



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 842**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/31 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01119972 .6**

86 Fecha de presentación : **18.08.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1284133**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.02.2003**

54 Título: **Mezclas de principios activos.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2007

73 Titular/es: **Cognis IP Management GmbH**
Henkelstrasse 67
40589 Düsseldorf, DE

72 Inventor/es: **Rull Prous, Santiago;**
Granolleras Castello, Anna y
Alaoui Ismaili, Smail

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Mezclas de principios activos.

5 **Campo de la invención**

La invención se encuentra en el campo de la cosmética y se refiere a mezclas de principios activos nuevas que contienen una combinación sinérgica de antioxidantes naturales.

10 **Estado de la técnica**

Probablemente no desde los tiempos de Cleopatra, de la que se conoce, que solía tomar regularmente baños en leche de burra, existe el deseo de conservar la frescura y belleza de la piel joven hasta en la vejez. Mientras que en el pasado los planteamientos se restringían más bien a la superficie de la piel y muchas veces de manera puramente empírica, en cambio en las últimas dos décadas se han producido muchos conocimientos sobre la influencia de factores medioambientales y su intervención en el metabolismo. Esta comprensión de los desarrollos se utiliza hoy (y previsible-mente en el futuro aún en medida mucho más fuerte), para abrir nuevos caminos, para contrarrestar consecuentemente el envejecimiento de la piel, y para, (quién sabe) quizás conseguir un día el objetivo de Cleopatra.

20 Sin embargo, hasta entonces queda un largo camino por delante y hace falta discutir los factores medioambientales, que constituyen las dificultades esenciales para ello. Se sabe, naturalmente, que los rayos UV-A generan radicales de oxígeno reactivos en células humanas ("especies de oxígeno reactivo" = ROS ("reactive oxygen species")) y por eso son responsables de manera decisiva del efecto del envejecimiento de la piel. Además es habitual para el experto, que determinados antioxidantes que aparecen en el metabolismo natural, tales como por ejemplo flavinas, forfirinas, 25 pterinas, pero también NADH y NADPH reaccionan con estas ROS y con eso pueden contrarrestar en cierta medida las acciones dañinas de los radicales. [Cosmètoologie, 11, 32-36 (1996)].

Junto a esta acción primaria hay también un efecto secundario, que desencadenan los rayos UV preferiblemente en células viejas. Así informan Gedaleta *et al.* en Biochimie, 80(10), 863-870 (1998) sobre un aumento de la actividad inducido en las mitocondrias por ROS, que conduce a una emisión excesiva de las denominadas metaloproteinasas de matriz (MMP (Matrix-Metallo-Proteinases)), especialmente de colagenasas que contienen zinc, gelatinasas y estro-30 melisina. Las MMP tienen sin embargo la propiedad de afectar a las macromoléculas dérmicas del tejido conjuntivo, tales como proteoglicano, colágeno y elastina, romper los enlaces peptídicos y con ello así mismo contribuir de manera causal al envejecimiento de la piel. También en procesos inflamatorios en la piel los macrófagos y los granulocitos neu-35 trófilos polimorfonucleares segregan proteasas tales como por ejemplo la serina-proteasa elastasa o metaloproteasas de matriz (MMP) tales como colagenasa y otra elastasa más, que degrada la elastina y que pertenece a las MMP.

Un modo viable de contrarrestar estos efectos consiste por tanto en aumentar la concentración de inhibidores de las MMP que están presentes de por sí de manera natural en el metabolismo o añadir inhibidores de las MMP 40 sintéticos. Ejemplos de esto son por ejemplo cisteína, TIMP (inhibidor tisular de la proteinasa de matriz, "tissue inhibitor of matrix proteinase"), o-fenantrolinea o ácido hidroxámico. Más profundamente en el mecanismo de las MMP se internan los estudios de Fisher *et al.* [J. Clin. Invest. 101, 1432-1440 (1998); Nature 379, 335-339 (1996)], que proponen la utilización de sustancias de este tipo, que contrarrestan la activación de la AP-1 dirigida por UV-B. Así pudo por ejemplo demostrarse que el ácido retinoico y la dexametasona inhiben el factor de transcripción de la 45 AP-1, que es responsable de la estimulación del gen MMP.

Un grupo adicional de sustancias, que se mencionan en relación con la inhibición de las MMP, lo representan las denominadas "procianolodinas oligómeras" (OPC) y flavonoides, que se aislaron por primera vez en 1947 por Masquellier a partir de la *Vitis vinifera*. Masquellier también reconoció por primera vez la propiedad de las OPC, de 50 poder capturar radicales [documento US 4.698.360]. Si bien las OPC no inhiben directamente las MMP, sí protegen las fibras de colágeno y elastina ante el ataque de las proteinasas. En los estudios de Robert *et al.* se demostró que la proantocianidina A2 de la *Vitis vinifera* representa un antioxidante activo tanto para los radicales hidrófilos como para los lipófilos, que cuenta con una inhibición de elastasa moderada, mientras que la propiedad de inhibir la colagenasa, está más bien débilmente marcada. [J. Med. Esth. Et Chir. 10, 211-217 (1993)].

55 El objetivo de la invención ha consistido por consiguiente en unir los conocimientos de Masquellier y poner a disposición nuevas mezclas de principios activos, que se caracterizan por una acción superior y a este respecto pueden utilizarse especialmente para la lucha contra el envejecimiento de la piel.

60 **Descripción de la invención**

Objeto de la invención son mezclas de principios activos que contienen

- (a) catequinas
- (b) quercitinas y
- (c) resveratroles.

Sorprendentemente se encontró que los tres componentes muestran una acción antioxidante sinérgica y se caracterizan al contrario que los principios activos encontrados por Masquellier a partir de la semilla de uva o corteza de pino, sobre todo por una inhibición de las MMP mejorada. A este respecto es de especial ventaja, que se obtienen de distintas partes de la mismas planta (de la uva) y pueden después mezclarse de manera correspondiente, lo que además hace atractiva a la invención tanto ecológica como económicamente.

