron en medio DMEM (Capricom) con un 10 % de FBS, un 1 % de penicilina/estreptomycin y 100 nM de selenito sódico a 37 °C y un 5 % de CO₂. Para el experimento de citotoxicidad, se sembraron 3T3 en placas de microtitulación de 96 pocillos. Tras 24 horas de incubación y una confluencia del 30 al 40 %, las células fueron tratadas con MDI 101 en cuatro concentraciones diferentes durante 48 h. La sustancia de prueba se diluyó previamente en DMSO y las diluciones posteriores se realizaron en un medio igual con un 5 % de FBS. Tras 48 h se realizó una estimación microscópica y se incubaron las células con TOX8-Kit durante dos horas a 37 °C y 5 % de CO₂. La absorbancia del colorante convertido se midió por espectrofotometría a una longitud de onda de 600 nm. La biorreducción del colorante reduce la cantidad de su forma oxidada (azul) y aumenta concomitantemente el intermedio fluorescente (rojo), con lo que el mecanismo y la aplicabilidad de la prueba son independientes del tipo celular. La viabilidad celular se analizó en relación con el control con disolvente. Se calcularon las concentraciones inhibitorias para el 50 % de viabilidad (IC₅₀) y el 80 % (IC₂₀).

Se determinó la concentración específica de MDI 101 en el medio de cultivo celular, que es letal para el 20 % (IC₂₀) y para el 50 % (IC₅₀) de las células vivas:

Sustancia	IC ₂₀ [mM]	IC ₅₀ [mM]
MDI 101	0,171	0,263

Ejemplo 1.2: Determinación de la capacidad antioxidante:

Para la determinación de la capacidad antioxidante, se realizó el ensayo ABTS+. El principio de ensayo se basa en la reducción y decoloración del radical catiónico de color verde 2,2'-ácido azinobis(3-etilbenzotiazolina 6-sulfónico) (ABTS+) por antioxidantes. La decoloración puede medirse espectrofotométricamente a 734 nm.

La determinación de la capacidad antioxidante se realiza en microplacas de 96 pocillos de Nunc (Wiesbaden, Alemania) y con el lector de microplacas "Spark" de Tecan (Crailsheim, Alemania).

Las muestras se incubaron durante 10 min a 30°C con el catión radical 2,2'-Azinobis-(3-etilbenzotiazolina- 6-sulfonato (ABTS+)) (Sigma, St. Louis, USA) preparado por reacción de ABTS+ con persulfato de potasio. Como control positivo siempre se prueba Trolox. El grado de decoloración se determinó espectrofotométricamente a 734 nm por triple determinación cada uno. Los resultados son valores medios de 2 experimentos independientes con determinaciones cuádruples cada uno.

La capacidad antioxidante se expresa en valores IC₅₀ (concentración que depura el 50 % del radical catiónico en relación con la solución ABTS+ no tratada), que pueden determinarse mediante un cálculo de tendencia.

Sustancia	Concentración [μM]	Inhibición media [%]	Desviación media [%]
MDI 101	500	96,4	0,83
	250	83,3	4,06
	50	27,3	1,82
	25	17,7	0,04
	2	8,8	1,08

Ejemplo 1.3: Determinación del estrés oxidativo:

Para la cuantificación de radicales intracelulares, se realizó el ensayo de diclorofluoresceína (DCF). El diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (H2DCFDA) (también conocido como diacetato de diclorofluoresceína) que permea las células es una forma químicamente reducida de fluoresceína que se utiliza como indicador de las especies reactivas del oxígeno (ROS) en las células. Mediante esterasas intracelulares y oxidación, el H2DCFDA no fluorescente se convierte en 2',7'-diclorofluoresceína (DCF) altamente fluorescente. La fluoresceína no fluorescente (diacetato de 2',7'-diclorofluoresceína (DCFH-DA) atraviesa las membranas celulares. En el citoplasma, es escindida por las esterasas intracelulares y no puede salir de la célula en esta forma. La oxidación por ROS (especies reactivas del oxígeno) existentes intracelularmente modifica la molécula para que se convierta en DCF y emita fluorescencia.

La determinación de la capacidad antioxidante se realiza en microplacas de 96 pocillos de Nunc (Wiesbaden, Alemania) y con el lector de microplacas "Spark" de Tecan (Crailsheim, Alemania).

Las células se siembran en una microplaca negra de 96 pocillos con fondo transparente y se incuban a 37 °C. Transcurridas 24 horas, se decanta el sobrenadante y se agrega medio fresco con 0,1 % de FBS. 24 horas más tarde, se decanta de nuevo el sobrenadante y se agregan las muestras de prueba y se incuban durante 24 horas. Se probaron concentraciones variables de MDI 101 en el medio de cultivo celular. Como control positivo siempre se prueba Trolox. A continuación se realiza el ensayo DCF y se mide la fluorescencia desde el fondo del pocillo a EX/EM 485/528 nm. La capacidad antioxidante se expresa en porcentaje, que puede determinarse por regla de proporción en combinación con el control.

Sustancia	Concentración [μM]	Valor medio ROS [%]	Reducción ROS [%]
MDI 101	0,02	23	77,5
	0,002	75	25

Se observó de este modo un efecto antioxidante para el MDI 101 para concentraciones que no deberían tener ningún efecto citotóxico.

Ejemplo 1.4: Ensayo de proliferación:

Para evaluar la actividad pro-proliferativa del MDI 101, se realizó el Ensayo de Proliferación Celular CyQUANT® Direct. El ensayo CyQUANT® Direct se basa en un colorante de unión al ADN permeante a las células en combinación con un reactivo de supresión de fondo. Como el contenido de ADN está muy regulado, las estimaciones del número de células son muy precisas. El colorante de enmascaramiento bloquea la tinción de células muertas y células con membranas celulares comprometidas, provocando únicamente la tinción de células sanas. Por lo tanto, el ensayo CyQUANT® Direct mide tanto la proliferación como la citotoxicidad. La fluorescencia puede medirse espectrofotométricamente desde el fondo del pocillo con juegos de filtros verdes estándar o longitudes de onda (EX/EM 508/527 nm).

La capacidad de proliferación se realiza en microplacas negras de 96 pocillos de Corning (Alemania) y con el lector de microplacas "Spark" de Tecan (Crailsheim, Alemania).

Las células se siembran en una microplaca negra de 96 pocillos con fondo transparente y se incuban a 37 °C y 5 % de CO₂. Transcurridas 24 horas, se decanta el sobrenadante y se agregan las muestras en medio fresco con un 6 % de FBS. Como control positivo, siempre se realiza una prueba conjunta con KGF. 72 horas más tarde se agrega el reactivo de reacción 2x en un volumen igual a las células incubadas durante 1 hora. A continuación se realiza el ensayo CyQUANT® Direct y se mide la fluorescencia desde el fondo del pocillo a EX/EM 508/527 nm.

La probabilidad de proliferación se expresa en porcentaje, que puede determinarse por regla de proporción en combinación con el control.

Concentración de MDI 101 [mM]	Proliferación media en comparación con el control (100 %) [%]
0,00005	125

Ejemplo 1.5: modelos de epidermis en 3D:

El modelo tridimensional (3D) de la epidermis permite simular de manera esencial condiciones de experimentación más comparables con la piel humana. Con estos ensayos 3D se obtiene información significativa sobre el complejo procedimiento de estratificación y diferenciación terminal de los queratinocitos en un tejido epidérmico multicapa con funcionalidad de barrera.

Espesor de la epidermis:

Además, se realizó un corte en parafina y una tinción de H&E y Ki67. Se midió el espesor de la epidermis en las secciones teñidas y se comparó entre MDI 101, retinol all-trans, todos en una concentración de 0,01 µM y el control DMSO (Figura 1).

