

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 669**

51 Int. Cl.:

A61K 8/06 (2006.01)

A61K 8/27 (2006.01)

A61K 8/60 (2006.01)

A61K 8/89 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2020 PCT/EP2020/065661**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2020 WO20245383**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2020 E 20729794 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024 EP 3979976**

54 Título: **Composición tópica que comprende isomerato de sacárido**

30 Prioridad:

07.06.2019 EP 19178934

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

04.04.2025

73 Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.00%)

Wilhelminasingel 39

6221 BE Maastricht, NL

72 Inventor/es:

DELAUNE, MATHILDE;

JANSSEN, ANNE y

RADOMSKY, KARINA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 3 010 669 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

Composición tópica que comprende isomerato de sacárido

5 La presente invención se refiere a composiciones tópicas que comprenden un isomerato de sacárido, un filtro UV basado en polisiloxano y óxido de cinc microfino, así como al uso de un isomerato de sacárido para reducir la adherencia de una composición tópica que comprende un filtro UV basado en polisiloxano y un óxido de cinc microfino.

10 Es bien conocido que la radiación ultravioleta (UV) en la luz solar tiene un efecto dañino sobre la piel. Además de los conocidos daños agudos (quemaduras solares), también existen daños a largo plazo, tales como un riesgo aumentado a desarrollar cáncer de piel. Además, la exposición a la radiación UV es responsable de la mayor parte de las arrugas y manchas de la edad en nuestro rostro. Por consiguiente, para proteger la piel contra los efectos perjudiciales de la luz UV, se ha desarrollado una gama de sustancias de filtro UV fotoprotectoras que pueden incorporarse en preparaciones tópicas de protector solar.

15 Las composiciones de protector solar, tales como, por ejemplo, Mentholatum Sunplay Sport Sunscreen Lotion SPF 50+ PA++++, que comprende óxido de cinc con trietoxicaprilsilano y polisilicona-15, son conocidas en la técnica anterior.

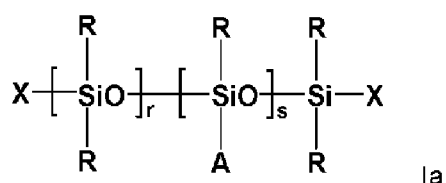
20 Los protectores solares modernos deben proteger de forma eficaz y segura la piel contra los efectos nocivos de la radiación UV. Por tanto, los protectores solares en general contienen diversos filtros UV-B (longitud de onda: 280-320 nm) y UV-A (longitud de onda: 320-400 nm). Estos filtros, sin embargo, a menudo hacen que el protector solar sea pegajoso, lo que, en particular al usarlos en la playa, significa que la arena acaba adhiriéndose a las partes de la piel en las que se ha aplicado la crema. Cuanto mayor sea el contenido de filtro UV en una preparación, mayor será este problema. Para contrarrestar el problema de la adherencia, los consumidores tienden a usar menos protector solar, lo que, sin embargo, da lugar a una protección insuficiente.

30 Aunque no ha habido ausencia de intentos por desarrollar composiciones de protector solar que presenten una adherencia reducida, este problema aún no se ha resuelto en la máxima satisfacción.

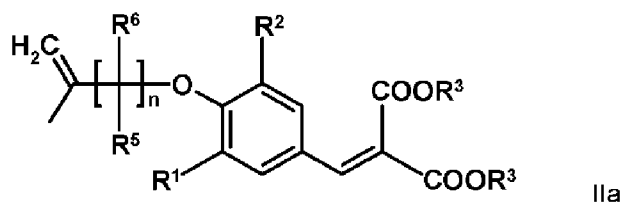
Por lo tanto, hay una necesidad continuada de desarrollar formulaciones de protector solar novedosas que presenten una adherencia reducida.

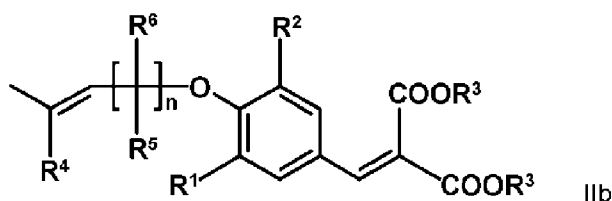
35 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que la adición de un isomerato de sacárido a una composición de protección sola que comprende un filtro UV basado en polisiloxano y óxido de cinc microfino provocó una reducción significativa de la adherencia.

40 Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición tópica que comprende un isomerato de sacárido, un filtro UV basado en polisiloxano y óxido de cinc microfino, en donde el filtro UV basado en polisiloxano es un compuesto de acuerdo con la fórmula la



45 en donde
X significa metilo,
A significa el grupo de fórmula IIa o IIb,





R significa metilo,

R¹ y R² significan hidrógeno, metoxi o etoxi o uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es metilo, metoxi o etoxi,

R³ significa metilo o etilo,

R⁴ significa hidrógeno o metilo,

R⁵ y R⁶ significan hidrógeno,

r es aproximadamente de 5 a 150,

s es de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, y

n tiene un valor de 1.

El término "tópica", como se usa en este documento, aquí se entiende que significa aplicación externa a sustancias queratinosas, que son, en particular, la piel, el cuero cabelludo, las pestañas, las cejas, las uñas, las membranas mucosas y el cabello, preferiblemente la piel de un ser humano.

El isomerato de sacárido (CAS 100843-69-4) es un agente cosmético bien conocido con mecanismo de unión único para piel usado para hidratación de corta y larga duración. El isomerato de sacárido, por ejemplo, está disponible en el mercado con la marca comercial PENTAVITIN® de DSM Nutritional Products Ltd o Hyanify de Lipotec. El isomerato de sacárido más preferido en todas las realizaciones de la presente invención es PENTAVITIN®, que comprende como ingrediente activo un isomerato de sacárido que consiste esencialmente en glucosa, fructosa, manosa y galactosa.

La cantidad del isomerato de sacárido en las composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención es preferiblemente en el intervalo de un 0,01 a un 10 % en peso, más preferiblemente en el intervalo de un 0,1 a un 7,5 % en peso, muy preferiblemente en el intervalo de un 0,2 a un 5 % en peso, basada en el peso total de la composición tópica. Intervalos adecuados adicionales son de un 0,25 a un 2,5 % en peso y de un 0,5 a un 2 % en peso.

De acuerdo con una realización adicional, el filtro UV basado en polisiloxano en la composición tópica tiene un residuo cromóforo del tipo de benzalmalonato.

La expresión "alquilo C₁₋₆" se refiere a grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, pentilo y neopentilo. La expresión "alcoxi C₁₋₆" se refiere a los correspondientes grupos alcoxi.