A consecuencia de eso, un objeto adicional de la invención se refiere a mezclas de principios activos que contienen

- (a) extractos de semillas de uva,
- (b) extractos de hojas de uva y
- (c) extractos de pieles de uva

Extracción

Tal como ya se comentó al principio, las preparaciones pueden obtenerse mediante el mezclado de los principios activos individuales. Sin embargo se prefiere producir por separado los extractos de las distintas partes de la uva y entonces mezclarlos. A este respecto, los extractos de semillas de uva contienen polifenoles y especialmente catequinas, por regla general en cantidades de hasta el 15 y preferiblemente del 10 al 12% en peso, los extractos de hojas de uva, quercitinas habitualmente en cantidades de hasta el 5 y preferiblemente del 3 al 4% en peso y los extractos de pieles de uva, resveratroles en cantidades también normalmente de hasta el 5 y preferiblemente del 3 al 4% en peso. Sin embargo, también pueden utilizarse extractos de laboratorio, que contienen entre el 25 y el 80% en peso de principios activos.

La producción de los extractos puede tener lugar de manera en sí conocida, es decir por ejemplo mediante la extracción acuosa, alcohólica o acuosa-alcohólica de las plantas o partes de las plantas. Con respecto a los procedimientos de extracción adecuados habituales tales como la maceración, la remaceración, la digestión, la maceración por movimiento, la extracción por turbulencia, la extracción ultrasónica, la extracción en contracorriente, la percolación, la repercolación, la evacolación (extracción a presión reducida), la diacolación y la extracción sólido-líquido a reflujo continuo que se realiza en un extractor Soxhlet, que son familiares para el experto y en principio que todos pueden aplicarse, se remite para mayor sencillez a Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, (5ª edición, volumen 2, págs. 1026-1030, Editorial Springer, Berlin-Heidelberg-Nueva York 1991). Para la utilización a escala industrial es ventajoso el método de percolación. Como material de partida pueden utilizarse plantas o partes de plantas frescas, sin embargo, habitualmente se parte de plantas y/o partes de las plantas secas, que pueden triturarse mecánicamente antes de la extracción. A este respecto son adecuados todos los métodos de trituración conocidos por el experto, como ejemplo se menciona la molienda por congelación. Como disolvente para la realización de las extracciones pueden usarse disolventes orgánicos, agua (preferiblemente agua caliente a una temperatura superior a 80°C y especialmente superior a 95°C) o mezclas de disolventes orgánicos y agua, especialmente alcoholes de bajo peso molecular con contenidos en agua más o menos altos. Especialmente se prefiere la extracción con metanol, etanol, pentano, hexano, heptano, acetona, propilenglicoles, polietilenglicoles así como acetato de etilo así como mezclas de los mismos así como sus mezclas acuosas. La extracción tiene lugar por regla general a de 20 a 100°C, preferiblemente a de 30 a 90°C, especialmente a de 60 a 80°C. En una forma de realización preferida, la extracción tiene lugar bajo atmósfera de gas inerte para impedir la oxidación de los principios activos del extracto. Esto es importante especialmente en extracciones a temperaturas superiores a 40°C. Los tiempos de extracción se ajustan por el experto dependiendo del material de partida, del procedimiento de extracción, de la temperatura de extracción, de la razón del disolvente con respecto a la materia prima entre otros. Tras la extracción, los extractos brutos obtenidos pueden someterse dado el caso a etapas habituales adicionales, tales como por ejemplo purificación, concentración y/o decoloración. En caso deseado, los extractos así producidos pueden someterse por ejemplo a una separación selectiva de sustancias contenidas individuales no deseadas. La extracción puede tener lugar hasta cualquier grado de extracción, pero se realiza normalmente hasta el agotamiento. Rendimientos típicos (= cantidad de sustancia seca del extracto con respecto a la cantidad de materia prima utilizada) en la extracción de hojas secas se encuentran en el intervalo de desde el 3 hasta el 15, especialmente del 6 al 10% en peso. La presente invención comprende el conocimiento de que las condiciones de extracción así como los rendimientos de los extractos finales pueden seleccionarse por el experto según cada campo de utilización deseado. Estos extractos, que por regla general presentan contenidos en principio activo (= contenido en sustancia sólida) en el intervalo de desde el 0,5 hasta el 10% en peso, pueden utilizarse como tales, sin embargo también es posible eliminar completamente el disolvente mediante secado, especialmente secado por congelación o por pulverización, quedando un sólido coloreado de rojo intenso. Los extractos también pueden servir como material de partida para la obtención de los principios activos puros mencionados anteriormente, siempre que éstos no puedan producirse de manera sintética más fácil y económicamente. A consecuencia de eso, el contenido en principio activo en los extractos puede ascender a del 5 al 100, preferiblemente del 50 al 95% en peso. Los extractos pueden encontrarse por sí mismos como preparaciones acuosas y/o disueltas en disolventes orgánicos así como sólidos libres de agua, secados por congelación o por pulverización. Como disolventes orgánicos se tienen en cuenta en este contexto por ejemplo los alcoholes alifáticos con de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo etanol), cetonas (por ejemplo acetona), hidrocarburos halogenados (por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno), ésteres o polioles de bajo peso molecular (por ejemplo glicerina o glicoles).

Las mezclas de principios activos pueden contener los componentes en la razón en peso de (a):(b):(c) de 1:(de 0,1 a 10):(de 0,1 a 10). Preferiblemente, la razón en peso asciende a 1:(de 0,5 a 5):(de 0,5 a 5). El contenido total de los componentes (a) a (c) se encuentra habitualmente en el intervalo de desde el 0,1 hasta el 25, preferiblemente del 0,3 al 15 y especialmente del 8 al 12% en peso. A este respecto, por regla general se trata de preparaciones acuosas o acuosas/alcohólicas. Alternativamente, sin embargo las preparaciones pueden encontrarse también deshidratadas, es decir en forma de polvo sólido.