Sustancia	Espesor (entero) [µm]	Espesor (sin estrato córneo) [µm]
Control DMSO (0,1 %)	140	90
Sustancia	Espesor (entero) [µm]	Espesor (sin estrato córneo) [µm]
Retinol all-trans 0,01 µM	150	85
MDI 101 0,01 µM	157	112,5

Se observó un efecto positivo del MDI 101 sobre el espesor de la epidermis, que fue mejor que el efecto del retinol all-trans en la misma concentración.

Ejemplo 1.6: Solubilidad y recristalización:

Sustancia	INCI	A1 [% en peso]	A2 [% en peso]
MDI 101	Retinoato de hidroxipinacolona	2,5	2,5
Isoadipato	Adipato de diisopropilo	96,5	97,5
Tocoferol	Tocoferol	1,0	-

Se produjeron dos premezclas, A1 y A2, ambas conteniendo 2,5 % p/p de retinoato de hidroxipinacolona (MDI 101) según la receta anterior. Se prepararon tres emulsiones o/w (A, B y C) según la siguiente receta:

Fase	INCI	A [% en peso]	B [% en peso]	C [% en peso]
A	Fosfato cetílico de potasio, glicéridos de palma hidrogenados	2	2	2
	Diesterato de pentaeritrilo	1,5	1,5	1,5
	Estearato de glicerilo	2	2	2
	Nonanoato de cetearilo	3	3	3
	Caprílico/cáprico/triglicérido	7	7	7
	Isononanoato de etilhexilo	3	3	3
B	Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	0,2	0,2	0,2
	Goma xantana	0,2	0,2	0,2
C	Agua (Aqua)	71,90	71,90	73,85
	EDTA disódico	0,1	0,1	0,1
	Pentilenglicol	3	3	3
	1,2-hexanodiol, caprilil glicol	0,6	0,6	0,6
	Propilenglicol.	2	2	2
	Glicerina 85 %	1	1	1
D	Sol acuosa de hidróxido de sodio al 10 %.	0,5	0,5	0,5
	Suma	98	98	99,95
	Premezcla A1	2,0	-	-
	Premezcla A2	-	2,0	-
	Sólo MDI 101	-	-	0,05
	Valor de pH	5,9	5,9	5,9

- 5 Calentar las fases A y C por separado hasta 80 °C. Dispersar la fase B en A. Agregar la fase C a AB y emulsionar utilizando un agitador Ultra Turrax (3 min, 6000 rpm). Agregar la fase D y neutralizar. Dejar enfriar utilizando un agitador de paletas.

- 10 Las emulsiones eran iguales, excepto por la adición de MDI 101. Mientras que en las emulsiones A y B, se incorporó a la emulsión o/w un 2 % en peso de las premezclas como se ha indicado anteriormente, agitando durante 10 minutos a 150 rpm con un agitador de paletas y a 35 °C, se incorporó a la emulsión C un 0,05 % en peso del propio MDI 101 del mismo modo. Como las premezclas contienen 2,5 % en peso de MDI 101, la concentración final de MDI 101 en las emulsiones A, B y C fue de 0,05 % en peso en todas las emulsiones.

Se realizaron imágenes microscópicas de las tres emulsiones utilizando el microscopio Olympus IX 70 con luz polarizada y ampliación 60X (Figura 3, donde la figura 3A muestra los resultados para la emulsión A, la figura 3B muestra los resultados para la emulsión B, y la figura 3C muestra los resultados para la emulsión C, respectivamente).

- 5 Se pudo observar claramente que las emulsiones A y B (cf. Figura 3A y Figura 3B) que contenían las premezclas respectivas no mostraban cristales mientras que la emulsión C (cf. Figura 3C) mostraba una fuerte recristalización.

Ejemplo 2: Ejemplos de aplicación

Ejemplo 2.1: Ejemplos de formulación 1: Loción O/W (Cantidades en % b.w.)

Ingredientes	Cantidad
Aceite de parafina	5,00
Palmitato de isopropilo	5,00
Alcohol cetílico	2,00
Cera de abejas	2,00
Cetareth-20	2,00
Estearato de glicerilo-PEG-20	1,50
Glicerol	3,00
Aceite de perfume	0,30
Metilparabeno	0,30
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico	0,05
Adipato de diisopropilo	2,00
1,2-octandiol	0,30
Tocoferol	0,015
Agua	ad 100,00

10

Ejemplo 2.2: Ejemplos de formulación 2: Loción corporal (cantidades en % b.w.)

Ingredientes	Cantidad
Alcohol cetearílico	2,00
Isononanoato de etilhexilo	5,00
Etilhexanoato de cetearilo. Miristato de isopropilo	3,00
Citrato de oleato de glicerilo. Triglicérido caprílico/cáprico	4,00
Agua (Aqua)	ad 100
Carbómero	0,30
Benzoato sódico	0,100

(continuación)

Ingredientes	Cantidad
Propilenglicol.	5,00
Solución de hidróxido de sodio al 30 %	0,30
Aceite de perfume	0,30
Trietilenglicol. Imidazolidinil Urea. Metilparabeno. Propilparabeno. Ácido deshidroacético	0,30
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico	0,05
Adipato de diisopropilo	1,93
Tocoferol	0,015
1,2-octandiol	0,10

Ejemplo 2.3: Ejemplos de formulación 3: Crema (cantidades en % b.w.)

Ingredientes	Cantidad
Aceite de parafina	10,00
Ozoquerita	4,00
Vaselina	4,00
Aceite vegetal	10,00
alcohol de cera de lana	2,00
Estearato de aluminio	0,40
Aceite de perfume P1. P2. P3 o P4	0,70
1.2-pentanodiol	2,00
Fenoxietanol	0,50
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico	0,025
Adipato de diisopropilo	0,965
Tocoferol	0,01
1,2-octandiol	0,25
Agua	ad 100,00

5 Ejemplo 2.4: Ejemplos de formulación 4: Crema (cantidades en % b.w.)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Dracorin® CE	Citrato de estearato de glicerilo	1,00
Lanette® O	Alcohol cetearílico	2,00
Cutina® GMS-V	Estearato de glicerilo	1,00
Tegosoft® MM	Miristato de miristilo	1,00
Xiameter® PMX-0246. Ciclosiloxano	Ciclohexasiloxano (y) Ciclopentasiloxano	0,50
Dragoxat® 89	Isononanoato de etilhexilo	2,00
PCL-líquido 100	Etilhexanoato de cetearilo	4,00
Aceite neutro	Triglicérido caprílico/cáprico	4,00
Carbopol® Ultrez 21	Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	0,20
Keltrol® CG-T	Goma xantana	0,10
Agua	Agua (Aqua)	Ad 100
Glicerol 99,5 P.	Glicerol	3,00
Propilenglicol -1.2 99 P GC	Propilenglicol.	2,00
Benzoato sódico	Benzoato sódico	0,10
Solución de hidróxido de sodio al 10 %	Hidróxido de sodio	0,50
Aceite de perfume	Perfume	0,30
Euxyl® K702	Ácido deshidroacético. Ácido benzoico. Fenoxietanol, poliaminopropil biguanida. Etilhexilglicerina	0,30
SymDiol® 68	1,2-hexandiol y 1,2-octandiol	0,35
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico		0,05
Isoadipato	Adipato de diisopropilo	1,93
Tocoferol	Tocoferol	0,025

Ejemplo 2.5: Ejemplos de formulación 5: Loción para después del afeitado Rescue (Cantidades en % b.w.)