En todas las realizaciones de la presente invención, R es preferiblemente metilo.

Los residuos R¹ y R² son preferiblemente hidrógeno, metoxi o etoxi, más preferiblemente hidrógeno, o uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es metilo, metoxi o etoxi.

Los residuos R³ son preferiblemente metilo o etilo, más preferiblemente etilo.

Preferiblemente, R⁴ es hidrógeno o metilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno y n es 1.

Los compuestos de polisiloxano que tienen un grupo A de fórmula general Ila y IIb y su preparación se describen en la solicitud de patente europea EP-A0538431. Estos compuestos de polisiloxano son los más preferidos.

En los compuestos de polisiloxano lineales de acuerdo con la fórmula Ia, el residuo A que porta el cromóforo puede estar conectado a los grupos finales del polisiloxano (X=A) o puede estar distribuido estadísticamente sobre el polímero.

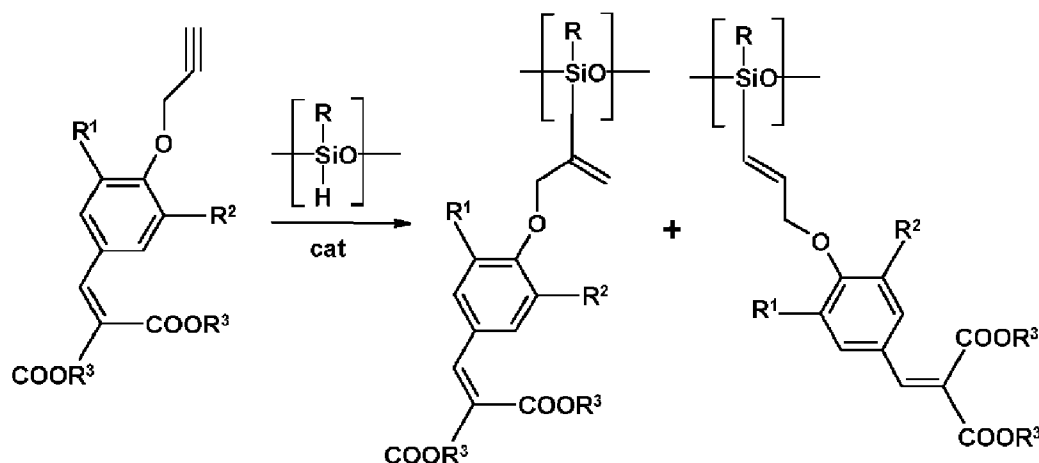
Se prefieren compuestos de polisiloxano lineales, en donde el residuo A que porta el cromóforo está estadísticamente distribuido. Dichos compuestos de polisiloxano preferidos tiene al menos una unidad que porta el residuo cromóforo (s = 1), preferiblemente s tiene un valor de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, más preferiblemente una media estadística de aproximadamente 4. El número de r de las otras unidades de silicona presentes en los compuestos de polisiloxano es preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 150, más preferiblemente una media estadística de aproximadamente 60.

Los compuestos de polisiloxano en donde un 20 % o menos, preferiblemente menos de un 10 %, de las unidades de siloxano totales son unidades que portan un residuo cromóforo se prefieren con respecto a las propiedades cosméticas.

La relación de unidades de polisiloxano que tienen un residuo cromóforo A de fórmula Ila a las que tienen un residuo

cromóforo A de fórmula IIb no es crucial. Dicha relación puede ser de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 19:1, preferiblemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 9:1, más preferiblemente aproximadamente 4:1.

- 5 Los compuestos de polisiloxano la, en donde A es un residuo de fórmula IIa o IIb, pueden prepararse como se describe en el documento EP-B0538431 por sililación de los correspondientes benzalmalonatos de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



- 10 en donde R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente.

La sililación del éster dietílico de 4-(2-propiniloxi)fenil metileno puede realizarse empleando procedimientos conocidos para la adición de átomos de hidrógeno unidos a silicio a grupos que contienen insaturación alifática. Dichas reacciones se catalizan en general por un metal del grupo de platino o un complejo de dicho metal. Ejemplos de catalizadores que pueden emplearse son platino sobre carbono, ácido cloroplatínico, acetil acetato de platino, complejos de compuestos de platino con compuestos insaturados, por ejemplo, olefinas y divinil disiloxanos, complejos de compuestos de rodio y paladio y complejos de compuestos de platino en soporte de sustratos inorgánicos. La reacción de adición puede realizarse a presión reducida, atmosférica o aumentada. Puede usarse un disolvente, por ejemplo, tolueno o xileno, en la mezcla de reacción aunque la presencia del disolvente no es esencial. También se prefiere realizar la reacción a temperaturas de reacción elevadas, por ejemplo, de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 150 °C.

- 25 Son particularmente preferidos compuestos de fórmula general Ia, en donde
 X significa metilo,
 A significa el grupo de fórmula IIa o IIb,
 R significa metilo,
 R¹ y R² significan hidrógeno, metoxi o etoxi o uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es metilo, metoxi o etoxi,
 R³ significa metilo o etilo,
 R⁴ significa hidrógeno o metilo,
 R⁵ y R⁶ significan hidrógeno,
 r es aproximadamente de 5 a 150,
 s es de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, y
 n tiene un valor de 1.

- 35 Los más preferidos son polisiloxanos lineales de fórmula general Ia, en donde
 X significa metilo,
 A significa un grupo de fórmula IIa o IIb,
 R significa metilo,
 R¹ y R² significa hidrógeno,
 R³ significa etilo,
 R⁴ significa hidrógeno,
 R⁵ y R⁶ significan hidrógeno,
 r es una media estadística de aproximadamente 60.
 s es una media estadística de aproximadamente 4 y
 n tiene un valor de 1.

Este filtro UV basado en polisiloxano más preferido en todas las realizaciones de la presente invención es polisilicona-15 (INCI), que está disponible en el mercado con el nombre comercial PARSOL[®] SLX en DSM Nutritional Products Ltd.

- 50

La cantidad del filtro UV basado en polisiloxano y en particular de polisilicona-15 en las composiciones de acuerdo con la presente invención se selecciona preferiblemente en el intervalo de un 0,1 a un 15 % en peso, tal como en el intervalo de un 0,5 a un 10 % en peso, tal como muy preferiblemente en el intervalo de un 1 a un 5 % en peso basada en el peso total de la composición. Intervalos adecuados adicionales son de un 0,2 a un 10 % en peso, un 0,3-10 % en peso o de un 0,4 a un 10 % en peso.