Aplicabilidad comercial

Tal como ya se comentó, las mezclas de principios activos se caracterizan por una acción antioxidante sinérgica, que puede aprovecharse especialmente para la protección de la piel frente a la radiación UV y por tanto el envejecimiento. Correspondientemente a esto, los objetos de la invención adicionales se refieren al uso de las mezclas de principios activos para la producción de preparaciones cosméticas o farmacéuticas o aditivos alimenticios así como como antioxidantes, captadores de radicales y especialmente inhibidores de las MMP. Las mezclas pueden estar contenidas en los productos finales en cantidades de desde el 0,1 hasta el 10, preferiblemente del 0,5 al 5 y especialmente del 1 al 2% en peso.

Preparaciones cosméticas y/o farmacéuticas

Las mezclas de principios activos según la invención pueden servir para la producción de preparaciones cosméticas y/o farmacéuticas, tales como por ejemplo champús, lociones para el cabello, baños de espuma, baños de ducha, cremas, geles, lociones, soluciones alcohólicas y acuosas/alcohólicas, emulsiones, cera/masa de grasa, preparados en barra, polvos o pomadas. Estos agentes pueden contener además como aditivos y sustancias auxiliares tensioactivos, cuerpos oleosos, emulsionantes, ceras de brillo perlado, agentes que dan consistencia, espesantes, agentes superengrasantes, estabilizadores, polímeros, compuestos de silicona, grasas, ceras, lecitinas, fosfolípidos, principios activos biógenos, factores de protección frente a la luz UV, antioxidantes, desodorantes, antitranspirantes, agentes anticasca, formadores de películas, agentes de hinchamiento, repelentes de insectos, autobronceadores, inhibidores de la tirosina (agentes despigmentantes), hidrótopos, solubilizantes, conservantes, esencias de perfume, colorantes y similares.

Tensioactivos

Como sustancias tensioactivas pueden estar contenidos tensioactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos y/o anfóteros o zwitteriónicos, cuyo porcentaje en el agente habitualmente asciende a aproximadamente del 1 al 70, preferiblemente del 5 al 50 y especialmente del 10 al 30% en peso. Ejemplos habituales de tensioactivos aniónicos son jabones, sulfonatos de alquilbenceno, sulfonatos de alcanos, sulfonatos de olefinas, sulfonatos de alquil éter, sulfonatos de éteres de glicerina, sulfonatos ésteres α -metílicos, ácidos sulfograsos, sulfatos de alquilo, éter sulfatos de alcohol graso, éter sulfatos de glicerina, éter sulfatos de ácidos grasos, hidroxisulfatos de éteres mixtos, (éter) sulfatos de monoglicéridos, (éter) sulfatos de amidas de ácidos grasos, sulfosuccinatos de mono y dialquilo, sulfosuccinamatos de mono y dialquilo, sulfotriglicéridos, jabones amidados, ácidos etercarboxílicos y sus sales, isotionatos de ácidos grasos, sarcosinatos de ácidos grasos, tauratos de ácidos grasos, N-acilaminoácidos, tales como por ejemplo acilatos de acilo, tartratos de acilo, glutamatos de acilo y aspartatos de acilo, sulfatos de alquiloligoglucósidos, condensados de proteínas-ácidos grasos (especialmente productos vegetales a base de trigo) y (éter) fosfatos de alquilo. Siempre que los tensioactivos aniónicos contengan cadenas de poliglicoléter, pueden presentar estos una distribución convencional, sin embargo preferiblemente una distribución de homólogos limitada. Ejemplos típicos de tensioactivos no iónicos son poliglicol éter de alcohol graso, poliglicol éter de alquilfenol, poliglicol éter de ácidos grasos, poliglicol éter de amida de ácidos grasos, poliglicol éter de amina graso, triglicéridos alcoxlados, éteres mixtos o acetales del formaldehído mixtos, dado el caso oligoglucósidos de alqu(en)ilo o derivados del ácido glucurónico parcialmente oxidados, N-alquilglucamidas de ácidos grasos, hidrolizados de proteínas (especialmente productos vegetales a base de trigo), ésteres de ácidos grasos de polioles, ésteres de la sacarosa, ésteres de sorbitanos, polisorbatos y óxidos de amina. Siempre que los tensioactivos no iónicos contengan cadenas de poliglicol éter, éstos pueden presentar una distribución convencional, sin embargo, preferiblemente una distribución de homólogos limitada. Ejemplos típicos de tensioactivos catiónicos son compuestos de amonio cuaternario, tal como por ejemplo el cloruro de dimetildiestearilamonio, y esterquats, especialmente sales de ésteres de trialcanolaminas de ácidos grasos. Ejemplos típicos de tensioactivos anfóteros o zwitteriónicos son alquilbetaínas, alquilamidobetaínas, aminopropionatos, aminoglicinatos, imidazolinibetaínas y sulfobetaínas. En el caso de los tensioactivos mencionados se trata exclusivamente de compuestos conocidos. Con respecto a la estructura y producción de estas sustancias se remite a los trabajos de vista general correspondientes por ejemplo a J. Falbe (ed.), "Surfactants in Consumer Products", editorial Springer, Berlin, 1987, págs. 54-124 o J. Falbe (ed.), "Katalysatoren, Tenside und Mineralöladditive", editorial Thieme, Stuttgart, 1978, págs. 123-217. Ejemplos típicos de tensioactivos suaves especialmente adecuados, es decir especialmente compatibles con la piel son poliglicoléter sulfatos de alcoholes grasos, sulfatos de monoglicéridos, sulfosuccinatos de mono y/o dialquilo, isotionatos de ácidos grasos, sarcosinatos de ácidos grasos, tauratos de ácidos grasos, glutamatos de ácidos grasos, sulfonatos de α -olefinas, ácidos etercarboxílicos, alquiloligoglucósidos, glucamidas de ácidos grasos, alquilamidobetaínas, anfoacetals y/o condensados de proteínas-ácidos grasos, preferiblemente los últimos a base de proteínas de trigo.