Fase	Ingredientes	INCI	Cantidad
A	Agua	Aqua	Ad 100
	Carbopol® Ultrez 21 Polímero	Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	0,60
B	Glicerol	Glicerol	2,00
C	Biotive® L-Arginina	Arginina	0,50
D	Etanol	Alcohol desnat.	10,00
E	Hydrolite® 5	Pentilenglicol	5,00
	Frescolat® MGA	Acetal de glicerina y mentona	0,50
	Xiameter® PMX-345	Ciclopentasiloxano, Ciclohexasiloxano	4,00
	SymRelief® 100	Extracto de raíz de Zingiber Officinale	0,10
F	Tapioca pura	Almidón de tapioca	2,00
G	Fragancia	Perfume	1,00
H	Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico		0,1
	Isoadipato	Adipato de diisopropilo	3,86
	Tocoferol	Tocoferol	0,03

Ejemplo 2.6: Ejemplos de formulación 6: Loción para después del afeitado Rescue (Cantidades en % b.w.)

Fase	Ingredientes	INCI	Cantidad
A	Agua	Aqua	Ad 100
	Carbopol® Ultrez 21 Polímero	Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	0,45
B	Solución de hidróxido de sodio al 10 %	Hidróxido de sodio	0,40
C	SymGlucan®	Aqua, Glicerina, 1,2-Hexandiol, Caprilil Glicol, Beta-Glucano	5,00
	Gel Concentrado de Aloe Vera	Zumo de hoja de Aloe Barbadensis	0,50

(continuación)

Fase	Ingredientes	INCI	Cantidad
D	SymOcide® PH	Fenoxietanol, Hidroxiacetofenona, Caprilil glicol, Aqua	1,20
	SymRelief® 100	Extracto de raíz de Zingiber Officinale	0,10
	Dracorin® GOC	Citrato de oleato de glicerilo, caprílico/cáprico	1,00
		Triglicérido	
	Frescolat® ML Cryst.	Lactato de mentilo	1,00
	Fragancia	Perfume	0,30
E	Solución de hidróxido de sodio al 30 %	Hidróxido de sodio	0,37
F	Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico		0,01
	Isoadipato	Adipato de diisopropilo	0,40

Ejemplo 2.7: Ejemplos de formulación 7: Desodorante Roll On (Cantidades en % b.w.)

Fase	Ingredientes	INCI	Cantidad
A	SymSitive® 1609	Pentilenglicol, 4-tButilciclohexanol	1,20
	SymWhite® 377	Feniletil Resorcinol	0,30
	Arlacel 165	Estearato de glicerilo, estearato de PEG-100	3,00
	Brij® 72	Steareth-2	0,30
	Brij® 721 P	Steareth-21	2,50
	Arlamol PS15	PPG15 Éter estearílico	2,00
	Lanette® O OR	Alcohol cetearílico	1,00
	Copherol® 1250	Acetato de tocoferilo	0,50
B	Agua	Aqua	Ad 100
	Glicerina	Glicerina	2,0
	EDTA NA 2	EDTA disódico	0,10
	SymTriol®	Caprilil glicol, 1,2-hexandiol, alcohol metilbencílico	0,60

(continuación)

Fase	Ingredientes	INCI	Cantidad
	Veegum HV	Silicato de magnesio y aluminio	1,00CC
C	Agua	Aqua	3,00
	Covastyle MBS	Metabisulfito sódico	0,15
D	Oxynex ST líquido	Triglicéridos dietilhexil siringilidemalonato, caprílico-cáprico	0,10
	SymDeo® B125	2-metil-5-ciclohexilpentanol	0,50
E	Extrapone® Aguamarina GW	Aqua, glicerina, goma xantana, aguamarina en polvo	0,50
G	Fragancia	Perfume	1,00
H	Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico		0,025
	Isoadipato	Adipato de diisopropilo	2,00

Ejemplo 2.8: Ejemplos de formulación 8: Gel para después del afeitado (cantidades en % b.w.)

Fase	Ingredientes	INCI	Cantidad
A	SymSol® PF-3	Agua, Pentilen Glicol, Lauril Sulfoacetato Sódico, Oleil Sarcosinato Sódico, Cloruro Sódico, Sulfoacetato Disódico, Oleato Sódico, Sulfato Sódico	3,00
A	SymSitive® 1609	Pentilenglicol, 4-tButilciclohexanol	1,00
	Frescolat® ML	Lactato de mentilo	0,30
	Fragancia	Perfume	0,15
	Glicerina	Glicerina	5,00
B	Agua	Aqua	Ad 100
	Pemulen® TR-2 Emulsionante polimérico	Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	1,00
	Extrapone® Agua de glaciar GW	Glicerina, Agua	1,00
	SymCalmin®	Pentilenglicol, butilenglicol, ácido hidroxifenilpropamidobenzoico	0,50
	Dragosine®	Camosin	0,10

(continuación)

Fase	Ingredientes	INCI	Cantidad
	Hydrolite® 5	Pentilenglicol	5,00
	Solución de hidróxido de sodio al 10 %	Hidróxido de sodio	3,15
C	Etanol	Alcohol desnat.	10,00
	Color	Color	0,50
D	Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico		0,025
	Isoadipato	Adipato de diisopropilo	2,00

Ejemplo 2.9: Ejemplos de formulación 9: Deo Stick (Cantidades en % b.w.)

Fase	Ingredientes	INCI	Cantidad
A	Dragoxat® 89	Isononanoato de etilhexilo	1,00
	1,2 Propilenglicol	Propilenglicol.	54,50
	Estearato de sodio	Estearato de sodio	8,00
	Hydrolite® 5	Pentilenglicol	0,50
	Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico		0,040
	Isoadipato	Adipato de diisopropilo	0,50
	Glicerina	Glicerina	20,00
	Agua	Aqua	Ad 100
B	SymDeo® B 125	2-metil 5-ciclohexilpentanol	0,50
	Fragancia	Parfúm	1,50

5 Ejemplo 2.10: Ejemplos de formulación 10: Crema para manos y cuerpo (Cantidades en % b.w.)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Dracorin® GOC	Citrato de oleato de glicerilo. Triglicérido caprílico/cáprico	2,00
PCL-Sólido	Heptanoato de estearilo. Caprilato de estearilo	2,50

(continuación)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Lanette® O	Alcohol cetearílico	1,50
Cutina® GMS-V	Estearato de glicerilo	1,00
Dragoxat® 89	Isononanoato de etilhexilo	3,00
PCL-líquido 100	Etilhexanoato de cetearilo	7,00
Isodragol®	Triisononanoína	4,00
Xiameter® PMX-0345 Ciclosiloxano	Ciclopentasiloxano (y) Ciclohexasiloxano	0,50
Agua	Agua (Aqua)	Ad 100
Carbopol® Ultrez 21	Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	0,20
Keltrol® CG-RD	Goma xantana	0,10
Glicerol 85 P.	Glicerol	3,00
DragoBetaGlucan	Agua (Aqua). Butilenglicol. Glicerol Extracto de grano de Avena Sativa (Avena)	1,50
Sorbato de potasio	Sorbato de potasio	0,10
Solución de hidróxido de sodio al 10 %	Hidróxido de sodio	0,50
Aceite de perfume	Perfume	0,20
Euxyl® K300	Metil-. Butil-. Etil-. Propil-. Isobutilparabeno. Fenoxietanol.	0,30
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico		0,005
Isoadipato	Adipato de diisopropilo	1,00
SymDiol® 68	1,2-hexandiol y 1,2-octandiol	0,10

Ejemplo 2.11: Ejemplos de formulación 11: Crema facial (cantidades en % b.w.)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Emulsiphos®	Fosfato cetílico de potasio. Glicéridos de palma hidrogenados	1,50
Cutina® GMS-V	Estearato de glicerilo	1,70
Lanette® O	Alcohol cetearílico	3,00