La expresión óxido de cinc microfino se refiere a cualquier partícula de óxido de cinc adecuada para su uso como filtro UV, es decir, un óxido de cinc que tiene un tamaño de partícula que es útil principalmente para su incorporación en una composición de protector solar. Ventajosamente, el óxido de cinc microfino consiste en partículas que tienen un tamaño de partícula principal de menos de aproximadamente 300 nm, por ejemplo, menos de aproximadamente 200 nm o menos de aproximadamente 150 nm. Muy preferiblemente, en todas las realizaciones de la presente invención, el tamaño medio de partícula del óxido de cinc microfino de acuerdo con la presente invención se selecciona en el intervalo de 50 a 200 nm, preferiblemente en el intervalo de 75 a 150 nm, muy preferiblemente en el intervalo de 90 a 130 nm.

La expresión "tamaño medio de partícula", como se usa en este documento, se refiere a la distribución media de tamaños de partícula basada en número Dn50 (también conocida como Dn0,5) determinada por difracción láser, por ejemplo, con un analizador de distribución de tamaños de partícula Horiba LA-960 o un Malvern Mastersizer 2000 (ISO 13320:2009).

De acuerdo con la invención, también es ventajoso recubrir superficialmente las partículas de óxido de cinc. El recubrimiento superficial puede comprender proporcionar a las partículas de óxido metálico una fina capa inorgánica u orgánica hidrófila o hidrófoba por métodos conocidos de por sí. De acuerdo con la presente invención los diferentes recubrimientos superficiales también pueden contener agua. Como resultado del tratamiento superficial, se confiere al óxido metálico un carácter hidrófilo, anfífilo o hidrófobo.

Ejemplos de recubrimientos superficiales inorgánicos que son adecuados para los propósitos de la presente invención comprenden óxido de aluminio (Al_2O_3), hidróxido de aluminio $\text{Al}(\text{OH})_3$, óxido de aluminio hidrato (también: alúmina, CAS-n.º: 1333-84-2), hexametáfosfato de sodio (NaPO_3)₆, metafosfato de sodio (NaPO_3)_n, dióxido de silicio (SiO_2) (también: sílice, CAS-n.º: 7631-86-9) y óxido de hierro (Fe_2O_3). Estos recubrimientos superficiales inorgánicos pueden presentarse solos, en combinación y/o en combinación con materiales de recubrimiento orgánicos.

Ejemplos de recubrimientos superficiales orgánicos que son adecuados para su uso en la presente invención incluyen estearato de aluminio vegetal o animal, ácido esteárico vegetal o animal, ácido láurico, dimetilpolisiloxano (también: dimeticona), metilpolisiloxano (meticona), simeticona (una mezcla de dimetilpolisiloxano con una longitud promedio de cadena de aproximadamente 200 a aproximadamente 350 unidades de dimetilsiloxano y gel de sílice), trietoxicaprililsilano, y octiltrimetoxisilano. Estos recubrimientos superficiales orgánicos pueden presentarse solos, en combinación y/o en combinación con materiales de recubrimiento inorgánicos. Preferiblemente, el óxido de cinc de acuerdo con la presente invención no está recubierto o está recubierto con dimeticona, meticona o trietoxicaprililsilano, muy preferiblemente el óxido de cinc de acuerdo con la presente invención está recubierto superficialmente con trietoxicaprililsilano.

Además se prefiere que el óxido de cinc sea un polvo blanco que consiste en óxido de cinc presente como estructuras cristalinas de wurtzita.

Las partículas de óxido de cinc para su uso de acuerdo con la presente invención y las predispersiones de partículas de óxido de cinc están disponibles, por ejemplo, de BASF como Z-Cote o Z-Cote HP1 (recubrimiento de un 2 % de dimeticona), de Tayca como MZ-505S (recubrimiento de un 5 % de meticona) o de DSM Nutritional Products Ltd como PARSOL® ZX (recubrimiento de un 2-3,5 % de trietoxicaprililsilano).

Más preferiblemente, en todas las realizaciones de acuerdo con la presente invención, el óxido de cinc es un polvo blanco que consiste en óxido de cinc presente como estructuras cristalinas de wurtzita, recubierto con trietoxicaprililsilano, que tiene un contenido de óxido de cinc de un 96-98 %, un contenido de trietoxicaprililsilano de un 2-3,5 % y un tamaño medio de partícula de 90 a 130 nm.

En todas las realizaciones de la presente invención, la cantidad del óxido de cinc microfino se selecciona preferiblemente en el intervalo de un 0,1 % en peso a un 20 % en peso, más preferiblemente en el intervalo de un 0,5 % en peso a un 15 % en peso, muy preferiblemente en el intervalo de un 1 % en peso a un 10 % en peso, tal como en el intervalo de un 5 % en peso a un 10 % en peso, basada en el peso total de la composición tópica.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición tópica de acuerdo con las realizaciones descritas en este documento para su uso como protector solar.

En una realización adicional más, la invención se refiere al uso de isomerato de sacárido para reducir la adherencia de una composición tópica que comprende un filtro UV basado en polisiloxano y óxido de cinc microfino, de acuerdo con las realizaciones descritas en este documento.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a un método para reducir la adherencia y/o la adherencia de arena en la piel de una composición tópica que comprende un filtro UV basado en polisiloxano y óxido de cinc microfino, abarcando dicho método la etapa de incorporar isomerato de sacárido en dicha composición tópica, de acuerdo con las realizaciones descritas en este documento, antes de aplicar dicha composición a la piel y opcionalmente apreciar el efecto.

10 Como las composiciones tópicas de acuerdo con la invención están destinadas a aplicación tópica, se entiende bien que comprenden un medio fisiológicamente aceptable, es decir, un medio compatible con sustancias queratinosas, tales como la piel, las membranas mucosas y fibras queratinosas. En particular, el medio fisiológicamente aceptable es un vehículo cosméticamente aceptable.

15 La expresión "vehículo cosméticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a todos los vehículos y/o excipientes y/o diluyentes convencionalmente usados en composiciones cosméticas tópicas tales como, en particular, en preparaciones de cuidado de la piel.

20 Las composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención se preparan preferiblemente mezclando el isomerato de sacárido, el filtro UV basado en polisiloxano y el óxido de cinc microfino con todas las definiciones y preferencias dadas en este documento con un vehículo cosméticamente aceptable.

La cantidad exacta de vehículo dependerá del nivel real del isomerato de sacárido, el filtro UV basado en polisiloxano y el óxido de cinc microfino y cualquier otro ingrediente opcional que un experto en la materia clasificaría como distinto del vehículo (por ejemplo, otros ingredientes activos).