Cuerpos oleosos

Como cuerpos oleosos se tienen en consideración por ejemplo los alcoholes de Guerbet a base de alcoholes grasos con de 6 a 18, preferiblemente de 8 a 10 átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos C₆-C₂₂ lineales con alcoholes

grasos C₆-C₂₂ lineales o ramificados o ésteres de ácidos carboxílicos C₆-C₁₃ ramificados con alcoholes grasos C₆-C₂₂ lineales o ramificados, tales como por ejemplo miristato de miristilo, palmitato de miristilo, estearato de miristilo, isoestearato de miristilo, oleato de miristilo, behenato de miristilo, erucato de miristilo, miristato de cetilo, palmitato de cetilo, estearato de cetilo, isoestearato de cetilo, oleato de cetilo, behenato de cetilo, erucato de cetilo, miristato de estearilo, palmitato de estearilo, estearato de estearilo, isoestearato de estearilo, oleato de estearilo, behenato de estearilo, erucato de estearilo, miristato de isoestearilo, palmitato de isoestearilo, estearato de isoestearilo, isoestearato de isoestearilo, oleato de isoestearilo, behenato de isoestearilo, oleato de isoestearilo, miristato de oleilo, palmitato de oleilo, estearato de oleilo, isoestearato de oleilo, oleato de oleilo, behenato de oleilo, erucato de oleilo, miristato de behenilo, palmitato de behenilo, estearato de behenilo, isoestearato de behenilo, oleato de behenilo, behenato de behenilo, erucato de behenilo, miristato de erucilo, palmitato de erucilo, estearato de erucilo, isoestearato de erucilo, oleato de erucilo, behenato de erucilo, y erucato de erucilo. Además son adecuados los ésteres de ácidos grasos C₆-C₂₂ lineales con alcoholes ramificados, especialmente 2-etilhexanol, ésteres de ácidos alquilhidroxicarboxílicos C₁₈-C₃₈ con alcoholes grasos C₆-C₂₂ lineales o ramificados (véase el documento DE 19756377 A1), especialmente malato de dioctilo, ésteres de ácidos grasos lineales y/o ramificados con alcoholes polivalentes (tales como por ejemplo propilenglicol, dimerdiol o trimetriol) y/o alcoholes de Guerbet, triglicéridos a base de ácidos grasos C₆-C₁₀, mezclas líquidas de mono, di, triglicéridos a base de ácidos grasos C₆-C₁₈, ésteres de alcoholes grasos C₆-C₂₂ y/o alcoholes Guerbet con ácidos carboxílicos aromáticos, especialmente ácido benzoico, ésteres de ácidos dicarboxílicos C₂-C₁₂ con alcoholes lineales o ramificados con de 1 a 22 átomos de carbono o polioles con de 2 a 10 átomos de carbono y de 2 a 6 grupos hidroxilo, aceites vegetales, alcoholes primarios ramificados, ciclohexanos sustituidos, carbonatos de alcoholes grasos C₆-C₂₂ lineales o ramificados, tales como por ejemplo carbonato de dioctilo (Cetiol® CC), carbonatos de Guerbet a base de alcoholes grasos con de 6 a 18, preferiblemente de 8 a 10 átomos de C, ésteres del ácido benzoico con alcoholes C₆-C₂₂ lineales y/o ramificados (por ejemplo Finsolv® TN), dialquil éteres lineales o ramificados, simétricos o no simétricos con de 6 a 22 átomos de carbono por grupo alquilo, tal como por ejemplo dioctil éter (Cetiol® OE), productos de apertura de anillo de ésteres de ácidos grasos epoxidados con polioles, aceites de silicona (ciclometicona, del tipo de siliciometiconas entre otros) y/o hidrocarburos alifáticos o nafténicos, tales como por ejemplo escualano, escualeno o dialquilociclohexano.

Emulsionantes

Como emulsionantes se tienen en cuenta por ejemplo tensioactivos no ionógenos de al menos uno de los grupos siguientes:

- productos de adición de desde 2 hasta 30 moles de óxido de etileno y/o de 0 a 5 moles de óxido de propileno a alcoholes grasos lineales con de 8 a 22 átomos de C, a ácidos grasos con de 12 a 22 átomos de C, a alquilfenoles con de 8 a 15 átomos de C en el grupo alquilo así como alquilaminas con de 8 a 22 átomos de carbono en el resto alquilo;
- alquil y/o alqueniloliglucósidos con de 8 a 22 átomos de carbono en el resto alqu(en)ilo y sus análogos etoxilados;
- productos de adición de desde 1 hasta 15 moles de óxido de etileno a aceite de ricino y/o aceite de ricino endurecido;
- productos de adición de desde 15 hasta 60 moles de óxido de etileno a aceite de ricino y/o aceite de ricino endurecido;
- ésteres parciales de glicerina y/o sorbitano con ácidos grasos insaturados, lineales o saturados, ramificados con de 12 a 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxicarboxílicos con de 3 a 18 átomos de carbono así como sus aductos con de 1 a 30 moles de óxido de etileno;
- ésteres parciales de poliglicerina (grado de autocondensación promedio de 2 a 8), polietilenglicol (peso molecular de 400 a 5000), trimetilolpropano, pentaeritrita, alcoholes sacáricos (por ejemplo sorbitol), alquilglucósidos (por ejemplo metilglucósido, butilglucósido, laurilglucósido) así como poliglucósidos (por ejemplo celulosa) con ácidos grasos saturados y/o insaturados, lineales o ramificados con de 12 a 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxicarboxílicos con de 3 a 18 átomos de carbono así como sus aductos con de 1 a 30 moles de óxido de etileno;
- ésteres mixtos de pentaeritrita, ácidos grasos, ácido cítrico y alcohol graso según el documento DE 1165574 PS y/o ésteres mixtos de ácidos grasos con de 6 a 22 átomos de carbono, metilglucosa y polioles, preferiblemente glicerina o poliglicerina.
- fosfato de mono, di y trialquilo así como fosfato de mono, di y/o tri-PEG-alquilo y sus sales;
- alcoholes de lanolina;
- copolímeros de polisiloxano-polialquilo-poliéter o los derivados correspondientes;
- copolímeros de bloque por ejemplo dipolihidroxistearato de polietilenglicol-30;