(continuación)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Tegosoft® MM	Miristato de miristilo	1,00
PCL-líquido 100	Etilhexanoato de cetearilo	1,00
Isodragol®	Triisononanoína	3,00
Dragoxat® 89	Isononanoato de etilhexilo	4,00
Aceite de aguacate	Aceite de Persea Gratissima (Aguacate)	3,00
Abil® 350	Dimeticona	0,50
Covi-ox® T-70	Tocoferol	0,10
Edeta® BD	EDTA disódico	0,10
Carbopol® Ultrez 21	Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	0,30
Keltrol® CG-RD	Goma xantana	0,150
Agua	Agua (Aqua)	Ad 100
Glicerol 99,5 P.	Glicerol	4,00
Propilenglicol -1,2 99 P GC	Propilenglicol.	3,00
SymMatrix®	Maltodextrina. Extracto de hoja de Rubus fruticosus (zarzamora)	0,50
Solución de hidróxido de sodio al 10 %	Hidróxido de sodio	0,50
Aceite de perfume	Perfume	0,30
Euxyl® K712	Benzoato de sodio. Sorbato de potasio	0,20
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico		0,075
Isoadipato	Adipato de diisopropilo	1,50
SymDiol® 68	1,2-hexandiol y 1,2-octandiol	0,35

Ejemplo 2.12: Ejemplos de formulación 12: Crema hidratante corporal (Cantidades en % b.w.)

Ingrediente	Cantidad
Aceite de ricino hidrogenado PEG-7	6,00
Hexanoato de cetearilo y etilo	10,00
Miristato de isopropilo	5,00

(continuación)

Ingrediente	Cantidad
Aceite mineral	7,00
Manteca de karité (<i>Butyrospermum parkii</i>)	0,50
Estearato de aluminio	0,50
Estearato de magnesio	0,50
Bisabolol	0,20
Cuaternio-18-Hectorito	0,70
Dipropilenglicol	5,0
Sulfato de magnesio	0,70
Pentilenglicol	4,00
Aceite de perfume	0,30
Conservante (fenoxietanol)	0,20
Capsaicina	0,20
1,2-Heptandiol	0,20
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico	0,05
Adipato de diisopropilo	2,00
Agua desm.	Ad 100

Ejemplo 2.13: Ejemplos de formulación 13: Crema antiarrugas (Cantidades en % b.w.)

Ingredientes	Cantidad
Citrato de estearato de glicerilo	1,00
Laurato de glicerilo	1,00
Alcohol cetearílico (y) miristato de miristilo	3,00
Etilhexanoato de cetearilo	4,00
Aceite mineral	4,00
Ciclopentasiloxano, Ciclohexasiloxano	0,50
Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	0,20
Agua	Ad 100
1.2-hexanodiol	2,00
Solución de hidróxido de sodio al 10 %	0,10

(continuación)

Ingredientes	Cantidad
Extracto de bulbo de Narcissus Tazetta	1,00
Aceite de perfume	0,30
Conservante (fenoxietanol)	0,50
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico	0,025
Adipato de diisopropilo	1,00
1,2-Heptandiol	0,25

Ejemplo 2.14: Ejemplos de formulación 14: Crema para heridas sépticas (cantidades en % b.w.)

Ingredientes (INCI)	Cantidad
Isoestearato de sorbitán. Aceite de ricino hidrogenado. Ceresina. Cera de abejas (Cera Alba)	6,00
Vaselina	21,00
Cera Alba	5,00
Alcohol cetearílico	7,00
Prunus Dulcis	7,00
Lanolina	5,00
Parafina líquida	12,00
Aceite de perfume P1. P2. P3 o P4	0,30
Agua (Aqua)	Ad 100
Pantenol	7,00
Sulfato de magnesio	0,70
Pentilenglicol	1,00
Acetato de tocoferilo	1,00
Dihidrocloruro de octenidina	0,10
Fenoxietanol	0,50
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico	0,005
Adipato de diisopropilo	0,10
1,2-octandiol	0,25

Ejemplo 2.15: Ejemplos de formulación 15: Mascarilla facial hidratante y desinfectante (Cantidades en % b.w.)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Agua	Agua (Aqua)	Ad 100
Stabileze QM	Polímero cruzado PVM / Ma Decadieno	0,50
Biotive® L-Arginina	Arginina	0,75
Actipone® Laminaria Saccharina GW	Glicerol. Agua (Aqua). Extracto de Laminaria Saccharina	1,00
Extrapone® Pepino	Agua (Aqua). Propilenglicol. Zumo de Cucumis Sativus (pepino)	1,00
Glicerol 99,5 P.	Glicerol	7,00
Neo Actipone® Jabón Nutshell	Extracto de cáscara de Sapindus Mukurossi	0,50
Color I	Color	0,01
Hydrolite® 5	Pentilenglicol	5,00
Solubilizante	Aceite de ricino hidrogenado PEG-40. Trideceth-9. Agua (Aqua)	0,60
Aceite de perfume	Perfume	0,08
Conservante	Fenoxietanol	0,40
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico		0,05
Isoadipato	Adipato de diisopropilo	1,93
SymDiol® 68	1,2-hexandiol y 1,2-octandiol	0,20

5 Ejemplo 2.16: Ejemplos de formulación 16: Lavado antiacné (cantidades en % b.w.)

Ingredientes (INCI)	Cantidad
Agua (Aqua)	45,70
Poliquaternio-7	0,50
Cocamidopropil betaina 9.000	9,00
Glucósido de coco 2.000	2,00
Polisorbato 80. Glicerol Gossypium Herbaceum. Aceite de semilla (algodón). Agua (Aqua)	1,00

(continuación)

Ingredientes (INCI)	Cantidad
Trideceth-9. Etilhexanoato de PEG-5. Agua (Aqua)	1,00
Isoestearato de Glycereth-90. Laureth-2	0,50
Lauril éter sulfato de sodio 37,000	37,00
Glicerol Gluten de Triticum Vulgare (trigo). Agua (Aqua)	1,00
Cloruro sódico	0,30
Aceite de perfume	1,00
Fenoxietanol, Metilparabeno, Etilparabeno, Butilparabeno, Propilparabeno, Isobutilparabeno	0,30
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico	0,1
Adipato de diisopropilo	5,00
1,2-octandiol	0,25

Ejemplo 2.17: Ejemplos de formulación 17: Composición cosmética de protección solar (Cantidades en % b.w.)