25 En una realización ventajosa, las composiciones cosméticas o farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden de un 50 % a un 99 %, preferiblemente de un 60 % a un 98 %, más preferiblemente de un 70 % a un 98 %, tal como, en particular, de un 80 % a un 95 % de un vehículo, basado en el peso total de la composición tópica.

30 En una realización ventajosa particular, el vehículo consiste además en al menos un 40 % en peso, más preferiblemente en al menos un 50 % en peso, muy preferiblemente en al menos un 55 % en peso de agua, tal como, en particular, de un 55 a un 90 % en peso de agua.

35 En particular, la composición tópica de acuerdo con la presente invención es composiciones cosméticas o farmacéuticas, preferiblemente composiciones cosméticas (no terapéuticas).

En una realización, las composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención se aplican a tejido queratinoso de mamífero tal como, en particular, a piel humana o el cuerpo cabelludo y el cabello humanos.

40 La expresión "composición cosmética", como se usa en la presente solicitud, se refiere a composiciones cosméticas como se define en el encabezado "Kosmetika" en Römpf Lexikon Chemie, 10.^a edición 1997, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, así como a composiciones cosméticas como se divulga en A. Domsch, "Cosmetic Compositions", Verlag für chemische Industrie (ed. H. Ziolkowsky), 4.^a edición, 1992.

45 Composiciones tópicas preferidas de acuerdo con la invención son preparaciones de cuidado de la piel, preparaciones decorativas y preparaciones funcionales.

50 Ejemplos de preparaciones de cuidado de la piel son, en particular, preparaciones protectoras contra la luz, preparaciones antienvjecimiento, preparaciones para el tratamiento del fotoenvjecimiento, aceites corporales, lociones corporales, geles corporales, cremas de tratamiento, pomadas de protección de la piel, polvos para la piel, geles hidratantes, pulverizadores hidratantes, hidratantes faciales y/o corporales, preparaciones de bronceado de la piel (es decir, composiciones para el bronceado artificial/sin sol y/o poner morena la piel humana), por ejemplo, cremas de autobronceado, así como preparaciones blanqueantes de la piel.

55 Ejemplos de preparaciones decorativas son, en particular, barras de labios, sombras de ojos, máscaras, formulaciones de maquillaje secas y húmedas, coloretes y/o polvos.

60 Ejemplos de preparaciones funcionales son composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen ingredientes activos tales como preparaciones de hormonas, preparaciones de vitaminas, preparaciones de extracto vegetal, preparaciones de antienvjecimiento y/o preparaciones antimicrobianas (antibacterianas o antifúngicas) sin limitarse a ello.

65 En una realización particular, las composiciones tópicas de acuerdo con la invención son preparaciones protectoras contra la luz (productos de cuidado contra el sol), tales como leches de protección solar, lociones de protección solar, cremas de protección solar, aceites de protección solar, cremas de protector solar o tropicales o de cuidado diurno con un SPF (factor de protección solar). Sin de particular interés las cremas de protección solar, las lociones de protección solar, las leches de protección solar y las preparaciones de protección solar.

Las composiciones de la invención (incluyendo el vehículo) pueden comprender adyuvantes y aditivos convencionales, tales como conservantes/antioxidantes, sustancias grasas/aceites, disolventes orgánicos, siliconas, espesantes, suavizantes, emulsionantes, agentes antiespumantes, componentes estéticos tales como fragancias, tensioactivos, rellenos, polímeros aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros o mezclas de los mismos, propulsores, agentes acidificantes o basificantes, tintes, agentes de color/colorantes, abrasivos, absorbentes, agentes quelantes y/o agentes secuestrantes, aceites esenciales, sensibilizantes cutáneos, astringentes, pigmentos o cualquier otro ingrediente habitualmente formulado en dichas composiciones.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones de acuerdo con la invención también pueden comprender además ingredientes cosméticamente activos convencionalmente usados en composiciones cosméticas o farmacéuticas. Ingredientes activos ejemplares abarcan filtros UV, agentes para la prevención o reducción de inflamación; agentes reafirmantes, hidratantes, calmantes y/o energizantes, así como agentes para mejorar la elasticidad y la barrera de la piel.

Ejemplos de excipientes cosméticos, diluyentes, adyuvantes, aditivos, así como ingredientes activos normalmente usados en la industria de cuidado de la piel que son adecuados para su uso en las composiciones cosméticas de la presente invención se describen, por ejemplo, en el International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook del Consejo de Productos de Cuidado Personal (<http://www.personalcarecouncil.org/>), accesible en línea en INFO BASE (<http://online.personalcarecouncil.org/jsp/Home.jsp>), sin limitarse a ello.

Las cantidades necesarias de los ingredientes activos, así como los excipientes, diluyentes, adyuvantes, aditivos, etc. pueden determinarse, en función de la forma y aplicación deseadas del producto, fácilmente por los expertos en la materia. Los ingredientes adicionales pueden añadirse a la fase oleosa, a la fase acuosa o por separado, según se considere apropiado.

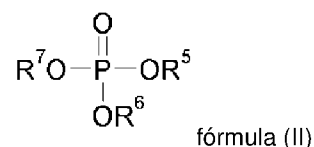
Los ingredientes cosméticamente activos útiles en este documento pueden proporcionar, en algunos casos, más de un beneficio o funcionar mediante más de un modo de acción.

Por supuesto, un experto en la materia tendrá cuidado de seleccionar los ingredientes adicionales, adyuvantes, diluyentes y aditivos opcionales mencionados anteriormente y/o sus cantidades de modo que las propiedades ventajosas asociadas de forma intrínseca con la combinación de acuerdo con la invención no se vean afectadas perjudicialmente, o no sustancialmente, por la adición o adiciones previstas.

Las composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención pueden estar en forma de una suspensión o dispersión en disolventes o sustancias grasas, o como alternativa en forma de una emulsión o microemulsión (en particular de tipo de aceite en agua (O/W) o de agua en aceite (W/O), de tipo de silicona en agua (Si/W) o de agua en silicona (W/Si), emulsión PIT, emulsión múltiple (por ejemplo, de tipo de aceite en agua en aceite (O/W/O) o de agua en aceite en agua (W/O/W)), emulsión Pickering, hidrogel, gel alcohólico, lipogel, solución de una fase o multifase o dispersión vesicular u otras formas habituales, que también pueden aplicarse por plumas, como mascarillas o como pulverizaciones.

Las composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención están ventajosamente en forma de una emulsión de aceite en agua (O/W) que comprende una fase oleosa dispersada en una fase acuosa en presencia de un emulsionante O/W. La preparación de dichas emulsiones O/W es bien conocida por los expertos en la materia y se ilustra en los ejemplos.