ES 2 274 842 T3

- emulsionantes poliméricos por ejemplo tipos pemulen (TR-1, TR-2) de Goodrich;
- polialquilenglicoles así como
- carbonato de glicerina.

- Productos de adición de óxido de etileno

Los productos de adición de óxido de etileno y/o de óxido de propileno a alcoholes grasos, ácidos grasos, alquil-fenoles o a aceite de ricino representan productos conocidos, que pueden obtenerse en el comercio. A este respecto se trata de mezclas de homólogos, cuyo grado de alcoxilación medio corresponde a la razón de las cantidades de sustancia de óxido de etileno y/u óxido de propileno y sustrato, con los que se realiza la reacción de adición. Los mono y diésteres de ácidos grasos $C_{12/18}$ de los productos de adición de óxido de etileno a glicerina se conocen a partir del documento DE 2024051 PS como agentes superengrasantes para las preparaciones cosméticas.

- Alquil y/o alqueniloligoglucósidos

Los alquil y/o alqueniloligoglucósidos, su producción y su uso se conocen a partir del estado de la técnica. Su producción tiene lugar especialmente mediante la reacción de glucosa u oligosacáridos con alcoholes primarios con de 8 a 18 átomos de carbono. Con respecto al resto glucosídico se consideran adecuados tanto los monoglucósidos, en los que un resto de azúcar cíclico está unido de manera glucosídica al alcohol graso, como glicósidos oligoméricos con un grado de oligomerización de hasta, de manera preferible, aproximadamente 8. A este respecto, el grado de oligomerización es un valor promedio estadístico, que se basa en una distribución de homólogos habitual para los productos técnicos de este tipo.

- Glicéridos parciales

Ejemplos típicos de glicéridos parciales adecuados son monoglicérido del ácido hidroxiesteárico, diglicérido del ácido hidroxiesteárico, monoglicérido del ácido isoesteárico, diglicérido del ácido isoesteárico, monoglicérido del ácido oleico, diglicérido del ácido oleico, monoglicérido del ácido ricinoleico, diglicérido del ácido ricinoleico, monoglicérido del ácido linoleico, diglicérido del ácido linoleico, monoglicérido del ácido linolénico, diglicérido del ácido linolénico, monoglicérido del ácido erúico, diglicérido del ácido erúico, monoglicérido del ácido tartárico, diglicérido del ácido tartárico, monoglicérido del ácido cítrico, diglicérido del ácido cítrico, monoglicérido del ácido málico, diglicérido del ácido málico así como sus mezclas técnicas, que pueden contener además cantidades reducidas de triglicérido subordinadas a partir del procedimiento de producción. También son adecuados los productos de adición de desde 1 hasta 30, preferiblemente de 5 a 10 moles de óxido de etileno a los glicéridos parciales mencionados.

- Ésteres de sorbitanos

Como ésteres de sorbitanos se tienen en cuenta monoisoestearato de sorbitano, sesquiisoestearato de sorbitano, diisoestearato de sorbitano, triisoestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, dioleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, monoerucato de sorbitano, sesquierucato de sorbitano, dierucato de sorbitano, trierucato de sorbitano, monoricinoleato de sorbitano, sesquiricinoleato de sorbitano, diricinoleato de sorbitano, triricinoleato de sorbitano, monohidroxiestearato de sorbitano, sesquihidroxiestearato de sorbitano, dihidroxiestearato de sorbitano, trihidroxiestearato de sorbitano, monotartrato de sorbitano, sesquitartrato de sorbitano, ditartrato de sorbitano, tritartrato de sorbitano, monocitrato de sorbitano, sesquicitrato de sorbitano, dicitrato de sorbitano, tricitrato de sorbitano, monomaleato de sorbitano, sesquimaleato de sorbitano, dimaleato de sorbitano, trimaleato de sorbitano así como sus mezclas técnicas. También son adecuados los productos de adición de desde 1 hasta 30, preferiblemente de 5 a 10 moles de óxido de etileno a los ésteres de sorbitano mencionados.

- Ésteres de poliglicerina

Ejemplos típicos de ésteres de poliglicerina adecuados son dipolihidroxiestearato de poliglicerilo-2 (Dehymuls® PGPH), diisoestearato de poliglicerina-3 (Lameform® TGI), isoestearato de poliglicerilo-4 (Isolan® GI 34), oleato de poliglicerilo-3, diisoestearato de diisoestearoilo poliglicerilo-3 (Isolan® PDI), diestearato de poliglicerilo-3 metilglucosa (Tego Care® 450), cera de abeja de poliglicerilo-3 (Cera Beilina®), caprato de poliglicerilo-4 (caprato de poliglicerol T2010/90), cetil éter de poliglicerilo-3 (Chimexane® NL), diestearato de poliglicerilo-3 (Cremophor® GS 32) y poli(ricinoleato de poliglicerilo) (Admul® WOL 1403) dimerato isoestearato de poliglicerilo así como sus mezclas. Ejemplos de poliésteres adecuados adicionales son los mono, di y triésteres de trimetilolpropano o pentaeritrita, que dado el caso reaccionan con de 1 a 30 moles de óxido de etileno, con ácido dodecanoico, ácido graso de coco, ácido graso de sebo, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido behénico y similares.