Ingrediente	Cantidad
Ácido etilhexil cinámico	7,50
Benzofenona-3	2,00
Soyato de dímero de poliglicerilo	0,80
Estearato de sorbitano	1,00
Acetato de tocoferilo	0,50
Estearato de glicerilo. Estearato de PEG-100	3,00
PEG-40. Aceite de ricino hidrogenado	1,00
Dióxido de titanio, hidrato de óxido de aluminio. Copolímero dimeticona/meticona	3,00
<i>Butyrospermum parkii</i> (manteca de karité)	1,00
Benzoato de alquilo C ₁₂₋₁₅	6,50
Butilenglicol.	5,00
Goma xantana	0,30

(continuación)

Ingrediente	Cantidad
EDTA disódico	0,10
Alantoína	0,10
Poliacril amida. Isoparafina C ₁₃₋₁₄ . Laureth-7	1,00
Pentilenglicol	5,00
4-t Butilciclohexanol	1,00
Aceite de perfume	0,30
Conservantes (Metil-. Butil-. Etil-. Propilparabeno. Fenoxietanol)	0,30
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico	0,03
Adipato de diisopropilo	0,10
1,2-Heptandiol	0,25
Agua desm.	Ad 100

Ejemplo 2.18: Ejemplos de formulación 18: Pulverizador de protección solar (Cantidades en % b.w.)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Agua desmineralizada	Agua (Aqua)	69,50
Glicerol	Glicerol	4,00
1.3 butilenglicol	Butilenglicol.	5,00
D-Pantenol	Pantenol	0,50
Lara Care A-200	Galactoarabinan	0,25
Baysilone aceite M 10	Dimeticona	1,00
Edeta BD	EDTA disódico	0,10
Coferol 1250	Acetato de tocoferilo	0,50
Cetiol OE	Éter dicaprilílico	3,00
Neo Heliopan® HMS	Homosalato	5,00
Neo Heliopan® AV	Metoxicinamato de etilhexilo	6,00
Neo Heliopan® 357	Butil metoxidibenzoilmetano	1,00
Corapan TQ	Dietilhexilnaftalato	2,00

(continuación)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Alfa Bisabolol	Bisabolol	0,10
Pemulen TR-2	Polímero cruzado acrilatos/C10-30 acrilato de alquilo	0,25
NaOH. 10 %	Hidróxido de sodio	0,60
Aceite de perfume P1. P2. P3 o P4	Fragancia	0,20
Fenoxietanol	Fenoxietanol	0,40
Solbrol M	Metilparabeno	0,10
Solbrol P	Propilparabeno	0,10
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico		0,05
Isoadipato	Adipato de diisopropilo	0,40
Hydrolite 5	1,2-Heptandiol	0,25

Ejemplo 2.19: Ejemplos de formulación 19: Pulverizador de protección solar OW. SPE 15-20 (cantidades en % b.w.)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Dracorin® GOC	Citrato de oleato de glicerilo. Triglicérido caprílico/cáprico	2,00
Corapan® TQ	2,6-Naftalato de dietilhexilo	3,00
Neo Heliopan® HMS	Homosalato	7,00
Neo Heliopan® OS	Salicilato de etilhexilo	5,00
Neo Heliopan® 357	Butil metoxidibenzoilmetano	3,00
Isoadipato	Adipato de diisopropilo	6,00
Aceite Baysilone® M10	Dimeticona	1,00
Edeta® BD	EDTA disódico	0,10
Acetato de vitamina E	Acetato de tocoferilo	0,50
Dragosantol® 100	Bisabolol	0,10

(continuación)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Pemulen® TR-2	Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	0,25
Agua	Agua (Aqua)	Ad 100
Glicerol 99,5 P.	Glicerol	4,00
Butilenglicol	Butilenglicol	5,00
Neo Heliopan® Hydro (103089). utilizado como solución acuosa al 25 % neutralizada con Biotive® L-Arginina	Ácido fenilbenzimidazol sulfónico	8,00
Biotive® L-Arginina	Arginina	0,55
Aceite de perfume	Fragancia	0,40
Sobrol M	Metilparabeno	0,30
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico		0,001
SymDiol® 68	1,2-hexandiol y 1,2-octandiol	

Ejemplo 2.20: Ejemplos de formulación 20: Crema suave de protección solar (W/O). SPF 40 (Cantidades en % b.w.)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Dehymuls PGPH	Dipolihiidroxiestearato de poliglicerilo-2	5,00
Coferol 1250	Acetato de tocoferilo	0,50
Permulin 3220	Ozocerita	0,50
Estearato de zinc	Estearato de zinc	0,50
Tegosoft TN	C12-15 Alquil benzoato	10,00
Neo Heliopan® E1000	Isoamil-p-metoxicinamato	2,00
Neo Heliopan® 303	Octocrileno	5,00
Neo Heliopan® MBC	4-Metilbencilideno alcanfor	3,00
Óxido de zinc. Neutro	Óxido de zinc	5,00
Agua destilada	Agua (Aqua)	Ad 100
EDETA BD	EDTA disódico	0,10

(continuación)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Glicerol	Glicerol	4,00
Sulfato de magnesio	Sulfato de magnesio	0,50
Aceite de perfume	Perfume	0,30
SymDiol® 68	1,2 hexandiol (y) 1,2 octandiol	0,30
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico		0,001
Isoadipato	Adipato de diisopropilo	6,00

Ejemplo 2.21: Ejemplos de formulación 21: Leche de protección solar (W/O) (Cantidades en % b.w.)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Dehymuls PGPH	Dipolihidroxiestearato de poliglicerilo-2	3,00
Cera de abejas 8100	Cera de abejas	1,00
Monomuls 90-0-18	Oleato de glicerilo	1,00
Estearato de zinc	Estearato de zinc	1,00
Cetiol SN	Isononanoato de cetearilo	5,00
Cetiol OE	Éter dicaprílico	5,00
Tegosoft TN	Benzoato de alquilo C12-15	4,00
Vitamina E	Tocoferol	0,50
Neo Heliopan® OS	Salicilato de etilhexilo	5,00
Neo Heliopan® AV	Metoxicinamato de etilhexilo	7,50
Uvinul® T150	Triazona de etilhexilo	1,50
Agua destilada	Agua (Aqua)	A 100
Trilon BD	EDTA disódico	0,10
Glicerol	Glicerol	5,00
Neo Heliopan® solución al 10 % de AP. neutralizada con NaOH	Tetrasulfonato de fenildibencimidazol disódico	15,00
Aceite de perfume	Perfume	0,25

(continuación)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Alfa bisabolol	Bisabolol	0,10
SymOcide® PT	Fenoxietanol. Tropolone	0,25
SymDiol® 68	1,2 hexandiol (y) 1,2 octandiol	0,10
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico, disuelto en adipato de diisopropilo (## %)		0,0015
Isoadipato	Adipato de diisopropilo	9,00

Ejemplo 2.22: Ejemplos de formulación 22: Gel para después del sol (cantidades en % b.w.)

Ingredientes	INCI	Cantidad
SymSol® PF-3	Agua (Aqua). Pentilenglicol Lauril sulfato de sodio. Sarcosinato de sodio oleico. Cloruro sódico Sulfoacetato disódico. Oleato de sodio. Lauril éter sulfato de sodio.	3,000
Glicerol 99,5 P.	Glicerol	5,000
SymHelios® 1031	Bencilideno Dimetoxidimetilin danona	0,100
Agua	Agua (Aqua)	Ad 100
Pemulen® TR-2	Polímero cruzado de acrilatos/C 10-30 Acrilato de alquilo	1,000
D-Pantenol 75 W	Pantenol	0,500
SymFinity® 1298	Extracto de Echinacea Purpurea	0,100
Extrapone® Perla GW	Agua (Aqua). Glicerol Perla hidrolizada. Goma xantana	1,000
Solución de hidróxido de sodio al 10 %	Hidróxido de sodio	2,500
Etanol al 96 %	Alcohol Desnat.	15,000
Aceite de perfume	Perfume	0,20
SymOcide® PS	Fenoxietanol. 1,2-hexanodiol Decilenglicol	0,50
SymDiol® 68	1,2 hexandiol (y) 1,2 octandiol	0,25
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico		0,0025

(continuación)

Ingredientes	INCI	Cantidad
Isoadipato	Adipato de diisopropilo	15,00

Ejemplo 2.23: Ejemplos de formulación 23: Loción para después del sol (cantidades en % b.w.)