En una realización ventajosa, el emulsionante O/W es un emulsionante de éster fosfato. La expresión emulsionante de éster fosfato se refiere a emulsionante de ésteres fosfato de fórmula (II)



en donde R⁵, R⁶ y R⁷ pueden ser hidrógeno, un alquilo de 1 a 22 carbonos, preferiblemente de 12 a 18 carbonos; o un alquilo alcoxilado que tiene de 1 a 22 carbonos, preferiblemente de 12 a 18 carbonos, y que tiene 1 o más, preferiblemente de 2 a 25, muy preferiblemente de 2 a 12, moles de óxido de etileno, con la condición de que al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ sea un alquilo o alquilo alcoxilado como se define previamente, pero que tiene al menos 6 carbonos de alquilo en dicho grupo alquilo o alquilo alcoxilado.

Se prefieren monoésteres en que R⁵ y R⁶ son hidrógeno y R⁷ se selecciona de grupos alquilo de 10 a 18 carbonos y alcoholes grasos alcoxilados de 10 a 18 carbonos y de 2 a 12 moles de óxido de etileno. Entre el emulsionante de éster fosfato preferido están etil fosfato de alquilo C₈₋₁₀, fosfato de alquilo C₉₋₁₅, fosfato de cetareth-2, fosfato de cetareth-5, fosfato de ceteth-8, fosfato de ceteth-10, fosfato de cetilo, fosfato de pareth-4 C₆₋₁₀, fosfato de pareth-2

C₁₂₋₁₅, fosfato de pareth-3 C₁₂₋₁₅, fosfato de DEA-cetareth-2, fosfato de DEA-cetilo, fosfato de DEA-oleth-3, cetil fosfato de potasio, fosfato de deceth-4, fosfato de deceth-6 y fosfato de trilaureth-4. Un emulsionante de éster fosfato particular de acuerdo con la invención es cetilfosfato de potasio, por ejemplo, disponible en el mercado como Amphisol® K en DSM Nutritional Products Ltd Kaiseraugst.

5 Emulsionantes O/W adecuados adicionales de acuerdo con la presente invención abarcan dipolihidroxiestearato de PEG-30, dilaurato de PEG-4, dioleato de PEG-8, peroleato de PEG-40 sorbitán, cocoato de PEG-7 glicerilo, glicéridos de almendra de PEG-20, aceite de ricino hidrogenado de PEG-25, estearato de glicerilo (y) estearato de PEG-100, olivato de PEG-7, oleato de PEG-8, laurato de PEG-8, glicéridos de almendra de PEG-60, sesquiestearato de metil glucosa de PEG-20, estearato de PEG-40, estearato de PEG-100, laurato de PEG-80 sorbitán, esteareth-2, esteareth-10
 10 12, oleth-2, ceteth-2 laureth-4, oleth-10, oleth-10/éter olefílico de polioxilo 10, ceteth-10, isoesteareth-20, cetareth-20, oleth-20, esteareth-20, esteareth-21, ceteth-20, isoceteth-20 laureth-23, esteareth-100, estearato citrato de glicerilo, estearato de glicerilo (autoemulsionante), ácido esteárico, sales de ácido esteárico, diestearato de poligliceril-3-metilglucosa. Otros emulsionantes adecuados son oleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, isoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, laurilglucósido, decilglucósido, estearoilglutamato de sodio, poliestearato de sacarosa y polliisobuteno hidratado. Además, se pueden usar uno o más polímeros sintéticos como emulsionantes. Por ejemplo, copolímero de PVP eicoseno, polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀, copolímero de acrilatos/metacrilato de esteareth-20, copolímero de PEG-22/dodecilglicol, copolímero de PEG-45/dodecilglicol y mezclas de los mismos. Un emulsionante preferido particular a usar en las composiciones tópicas de acuerdo con la
 20 presente invención es ácido polihidroxiesteárico, cetareth-6 opcionalmente en mezcla con alcohol estearílico, cetareth-25, así como mezclas de los mismos.

Otra clase adecuada particular de emulsionantes O/W son un sistema autoemulsionante no iónico derivado de aceite de oliva, por ejemplo, conocido como (nombre INCI) olivato de cetearilo y olivato de sorbitán (composición química: éster de sorbitán y éster cetearílico de ácidos grasos de aceite de oliva) vendido con el nombre comercial OLIVEM
 25 1000.

Están disponibles en el mercado emulsionantes poliméricos adecuados adicionales tales como poli(ácido acrílico) modificado de forma hidrófoba tal como polímeros cruzados de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀ que están disponibles en el mercado con el nombre comercial Pemulen® TR-1 y TR-2 por Noveon.

Otra clase de emulsionantes particularmente adecuados son ésteres o diésteres de poliglicerol de ácidos grasos también denominados éster/diéter de poliglicerilo (es decir, un polímero en que uno o más ácidos grasos están unidos por esterificación con poliglicerina) tal como, por ejemplo, disponible en el mercado en Evonik como Isolan GPS [nombre INCI diisoestearato/polihidroxiestearato/sebacato de poliglicerilo-4 (es decir diéter de una mezcla de ácido isoesteárico, polihidroxiesteárico y sebáico con poliglicerina-4)] o Dehymuls PGPH disponible en Cognis (nombre INCI dipolihidroxiestearato de poliglicerilo-2).

También son adecuados éter de polialquilenglicol tal como Brij 72 (éter de polioxietilen(2)estearilo) o Brij 721 (éter de polioxietilen (21) estearilo, por ejemplo, disponible en Croda).

El al menos un emulsionante O/W, respectivamente Si/W, se usa preferiblemente en una cantidad de un 0,5 a un 10 % en peso, tal como en particular en el intervalo de un 0,5 a un 5 % en peso, tal como muy en particular en el intervalo de un 0,5 a un 4 % en peso, basada en el peso total de la composición.

45 Emulsionantes W/O o W/Si adecuados de acuerdo con la presente invención son poligliceril-2-dipolihidroxiestearato, dipolihidroxiestearato de PEG-30, cetil dimeticona copoliol, diisoestearato de poliglicerilo-3, ésteres de poliglicerol de ácido oleico/isoesteárico, hexarricinoleato de poliglicerilo-6, oleato de poliglicerilo-4, oleato de poliglicerilo-4/cocoato de PEG-8 propilenglicol, estearato de magnesio, estearato de sodio, laurato de potasio, ricinoleato de potasio, cocoato de sodio, sebacato de sodio, ricinato de potasio, oleato de sodio y mezclas de los mismos. Emulsionantes W/Si adecuados adicionales son lauril poligliceril-3 polidimetilsiloxietil dimeticona y/o PEG-9 polidimetilsiloxietil dimeticona y/o cetil PEG/PPG-10/1 dimeticona y/o polímero cruzado de PEG-12 dimeticona y/o PEG/PPG-18/18 dimeticona. El al menos un emulsionante W/O se usa preferiblemente en una cantidad de aproximadamente un 0,001 a un 10 % en peso, más preferiblemente en una cantidad de un 0,2 a un 7 % en peso con respecto al peso total de la composición.