- Emulsionantes aniónicos

Emulsionantes aniónicos típicos son ácidos grasos alifáticos con de 12 a 22 átomos de carbono, tales como por ejemplo ácido palmítico, ácido esteárico o ácido behénico, así como ácidos dicarboxílicos con de 12 a 22 átomos de carbono, tales como por ejemplo ácido azelaico o ácido sebáico.

- *Emulsionantes anfóteros y catiónicos*

Adicionalmente, pueden usarse como emulsionantes, tensioactivos zwitteriónicos. Como tensioactivos zwitteriónicos se denominan aquellos compuestos tensioactivos que tienen en la molécula al menos un grupo amino cuaternario y al menos un grupo carboxilato y un grupo sulfonato. Tensioactivos zwitteriónicos especialmente adecuados son las denominadas betainas tales como los glicinatos de N-alquil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo el glicinato de cocoalquildimetilamonio, glicinatos de N-acilaminopropil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo el glicinato de cocoacilaminopropildimetilamonio, y 2-alquil-3-carboximetil-3-hidroxiethylimidazolininas con de 8 a 18 átomos de carbono, respectivamente, en el grupo alquilo o acilo así como el glicinato de cocoacilaminoethylhidroethylcarboximetilo. Especialmente se prefiere el derivado de amida del ácido graso conocido bajo la denominación CTFA Cocamidopropil Betaine. También emulsionantes adecuados son tensioactivos anfólicos. Por tensioactivos anfólicos se entienden aquellos compuestos tensioactivos que contienen, además de un grupo alquilo $C_{8/18}$ o acilo en la molécula, al menos un grupo amino libre y al menos un grupo $-COOH$ o $-SO_3H$ y son aptos para la formación de sus sales internas. Ejemplos de tensioactivos anfólicos adecuados son N-alquilglicinas, ácidos N-propiónicos, ácidos N-alquilaminobutíricos, ácidos N-alquilaminodipropiónicos, N-hidroxiethyl-N-alquilamidopropilglicinas, N-alquiltaurinas, N-alquilsarcosinas, ácidos 2-alquilaminopropiónicos y ácidos alquilaminoacéticos con aproximadamente de 8 a 18 átomos de C en el grupo alquilo, respectivamente. Tensioactivos anfólicos especialmente preferidos son el aminopropionato de N-cocoalquilo, el aminopropionato de cocoacilaminoethyl y la acilsarcosina $C_{12/18}$. Finalmente se consideran también tensioactivos catiónicos como emulsionantes, prefiriéndose especialmente aquellos del tipo de los esterquats, preferiblemente las sales del éster de trietanolamina del ácido digraso metilcuaternizado.

Grasas y ceras

Ejemplos típicos de grasas son los glicéridos, es decir los productos animales o vegetales sólidos o líquidos, que se componen básicamente de ésteres de glicerina mezclados de ácidos grasos de alto peso molecular, como ceras se tienen en cuenta entre otras ceras naturales, tales como por ejemplo cera de candelilla, cera carnauba, ceras japonesas, cera de esparto, cera de corcho, cera guaruma, cera de aceite de germen de arroz, cera de caña de azúcar, cera ouricury, cera montana, cera de abejas, cera de goma laca, blanco de ballena, lanolina (lanolina), grasa de rabadilla, ceresina, ozoquerita (cera mineral), petrolatum, ceras de parafina, microceras; ceras modificadas químicamente (ceras duras), tales como por ejemplo ceras del éster montánico, ceras sasol, ceras de yoyoba hidrogenadas así como ceras sintéticas, tales como por ejemplo ceras de polialquileño y ceras polietilenglicol. Además de las grasas se tienen en cuenta también como aditivos las sustancias similares a las grasas, tales como las lecitinas y los fosfolípidos. Bajo la denominación lecitinas el experto entiende cada uno de los glicero-fosfolípidos, que se forman a partir de ácidos grasos, glicerina, ácido fosfórico y colina mediante la esterificación. Por tanto, las lecitinas también se denominan con frecuencia en el mundo técnico como fosfatidilcolinas (PC). Como ejemplos de lecitinas naturales se mencionan las cefalinas, que también se denominan como ácidos fosfatídicos y representan derivados de los ácidos 1,2-diacyl-sn-glicerol-3-fosfóricos. Por el contrario, por fosfolípidos se entiende habitualmente los mono y preferiblemente los diésteres del ácido fosfórico con glicerina (fosfatos de glicerina), que en general se tienen en cuenta para las grasas. Además se tienen en cuenta también las esfingosinas o los esfingolípidos.

Ceras de brillo perlado

Como ceras de brillo perlado se tienen en cuenta por ejemplo: ésteres de alquilenglicol, especialmente diestearato de etilenglicol; alcanolamidas de ácidos grasos, especialmente dietanolamida del ácido graso de coco; glicéridos parciales, especialmente monoglicérido del ácido esteárico; ésteres de ácidos carboxílicos polivalentes, dado el caso hidroxisustituidos con alcoholes grasos con de 6 a 22 átomos de carbono, especialmente los ésteres de cadena larga del ácido tartárico; sustancias grasas, tales como por ejemplo alcoholes grasos, cetonas grasas, aldehídos grasos, éteres grasos y carbonatos grasos, que en total presentan al menos 24 átomos de carbono, especialmente ladrona (diundecilcetona) y diestearil éter; ácidos grasos tales como ácido esteárico, ácido hidroxiesteárico o ácido behénico, productos de apertura de anillo de epóxidos de olefinas con de 12 a 22 átomos de carbono con alcoholes grasos con de 12 a 22 átomos de carbono y/o polioles con de 2 a 15 átomos de carbono y de 2 a 10 grupos hidroxilo así como sus mezclas.