Ingredientes	Cantidad
Polímero cruzado Acrilato/C10-30 alquilacrilato	0,4
Hexanoato de ceteariletilo	15,0
Bisabolol	0,2
Acetato de tocoferilo	1,0
Pantenol	1,0
Alcohol	15,0
Glicerol	3,0
Aceite de perfume	0,30
1.2-hexanodiol	0,20
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico	0,01
Adipato de diisopropilo	1,00
Pentilenglicol	4,0
Agua desm.	Ad 100
Trietanolamina	0,2

5 Ejemplo 2.24: Ejemplos de formulación 24: Emulsión de silicona (cantidades en % b.w.)

Ingredientes	Cantidad
Fosfato cetílico de potasio. Glicéridos de palma hidrogenados	1,00
Ciclohexasiloxano	4,00
Alcohol cetearílico	1,50
Feniltrimeticona	3,00
Heptanoato de estearilo. Caprilato de estearilo	3,00

(continuación)

Ingredientes	Cantidad
Dimeticona	1,00
Goma xantana	0,20
P-Metoxicinamato de isoamilo	5,00
Agua	Ad 100
Metilpropanodiol	3,00
Aceite de perfume	0,30
1.2-hexanodiol	0,25
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico	0,01
Adipato de diisopropilo	0,50

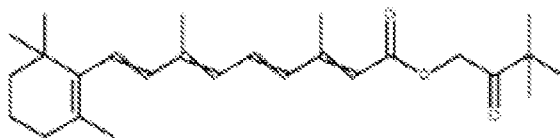
Ejemplo 2.25: Ejemplos de formulación 25: Gel de microemulsión (cantidades en % b.w.)

Ingrediente	Cantidad
Isoestearato de glicerol	1,80
Octoxiglicerol	1,00
Ceteareth-15	5,20
Diestearato de PEG-150	1,00
Clorhidrato de aluminio	5,00
Isotradecilisononanoato	3,30
Ciclometicona	6,60
Aceite de perfume	0,70
1.2-hexanodiol	0,20
Ácido retinoico, éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico	0,002
Adipato de diisopropilo	5,00
Agua	Ad 100

REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético, no terapéutico, de una mezcla que comprende o consiste en

a) uno o más compuestos de fórmula 1



{fórmula 1}.

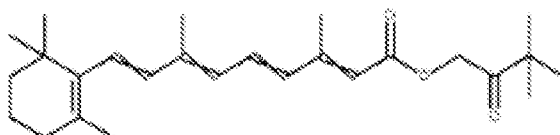
5 y

b) adipato de diisopropilo,

para mejorar de forma no terapéutica la tez de la piel humana, preferentemente para mejorar de forma no terapéutica la tez del cutis humano, y/o como compuesto antienvjecimiento no terapéutico.

2. Mezcla que comprende o consiste en

10 a) uno o más compuestos de fórmula 1



{fórmula 1}.

y

b) adipato de diisopropilo,

15 para su uso en el tratamiento o prevención de una o más enfermedades o afecciones insalubres de la piel humana, preferentemente del cutis humano.

3. Mezcla para su uso según la reivindicación 2, en la que la mezcla se utiliza

(i) para el engrosamiento de la epidermis, preferentemente mediante su actividad pro-proliferativa, y/o

(ii) para aumentar el número de capas vivas de la piel, y/o

(iii) para mejorar la barrera cutánea, y/o

20 (iv) para mejorar la organización del estrato córneo, y/o

(v) para disminuir el potencial irritante del tejido cutáneo, y/o

(vi) como agente(s) antioxidante(s), y/o

(vii) para tratar o prevenir una o más enfermedades de la piel en el envejecimiento.

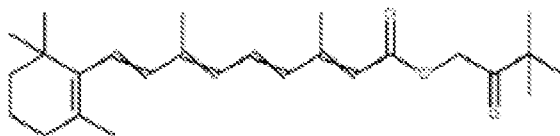
25 4. Uso según la reivindicación 1, en el que la mezcla se utiliza en una composición cosmética, en la que la cantidad total de compuesto(s) de fórmula 1 en la composición está en el intervalo desde 0,0001 a 1 % en peso, preferentemente desde 0,001 a 0,2 % en peso, en particular preferentemente desde 0,001 a 0,1 % en peso.

30 5. Mezcla para su uso según la reivindicación 2 o 3, en la que la mezcla se utiliza en una composición farmacéutica, en la que la cantidad total de compuesto(s) de fórmula 1 en la composición está en el intervalo desde 0,0001 a 2 % en peso, preferentemente desde 0,001 a 0,2 % en peso, en particular preferentemente desde 0,001 a 0,1 % en peso.

6. Mezcla para su uso según la reivindicación 5, en la que la composición cosmética o, respectivamente, la composición farmacéutica comprende adicionalmente una o más sustancias para prevenir, reducir o aliviar la(s)

afección(es) cutánea(s) que produce(n) picor y/o uno o más agentes reductores de la irritación cutánea, en particular una o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, agentes de enfriamiento fisiológico y compuestos que alivian el enrojecimiento, preferentemente en la que la(s) una o más sustancias adicionales se selecciona(n) del grupo que consiste en:

- 5 (i) compuestos antiprurito,
- (ii) sustancias antiinflamatorias esteroideas de tipo corticosteroide, en particular hidrocortisona, derivados de la hidrocortisona tales como el 17-butilato de hidrocortisona, dexametasona, fosfato de dexametasona, metilprednisolona o cortisona,
- 10 (iii) sustancias antiinflamatorias no esteroideas, en particular oxicam tales como piroxicam o tenoxicam, salicilatos tales como aspirina, disalcid, solprin o fendosal, derivados del ácido acético tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina o clindanaco, fenamatos tales como mefenámico, meclofenámico, flufenámico o niflúmico, derivados del ácido propiónico tales como ibuprofeno, naproxeno o benoxaprofeno, pirazoles tales como fenilbutazona, oxifenilbutazona, febrazona o azapropazona,
- 15 (iv) sustancias antiinflamatorias naturales o de origen natural o sustancias que alivian el enrojecimiento y/o el picor, en particular extractos o fracciones de manzanilla, Aloe vera, especies de Commiphora, especies de Rubia, sauce, sauce-hierba, avena, caléndula, árnica, hierba de San Juan, madre selva, romero, Passiflora incarnata, hamamelis, jengibre o equinácea, o compuestos activos individuales de las mismas,
- 20 (v) alfa-bisabolol, apigenina, apigenina-7-glucósido, gingeroles, shogaols, gingerdiones, dehidrogingerdiones, paradiols, avenantramidas naturales, avenantramidas no naturales, preferentemente dihidroavenantramida D, ácido boswélico, fitosteroles, glicirricina, glabridina y licochalcona A, preferentemente en forma de sustancias puras,
- 25 (vi) agentes para el cuidado de la piel, preferentemente reguladores de la retención de humedad de la piel o agentes reparadores de la piel, seleccionados preferentemente del grupo que consiste en lactato sódico, urea y derivados, glicerol, propilenglicol, 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol y 1,2-octanodiol, colágeno, elastina o ácido hialurónico, diacil adipatos vaselina, ácido urocánico, lecitina, alantoína, pantenol, fitantriol, licopeno, (pseudo)ceramidas (preferentemente ceramida 2, hidroxipropil bispalmitamida MEA, cetiloxipropil gliceril metoxipropil miristamida, N-(1-hexadecanoil)-4-hidroxi-L-prolina (1-hexadecil) éster, hidroxietil palmitil oxihidroxipropil palmitamida), glicosfingolípidos, colesterol, fitosteroles, quitosano, condroitín sulfato, lanolina, ésteres de lanolina, aminoácidos, vitamina E y derivados (preferentemente tocoferol, acetato de tocoferilo), alfa-hidroxiácidos (preferentemente ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico) y derivados de los mismos, mono-, di- y oligosacáridos, preferentemente glucosa, galactosa, fructosa, manosa, laevulosa y lactosa, polisacáridos, tales como β -glucanos, en particular 1,3-1,4- β -glucano de avena, ácidos alfa-hidroxi-grasos, ácidos triterpénicos, tales como ácido betulico o ácido ursólico, y
- 30 extractos de algas o compuestos activos individuales de los mismos,
- 35 (vii) agentes refrigerantes fisiológicos, seleccionados preferentemente del grupo que consiste en acetal de glicerol de mentona, lactato de mentilo preferentemente lactato de l-mentilo, en particular l-lactato de l-mentilo, oxamato de etilo de mentilo, amidas de ácido mentil-3-carboxílico sustituidas (por ejemplo n-etilamida de ácido mentil-3-carboxílico, éster etílico de N^α-(L-mentanocarbonil)glicina, 2-isopropil-N-2,3-trimetilbutanamida, amidas de ácido ciclohexanocarboxílico sustituido, 3-mentopropilpropano-1,2-diol, carbonato de 2-hidroxietilo y de 2-hidroxipropilo, éster de N-acetilglicina, isopulegol, ésteres de ácidos hidroxicarboxílicos mentílicos (por ejemplo, ésteres de 3-hidroxicarboxílicos mentílicos, ésteres de 3-hidroxicarboxílicos mentílicos) por ejemplo, 3-hidroxibutirato de mentilo), succinato de monomentilo, glutarato de monomentilo, 2-mercaptociclododecanona, 2-pirrolidin-5-onocarboxilato de mentilo, 2,3-dihidroxip-mentano, 3,3,5-trimetilciclohexanona glicerol cetal, 3,6-di- y -trioxaalcanoatos de 3-mentilo, metoxiacetato de 3-mentilo e icilina, y
- 40 (viii) antagonistas de los receptores histamínicos, inhibidores de la serina proteasa, antagonistas TRPV1, antagonistas NK1, agonistas de los receptores cannabinoides y antagonistas TRPV3.
- 45
- 50 7. Composición, en particular para administración tópica, preferentemente cosmética o farmacéutica, que comprende o consiste en
 - a) la mezcla definida en la reivindicación 1, en la que el(los) compuesto(s) de fórmula 1