55 Las composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención contienen ventajosamente además al menos un cotensioactivo tal como, por ejemplo, seleccionado del grupo de mono- y diglicéridos y/o alcoholes grasos. El cotensioactivo se usa en general en una cantidad seleccionada en el intervalo de un 0,1 a un 10 % en peso, tal como en particular en el intervalo de un 0,5 a un 7 % en peso, tal como muy en particular en el intervalo de un 1 a un 5 % en peso, basada en el peso total de la composición. Cotensioactivos adecuados particulares se seleccionan de la lista de alcoholes alquílicos tales como alcohol cetílico (Lorol C16 Lanette 16), alcohol cetearílico (Lanette O), alcohol estearílico (Lanette 18), alcohol behenílico (Lanette 22), estearato de glicerilo, miristato de glicerilo (Estol 3650), cocoglicéridos hidrogenados (Lipocire Na10), así como mezclas de los mismos.

65 Las composiciones en forma de emulsiones de O/W de acuerdo con la invención pueden proporcionarse, por ejemplo, en todas las formas de formulación para emulsiones de O/W, por ejemplo, en forma de suero, leche o crema, y se

preparan de acuerdo con los métodos habituales. Las composiciones que son objeto de la invención están destinadas a aplicación tópica y pueden constituir en particular una composición dermatológica o cosmética, por ejemplo, destinada a proteger la piel humana contra los efectos adversos de la radiación UV (antiarrugas, antienvjecimiento, hidratante, protección solar y similares).

5 De acuerdo con una realización ventajosa de la invención, las composiciones constituyen una composición cosmética y están destinadas a aplicación tópica a la piel.

10 Finalmente, un objeto de la invención es un método para el tratamiento cosmético de sustancias queratinosas tales como, en particular, la piel, en donde una composición como se define anteriormente se aplica a las sustancias queratinosas tal como, en particular, a la piel. El método es adecuado en particular para proteger la piel contra los efectos adversos de la radiación UV, tales como, en particular, quemaduras solares y/o fotoenvejecimiento.

15 De acuerdo con la presente invención, las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender además ingredientes tales como ingredientes para aclarar la piel; prevención del bronceado; tratamiento de la hiperpigmentación; prevención o reducción de acné, arrugas, arrugas finas, atrofia y/o inflamación; quelantes y/o secuestrantes; anticelulitis y adelgazantes (por ejemplo, ácido fitánico), reafirmantes, hidratantes y energizantes, autobronceadores, calmantes, así como agentes para mejorar la elasticidad y la barrera de la piel y/o además sustancias de filtro UV y vehículos y/o excipientes o diluyentes convencionalmente usados en composiciones tópicas.

20 Si no se indica nada más, los excipientes, aditivos, diluyentes, etc. mencionados a continuación son adecuados para las composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención. Las cantidades necesarias de adyuvantes y aditivos cosméticos y dermatológicos puede determinarlas fácilmente el experto en la materia, en función del producto deseado. Los ingredientes adicionales pueden añadirse a la fase oleosa, a la fase acuosa o por separado, según se considere apropiado. El modo de adición puede adaptarlo fácilmente un experto en la materia.

25 Los ingredientes cosméticamente activos útiles en este documento pueden proporcionar, en algunos casos, más de un beneficio o funcionar mediante más de un modo de acción.

30 Las composiciones cosméticas tópicas de la invención también pueden contener adyuvantes y aditivos cosméticos habituales, tales como conservantes/antioxidantes, sustancias grasas/aceites, agua, disolventes orgánicos, siliconas, espesantes, suavizantes, emulsionantes, filtros solares, agentes antiespumantes, humectantes, componentes estéticos tales como fragancias, tensioactivos, rellenos, agentes secuestrantes, polímeros aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros o mezclas de los mismos, propulsores, agentes acidificantes o basificantes, tintes, coloraciones/colorantes, abrasivos, absorbentes, aceites esenciales, sensibilizantes de la piel, astringentes, agentes antiespumantes, pigmentos o nanopigmentos, por ejemplo, los adecuados para proporcionar un efecto fotoprotector bloqueando físicamente la radiación ultravioleta, o cualquier otro ingrediente formulado habitualmente en composiciones cosméticas. Dichos ingredientes cosméticos normalmente usados en la industria de cuidado de la piel, que son adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención se describen, por ejemplo, en el CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, segunda edición (1992), The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc. sin limitarse a ello.

35 40

Las cantidades necesarias de los adyuvantes y aditivos cosméticos y dermatológicos pueden elegir las fácilmente, en función del producto deseado, los expertos en este campo y se ilustrarán en los ejemplos, sin limitarse a ello.

45 Por supuesto, un experto en la materia tendrá cuidado de seleccionar el compuesto o compuestos adicionales opcionales mencionados anteriormente y/o sus cantidades de modo que las propiedades ventajosas asociadas de forma intrínseca con la combinación de acuerdo con la invención no se vean afectadas perjudicialmente, o no sustancialmente, por la adición o adiciones previstas.

50 En un aspecto ventajoso de la invención, las composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención no contienen (es decir, están exentas de) 3-(4-metilbencilideno)-alcanfor, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (INCI: oxibenzona) y 2-ciano-3,3-difenilacrilato de etilhexilo (INCI: octocrileno).

55 En otro aspecto ventajoso de la invención, las composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención comprenden además uno o más de adipato de dibutilo, carbonato de dicaprililo, benzoato de alquilo C12-C15, carbonato de caprililo, triglicérido cáprico/caprilico, así como mezclas de los mismos.

60 En un aspecto ventajoso adicional más de la invención, las composiciones tópicas de la presente invención comprenden además un conservante y/o un potenciador de conservante, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en fenoxietanol, etilhexilglicerina, hexilglicerina, caprilato de glicerilo, caprililglicol, 1,2-hexanodiol, propanodiol, propilenglicol, p-hidroxiafetofenona, así como mezclas de los mismos, muy preferiblemente seleccionado del grupo de p-hidroxiafetofenona y hexilglicerina, así como mezclas de los mismos. Cuando está presente, el conservante respectivamente el potenciador de conservante se usa preferiblemente en una cantidad de un 0,01 a un 2 % en peso, más preferiblemente en una cantidad de un 0,05 a un 1,5 % en peso, muy preferiblemente en una cantidad de un 0,1 a un 1,0 % en peso, basada en el peso total de la composición.