Agentes que dan consistencias y espesantes

Como agentes que dan consistencia se consideran en primera línea los alcoholes grasos o los hidroxialcoholes grasos con de 12 a 22 y preferiblemente de 16 a 18 átomos de carbono y además glicéridos parciales, ácidos grasos o hidroxiácidos grasos. Se prefiere una combinación de estas sustancias con alquiloligoglucósidos y/o N-metilglucamidas de ácidos grasos de igual longitud de cadena y/o poli(12-hidroxiestearatos de poliglicerina). Espesantes adecuados son por ejemplo del tipo del aerosil (ácidos silícicos hidrófilos), polisacáridos, especialmente goma xantano, goma guar, agar-agar, alginatos y tilosinas, carboximetilcelulosa e hidroxiethyl e hidroxipropilcelulosa, además mono y diésteres de polietilenglicol de alto peso molecular de ácidos grasos, poliácridatos (por ejemplo Carbopole® y tipos Pemulen de Goodrich; Synthalene® de Sigma; tipos Ketrol de Kelco; tipos Sepigel de Seppic; tipos Salcare de Allied Colloids), poliácridamidas, polímeros, poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona. Han resultado también como especialmente eficaces las bentonitas, tal como por ejemplo Bentone® Gel VS-5PC (Rheox), en cuyo caso se trata de una mezcla de ciclopentasiloxano, diesteardimonio hectorita y carbonato de propileno. Además se tienen en cuenta los tensioactivos, tales como por ejemplo los glicéridos de ácidos grasos etoxilados, ésteres de ácidos grasos con polioles tales como por ejemplo pentaeritrita o trimetilolpropano, etoxilatos de alcohol graso con distribución de homólogos limitada o alquiloligoglucósidos así como electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de amonio.

Agentes superengrasantes

Como agentes superengrasantes pueden usarse sustancias tales como por ejemplo lanolina y lecitina así como derivados de lanolina y lecitina polietoxilados o acilados, ésteres de ácidos grasos y poliol, monoglicéridos y alcanolamidas de ácidos grasos, sirviendo los últimos a la vez como estabilizadores de espuma.

Estabilizadores

Como estabilizadores pueden utilizarse sales metálicas de ácidos grasos, tales como por ejemplo ricinoleato o estearato de magnesio, aluminio y/o zinc.

Polímeros

Polímeros catiónicos adecuados son por ejemplo derivados de celulosa catiónicos, tal como por ejemplo una hidroxietilcelulosa cuaternizada, que puede obtenerse bajo la denominación Polymer JR 400® de Amerchol, almidones catiónicos, copolímeros de sales de dialilamonio y acrilamidas, polímeros de vinilpirrolidona/vinilimidazol cuaternizados, tal como por ejemplo Luviquat® (BASF), productos de condensación de poliglicoles y aminas, polipéptidos de colágeno cuaternizados, tal como por ejemplo sal laurildimónica de colágeno hidrolizado hidroxipilado (Lamequat®L/Grünau), polipéptidos de trigo cuaternizados, polietileniminas, polímeros de silicona catiónicos, tal como por ejemplo amodimeticona, copolímeros del ácido adípico y dimetilaminohidroxipropildietilentriamina (Cartaretine®/Sandoz), copolímeros del ácido acrílico con cloruro de dimetil-dialilamonio (Merquat®550/Chemvion), poliaminopoliamidas, tal como se describen por ejemplo en el documento FR 2252840 A así como sus polímeros solubles en agua reticulados, derivados de quitina catiónicos, tal como por ejemplo quitosano cuaternizado, dado el caso dividido de manera microcristalina, productos de condensación de dihalogenoalquilenos, tal como por ejemplo dibromobutano con bisdialquilaminas, tal como por ejemplo bis-dimetilamino-1,3-propano, goma guar catiónica, tal como por ejemplo Jaguar®CBS, Jaguar®C-17, Jaguar®C-16 de la empresa Celanese, polímeros de sales de amonio cuaternizadas, tales como por ejemplo Mirapol®A-15, Mirapol®AD-1, Mirapol®AZ-1 de la empresa Miranol.

Como polímeros aniónicos, zwitteriónicos, anfóteros y no iónicos se tienen en cuenta por ejemplo copolímeros de acetato de vinilo/ácido crotonico, copolímeros de vinilpirrolidona/acrilato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo/maleato de butilo/acrilato de isobornilo, copolímeros de metilvinil éter/anhídrido maleico y sus ésteres, poli(ácidos acrílicos) no reticulados y reticulados con polioles, copolímeros de cloruro de acrilamidopropiltrimetilamonio/acrilato, copolímeros de octilacrilamida/metacrilato de metilo/metacrilato de terc-butilaminoetilo/metacrilato de 2-hidroxipropilo, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, terpolímeros de vinilpirrolidona/metacrilato de dimetilaminoetilo/vinilcaprolactama así como dado el caso ésteres de celulosa derivatizados y siliconas. Polímeros y espesantes adecuados adicionales se representan en Cosm.Toil.108, 95 (1993).

Compuestos de silicona

Compuestos de silicona adecuados son por ejemplo dimetilpolisiloxanos, metilfenilpolisiloxanos, siliconas cíclicas, así como compuestos de silicona modificados con amino, ácido graso, alcohol, poliéter, epoxilo, flúor, glicósido y/o alquilo, que pueden encontrarse a temperatura ambiente tanto líquidos como en forma de resina. Además son adecuadas simeticonas, en cuyo caso se trata de mezclas de dimeticonas con una longitud de cadena promedio de desde 200 hasta 300 unidades de dimetilsiloxano y silicatos hidrogenados. Una visión detallada de siliconas volátiles adecuadas se encuentra además por Todd *et al.* en Cosm. Toil. 91, 27 (1976).