(fórmula 1).

están en el intervalo desde 0,0001 a 2 % en peso, preferentemente desde 0,001 a 0,2 % en peso, en particular preferentemente desde 0,001 a 0,1 % en peso en relación con la cantidad total de la composición,

5 y

b) opcionalmente: uno o más portadores cosmética y/o farmacéuticamente aceptables.

8. Composición según la reivindicación 7, en la que la composición comprende además una o más sustancias para prevenir, reducir o aliviar la(s) afección(es) cutánea(s) que produce(n) picor y/o uno o más agentes reductores de la irritación cutánea, en particular una o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios, agentes fisiológicos refrescantes y compuestos que alivian el enrojecimiento, preferentemente en la que la una o más sustancia(s) se selecciona(n) del grupo que consiste en:

(i) compuestos antiprurito,

(ii) sustancias antiinflamatorias esteroideas de tipo corticosteroide, en particular hidrocortisona, derivados de la hidrocortisona tales como el 17-butorato de hidrocortisona, dexametasona, fosfato de dexametasona, metilprednisolona o cortisona,

(iii) sustancias antiinflamatorias no esteroideas, en particular oxicam tales como piroxicam o tenoxicam, salicilatos tales como aspirina, disalcid, solprin o fendosal, derivados del ácido acético tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina o clindanaco, fenamatos tales como mefenámico, meclofenámico, flufenámico o niflúmico, derivados del ácido propiónico tales como ibuprofeno, naproxeno o benoxaprofeno, pirazoles tales como fenilbutazona, oxifenilbutazona, febrazona o azapropazona,

(iv) sustancias antiinflamatorias naturales o de origen natural o sustancias que alivian el enrojecimiento y/o el picor, en particular extractos o fracciones de manzanilla, Aloe vera, especies de Commiphora, especies de Rubia, sauce, sauce-hierba, avena, caléndula, árnica, hierba de San Juan, madreseña, romero, Passiflora incarnata, hamamelis, jengibre o equinácea, o compuestos activos individuales de las mismas,

(v) alfa-bisabolol, apigenina, apigenina-7-glucósido, gingeroles, shogaols, gingerdiones, dehidrogingerdiones, parados, avenantramidas naturales, avenantramidas no naturales, preferentemente dihidroavenantramida D, ácido boswélico, fitosteroles, glicirricina, glabridina y licochalcona A, preferentemente en forma de sustancias puras,

(vi) agentes para el cuidado de la piel, preferentemente reguladores de la retención de humedad de la piel o agentes reparadores de la piel, seleccionados preferentemente del grupo que consiste en lactato sódico, urea y derivados, glicerol, propilenglicol, 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol y 1,2-octanodiol, colágeno, elastina o ácido hialurónico, diacil adipatos vaselina, ácido urocánico, lecitina, alantoína, pantenol, fitantriol, licopeno, (pseudo)ceramidas (preferentemente ceramida 2, hidroxipropil bispalmitamida MEA, cetiloxipropil gliceril metoxipropil miristamida, N-(1-hexadecanoil)-4-hidroxi-L-prolina (1-hexadecil) éster, hidroxietil palmitil oxihidroxipropil palmitamida), glicosfingolípidos, colesterol, fitosteroles, quitosano, condroitín sulfato, lanolina, ésteres de lanolina, aminoácidos, vitamina E y derivados (preferentemente tocoferol, acetato de tocoferilo), alfa-hidroxiácidos (preferentemente ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico) y derivados de los mismos, mono-, di- y oligosacáridos, preferentemente glucosa, galactosa, fructosa, manosa, laevulosa y lactosa, polisacáridos, tales como β -glucanos, en particular 1,3-1,4- β -glucano de avena, ácidos alfa-hidroxi-grasos, ácidos triterpénicos, tales como ácido betulico o ácido ursólico, y extractos de algas o compuestos activos individuales de los mismos,

(vii) agentes refrigerantes fisiológicos, seleccionados preferentemente del grupo que consiste en acetal de glicerol de mentona, lactato de mentilo preferentemente lactato de l-mentilo, en particular l-lactato de l-mentilo), oxamato de etilo de mentilo, amidas de ácido mentil-3-carboxílico sustituidas (por ejemplo n-etilamida de ácido mentil-3-carboxílico, éster etílico de N^α-(L-mentanocarbonil)glicina, 2-isopropil-N-2,3-trimetilbutanamida, amidas de ácido ciclohexanocarboxílico sustituido, 3-mentopropilpropano-1,2-diol, carbonato de 2-hidroxi-etilo y de 2-hidroxi-propilo, éster de N-acetilglicina, isopulegol, ésteres de ácidos hidroxicarboxílicos mentílicos (por ejemplo, ésteres de 3-hidroxicarboxílicos mentílicos, ésteres de 3-hidroxicarboxílicos mentílicos).por ejemplo, 3-hidroxibutorato de mentilo), succinato de monomentilo,

glutarato de monomentilo, 2-mercaptociclohexanona, 2-pirrolidin-5-onecarboxilato de mentilo, 2,3-dihidroxi-p-mentano, 3,3,5-trimetilciclohexanona glicerol cetil, 3,6-di- y -trioxaalcanoatos de 3-mentilo, metoxiacetato de 3-mentilo e icilina, y