65

En otro aspecto ventajoso, las composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención están exentas de cualquier parabeno, cloruro de bencetonio, piroctona olamina, arginato de lauroilo, metilisotiazolinona, clormetilisotiazolinona, bronopol, cloruro de benzalconio, compuestos liberadores de formaldehído, ácido salicílico, triclosán, DMDM hidantoína, clorfenesina e IPBC (carbamato de yodopropinilbutilo).

En un aspecto ventajoso adicional más, las composiciones tópicas de la presente invención comprenden además uno o más de glicerina o poli(ácido hidroxiesteárico), así como mezclas de los mismos.

En un aspecto ventajoso adicional más, las composiciones tópicas de la presente invención comprenden además un agente espesante, preferiblemente una goma tal como goma xantana o goma de Caesalpina spinosa o un poliacrilato tal como polímero cruzado-6 de poliacrilato, así como mezclas de los mismos.

Las composiciones tópicas de acuerdo con la invención en general tienen un pH en el intervalo de 3 a 10, preferiblemente un pH en el intervalo de 4 a 8 y muy preferiblemente un pH en el intervalo de 4 a 7. El pH puede ajustarse fácilmente según se desee con ácidos adecuados tales como, por ejemplo, ácido cítrico o bases tales como NaOH de acuerdo con métodos convencionales en la técnica.

Las composiciones tópicas de acuerdo con la invención pueden contener además uno o más emolientes que calman y suavizan la piel. Como ejemplo, el emoliente puede ser carbonato de dicaprililo o benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅. Otros emolientes son silicona (dimeticona, ciclometicona), aceites vegetales (semillas de uva, semillas de sésamo, jojoba, etc.), mantecas (manteca de cacao, manteca de karité), alcoholes (alcohol estearílico, alcohol cetílico) y derivados del petróleo (vaselina, vaselina líquida).

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente las composiciones y efectos de la presente invención. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo:

Todas las evaluaciones sensitivas se han realizado usando la emulsión mostrada en la tabla 1, que se preparó de acuerdo con métodos convencionales en la técnica. La determinación de los rasgos característicos sensitivos se realizó entonces de acuerdo con un proceso de evaluación sensitiva descriptiva de acuerdo con el protocolo resumido a continuación:

- Panelistas bien formados evaluaron el parámetro de adherencia en una escala de 0-100 en comparación con las referencias usadas para calibrar esta escala.
- La aplicación se hizo en la superficie anterior del antebrazo.
- Se aplicaron 50 microlitros de la respectiva emulsión en un punto con un área de aplicación de 20 cm² (el radio es 2,5 cm) correspondiente a una aplicación tópica de 2,5 mg/cm².
- Después de la aplicación, la respectiva emulsión se frotó hasta que el producto se absorbió por la piel.
- El parámetro de adherencia se evaluó inmediatamente después de la fase de frotado.
- Se hizo un análisis estadístico mediante el cálculo del valor de *p* (valor de *p* de ANOVA): Si el valor de *p* es de menos de 0,05, no existe una diferencia significativa.

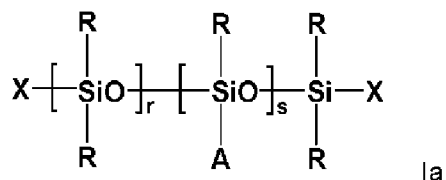
Tabla 1: Formulaciones (todas las cantidades se dan en % en peso)

	Marca comercial	INCI	Ref	Ref	Ref	Inv
A	Finsolv TN	Benzoato de alquilo C12-15	5	5	5	5
	Cetiol CC	Carbonato de caprililo	5	5	5	5
	Myritol 318	Triglicérido cáprico/caprílico	5	5	5	5
	Dispersun DSP-OL300	Poli(ácido hidroxiesteárico)	1	1	1	1
	Parsol® SLX	Polisilicona-15	-	-	3	3
B	Parsol® ZX	ZnO, trietoxi-caprililsilano	10	10	10	10
C	Emulgade A6	Cetareth-6 y alcohol estearílico	2	2	2	2
	Eumulgin B25	Cetareth-25	2	2	2	2
	Lanette O	Alcohol cetearílico	2	2	2	2
	Lanette 22	Alcohol behenílico	2	2	2	2
D	Symsave H	Hidroxiacetofenona	0,5	0,5	0,5	0,5
	Solagum TARA	Goma de Caesalpina spinosa	0,2	0,2	0,2	0,2
	Sepimax zen	Polímero cruzado-6 de poliacrilato	0,5	0,5	0,5	0,5
	Adekanol CHG	Hexilglicerina	0,5	0,5	0,5	0,5
	Agua		c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
	Glicerina	Glicerina	5	5	5	5
E	Pentavitin	Isomerato de sacarido	-	1	-	1
	Adherencia		14,5	15,2	14,0	10,7*
*Valor de <i>p</i> de ANOVA 0,046						

5 Como puede recopilarse de los resultados presentados anteriormente, se consiguió una reducción significativa de la adherencia mediante la adición de isomerato de sacárido a una composición que comprende PARSOL® SLX y PARSOL® ZX.

REIVINDICACIONES

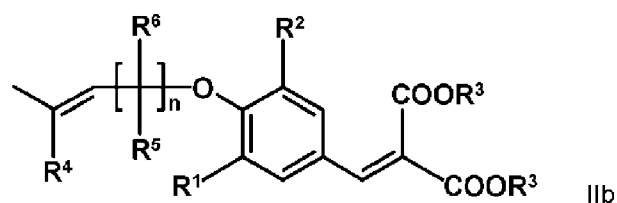
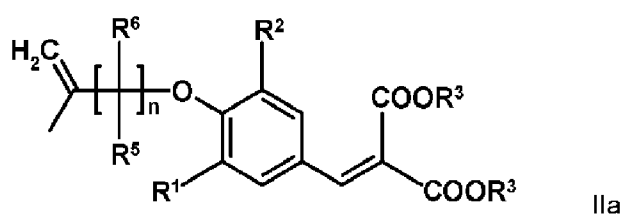
1. Una composición tópica que comprende un isomerato de sacárido, un filtro UV basado en polisiloxano y óxido de cinc microfino, en donde el filtro UV basado en polisiloxano es un compuesto de acuerdo con la fórmula la



en donde

X significa metilo,

A significa el grupo de fórmula IIa o IIb,



R significa metilo,

R¹ y R² significan hidrógeno, metoxi o etoxi o uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es metilo, metoxi o etoxi,

R³ significa metilo o etilo,

R⁴ significa hidrógeno o metilo,

R⁵ y R⁶ significan hidrógeno,

r es aproximadamente de 5 a 150,

s es de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, y

n tiene un valor de 1.