- 5 (viii) antagonistas de los receptores histamínicos, inhibidores de la serina proteasa, antagonistas TRPV1, antagonistas NK1, agonistas de los receptores cannabinoides y antagonistas TRPV3.
9. Composición según la reivindicación 7 u 8, en la que la composición se selecciona del grupo de productos farmacéuticos y/o cosméticos para el tratamiento, la protección, el cuidado y la limpieza de la piel y/o el cabello o como producto de maquillaje, preferentemente como producto sin aclarado, más preferentemente en forma o seleccionada del grupo de productos que consiste en solución alcohólica o acuosa/alcohólica, dispersión, 10 suspensión, emulsión (preferentemente crema, loción o leche de tipo emulsión W/O, O/W o múltiple, emulsión PIT, emulsión espuma, micro-, nanoemulsión, emulsión Pickering), ungüento, pasta, gel (preferentemente hidro-, hidrodispersión-, oleogel), bálsamo, suero, polvo, toallita, Eau de Toilette, Eau de Cologne, perfume, stick, roll-on, (dispensador) pulverizador, aerosol, composición para el cuidado de la piel sin aclarado (preferentemente composición para el cuidado facial), composición repelente de insectos sin aclarado, 15 composición de protección solar, composición aclarante de la piel, composición autobronceadora, preparado para después del sol, composición para el afeitado o para después del afeitado, composición depilatoria, composición para el cuidado del cabello, preferentemente acondicionador, loción capilar, tónico capilar, crema para peinar, pomada, producto para peinar (preferentemente gel o cera), composiciones para ondulación y fijación permanentes, composición alisadora del cabello (composición alisadora, relajante), composición 20 fijadora del cabello, composición rubia, composición colorante del cabello, tal como por ejemplo composición colorante temporal de absorción directa, composición colorante semipermanente, composición colorante permanente, composición cosmética decorativa (preferentemente polvos faciales, sombra de ojos, lápiz kajal, barra de labios), composición desodorante y/o antitranspirante.
10. Uso cosmético, no terapéutico, de una composición cosmética según la reivindicación 7 para mejorar de 25 forma no terapéutica la tez de la piel humana, preferentemente para mejorar de forma no terapéutica la tez del cutis humano, y/o como composición antienvjecimiento no terapéutica.
11. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 para su uso en el tratamiento o prevención de una o más enfermedades o afecciones insalubres de la piel humana, preferentemente del cutis humano.
- 30 12. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 para su uso según la reivindicación 11, en la que la composición se utiliza
- (i) para el engrosamiento de la epidermis, preferentemente mediante su actividad pro-proliferativa, y/o
 - (ii) para aumentar el número de capas vivas de la piel, y/o
 - (iii) para mejorar la barrera cutánea, y/o
 - 35 (iv) para mejorar la organización del estrato córneo, y/o
 - (v) para disminuir el potencial irritante del tejido cutáneo, y/o
 - (vi) como agente(s) antioxidante(s), y/o
 - (vii) para tratar o prevenir una o más enfermedades de la piel en el envejecimiento.
- 40 13. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 para su uso según la reivindicación 11 o 12, en la que la composición se utiliza de forma que permanezca durante al menos 5 minutos, preferentemente durante al menos 10 minutos, sobre la piel del sujeto ("producto sin aclarado").

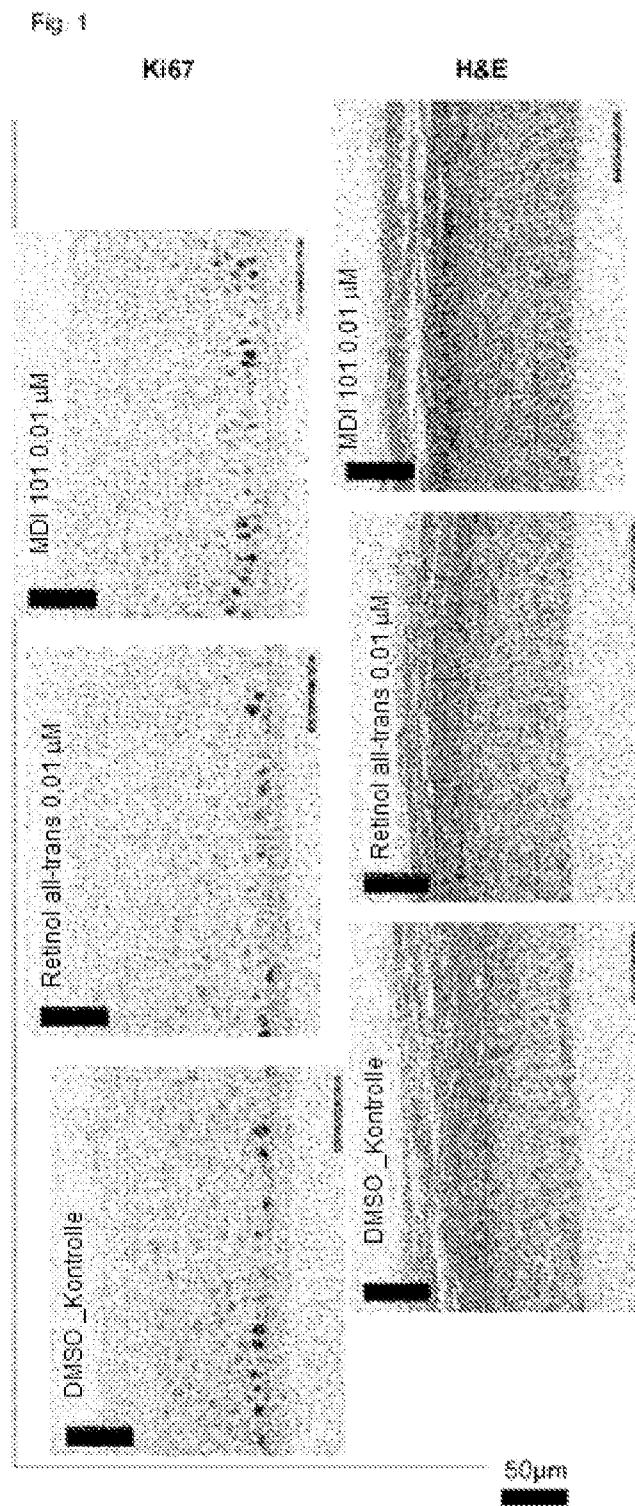


Fig. 2

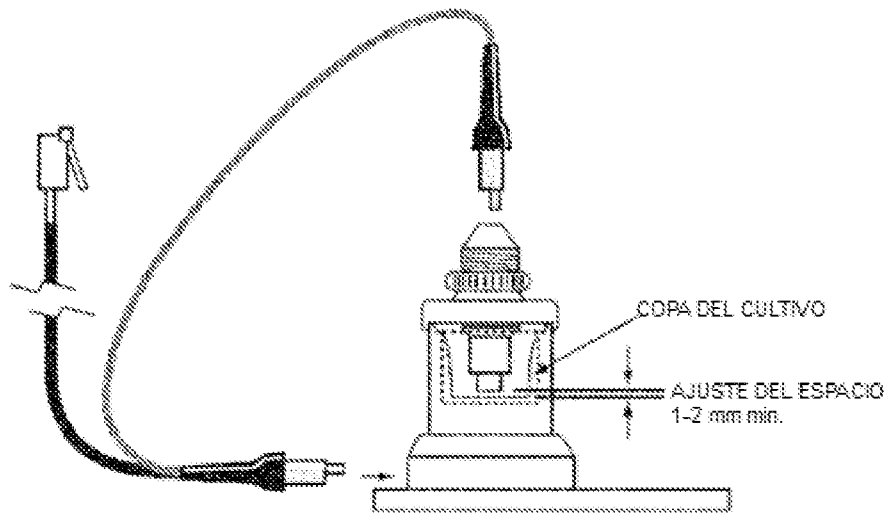


Fig. 3