2. La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad del isomerato de sacárido se selecciona en el intervalo de un 0,01 a un 10 % en peso, preferiblemente en el intervalo de un 0,1 a un 7,5 % en peso, muy preferiblemente en el intervalo de un 0,2 a un 5 % en peso, basada en el peso total de la composición tópica.

3. La composición tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el filtro UV basado en polisiloxano es polisilicona-15.

4. La composición tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad del filtro UV basado en polisiloxano se selecciona en el intervalo de un 0,1 a un 15 % en peso, preferiblemente en el intervalo de un 0,5 a un 10 % en peso, muy preferiblemente en el intervalo de un 1 a un 5 % en peso, basada en el peso total de la composición.

5. La composición tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el óxido de cinc microfino tiene un tamaño de partícula principal de menos de 300 nm, preferiblemente de menos de 200 nm.

6. La composición tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el óxido de cinc microfino tiene un tamaño medio de partícula seleccionado en el intervalo de 50 a 200 nm, preferiblemente en el intervalo de 75 a 150 nm, muy preferiblemente en el intervalo de 90 a 130 nm determinado por difracción láser.

7. La composición tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el óxido de cinc microfino está recubierto superficialmente, preferiblemente con dimeticona, meticona o trietoxicaprililsilano, muy preferiblemente con trietoxicaprililsilano.

8. La composición tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad

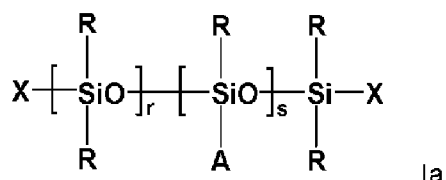
del óxido de cinc microfino se selecciona en el intervalo de un 0,1 % en peso a un 20 % en peso, preferiblemente en el intervalo de un 0,5 % en peso a un 10 % en peso, muy preferiblemente en el intervalo de un 5 % en peso a un 10 % en peso, basada en el peso total de la composición.

5 9. La composición tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición está en forma de una emulsión de aceite en agua (O/W) que comprende una fase oleosa dispersada en una fase acuosa en presencia de un emulsionante O/W.

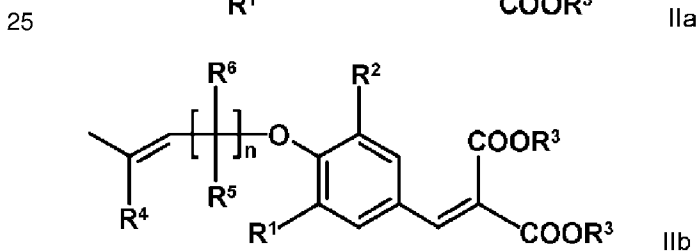
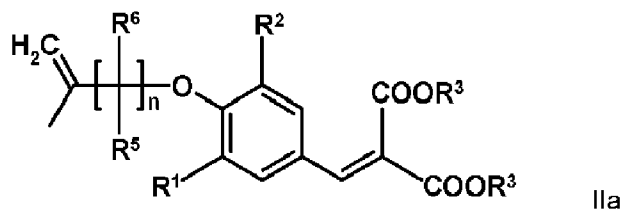
10 10. La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el emulsionante O/W se selecciona del grupo que consiste en cetareth-25 y cetareth-6 y alcohol estearílico, así como mezclas de los mismos.

11. La composición tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como protector solar.

15 12. Uso de isomerato de sacárido para reducir la adherencia de una composición tópica que comprende un filtro UV basado en polisiloxano y óxido de cinc microfino, en donde el filtro UV basado en polisiloxano es un compuesto de acuerdo con la fórmula la

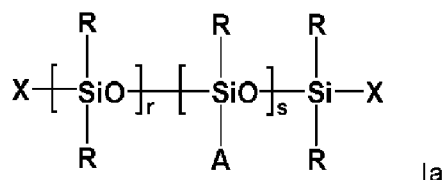


20 en donde
X significa metilo,
A significa el grupo de fórmula IIa o IIb,



30 R significa metilo,
R¹ y R² significan hidrógeno, metoxi o etoxi o uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es metilo, metoxi o etoxi,
R³ significa metilo o etilo,
R⁴ significa hidrógeno o metilo,
R⁵ y R⁶ significan hidrógeno,
r es aproximadamente de 5 a 150,
35 s es de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, y
n tiene un valor de 1.

40 13. Método para reducir la adherencia y/o la adherencia de arena en la piel de una composición tópica que comprende un filtro UV basado en polisiloxano y óxido de cinc microfino, abarcando dicho método la etapa de incorporar isomerato de sacárido en dicha composición tópica antes de aplicar dicha composición a la piel, en donde el filtro UV basado en polisiloxano es un compuesto de acuerdo con la fórmula la

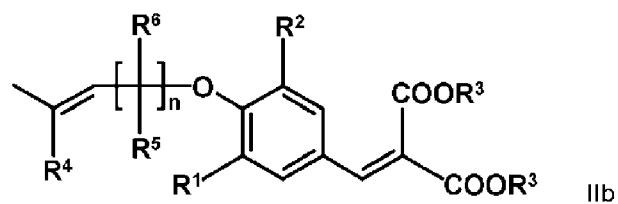
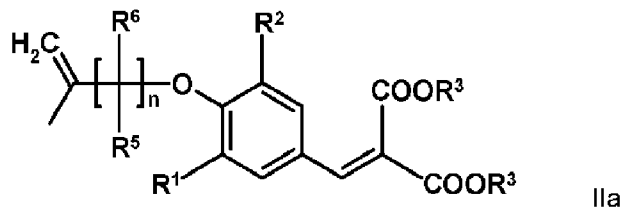


en donde

X significa metilo,

A significa el grupo de fórmula IIa o IIb,

5



- 10 R significa metilo,
 R¹ y R² significan hidrógeno, metoxi o etoxi o uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es metilo, metoxi o etoxi,
 R³ significa metilo o etilo,
 R⁴ significa hidrógeno o metilo,
 R⁵ y R⁶ significan hidrógeno,
 15 r es aproximadamente de 5 a 150,
 s es de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, y
 n tiene un valor de 1.