Antioxidantes y filtros protectores frente a la luz UV

Por factores protectores frente a la luz UV se entienden por ejemplo sustancias (filtros protectores frente a la luz) orgánicas que se encuentran líquidas o cristalinas a temperatura ambiente, que tienen la capacidad de absorber radiación ultravioleta y de emitir la energía absorbida en forma de radiación de longitud de onda mayor, por ejemplo calor. Los filtros UVB pueden ser solubles en agua o solubles en aceite. Como sustancias solubles en aceite deben mencionarse por ejemplo:

- 3-bencilidenalcanfor o 3-bencilidennorcanfor y sus derivados, por ejemplo 3-(4-metilbenciliden)alcanfor tal como se describen en el documento EP 0693471 B1;
- derivados del ácido 4-aminobenzoico, preferiblemente éster 2-etilhexílico del ácido 4-(dimetilamino)benzoico, éster 2-octílico del ácido 4-(dimetilamino)benzoico y éster amílico del ácido 4-(dimetilamino)benzoico;
- ésteres del ácido cinámico, preferiblemente éster 2-etilhexílico del ácido 4-metoxicinámico, éster propílico del ácido 4-metoxicinámico, éster amílico del ácido 4-metoxicinámico, éster 2-etilhexílico del ácido 2-ciano-3,3-fenilcinámico (octocrileno);
- ésteres del ácido salicílico, preferiblemente éster 2-etilhexílico del ácido salicílico, éster 4-isopropilbencílico del ácido salicílico, éster homometílico del ácido salicílico;

- derivados de benzofenonas, preferiblemente 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona;
- ésteres del ácido benzalmalónico, preferiblemente diéster 2-etilhexílico del ácido 4-metoxibenzomalónico;
- derivados de triazinas, tales como por ejemplo 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi)-1,3,5-triazina y octiltiazona, tal como se describen en el documento EP 0818450 A1 o dioctil butamidotriazonas (Uvasorb®HEB);
- propan-1,3-dionas, tales como por ejemplo 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propan-1,3-diona;
- derivados de cetotriciclo(5.2.1.0.)decano, tal como se describen en el documento EP 0694521 B1.

Como sustancias solubles en agua se tienen en cuenta:

- ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sus sales alcalinas, alcalinotérreas, de amonio, de alquilamonio, de alcanolamonio y de glucamonio;
- derivados del ácido sulfónico de benzofenonas, preferiblemente ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico y sus sales;
- derivados del ácido sulfónico del 3-bencilidenalcanfor, tales como por ejemplo ácido 4-(2-oxo-3-bornilidenmetil)bencenosulfónico y ácido 2-metil-5-(2-oxo-3-borniliden)sulfónico y sus sales.

Como filtros UV-A típicos se tienen en cuenta especialmente los derivados del benzoilmetano, tales como por ejemplo 1-(4'-terc-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propan-1,3-diona, 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (Parsol®1789), 1-fenil-3-(4'-isopropilfenil)propan-1,3-diona así como los compuestos de enamina, tal como se describen en el documento DE 19712033 A1 (BASF). Naturalmente pueden utilizarse también en mezclas los filtros UV-A y UV-B. Las combinaciones especialmente favorables se componen de derivados del benzoilmetano, por ejemplo 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (Parsol®1789) y éster 2-etilhexílico del ácido 2-ciano-3,3-fenilcinámico (octocrilenos) en combinación con ésteres del ácido cinámico, preferiblemente el éster 2-etilhexílico del ácido 4-metoxicinámico y/o el éster propílico del ácido 4-metoxicinámico y/o el éster amílico del ácido 4-metoxicinámico. De manera ventajosa se combinan las combinaciones de este tipo con filtros solubles en agua tal como por ejemplo el ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sus sales alcalinas, alcalinotérreas, de amonio, de alquilamonio, de alcanolamonio y de glucamonio.

Además de las sustancias solubles mencionadas también se tienen en cuenta para este fin pigmentos protectores frente a la luz insolubles, concretamente óxidos metálicos finamente dispersos o sales. Ejemplos de óxidos metálicos adecuados son especialmente óxido de zinc y óxido de titanio y además óxidos de hierro, zirconio, silicio, manganeso, aluminio y cerio así como sus mezclas. Como sales pueden utilizarse silicatos (talco), sulfato de bario o estearato de zinc. Los óxidos y las sales se usan en forma de pigmentos para las emulsiones de protección de la piel y de cuidado de la piel y cosméticos decorativos. A este respecto, las partículas deben presentar un diámetro medio inferior a 100 nm, preferiblemente entre 5 y 50 nm y especialmente entre 15 y 30 nm. Pueden presentar una forma esférica, sin embargo también pueden utilizarse partículas tales que tienen una forma elipsoide o de otra manera diferente de la conformación esférica. Los pigmentos también pueden encontrarse tratados superficialmente, es decir hidrofiliados o hidrofobados. Ejemplos típicos son dióxidos de titanio recubiertos, tales como por ejemplo óxido de titanio T 805 (Degussa) o Eusolex®T2000 (Merck). A este respecto, como agentes de recubrimiento hidrófobos se tienen en cuenta sobre todo siliconas y especialmente a este respecto trialcóxioctilsilanos o simeticonas. En protectores solares se utilizan preferiblemente los denominados micro o nanopigmentos. Preferiblemente se usa óxido de zinc micronizado. Filtros protectores frente a la luz adecuados adicionales deben tomarse de la visión por P. Finkel en SÖFW-Journal 122, 543 (1996) así como de Part. Kosm. 3, 11 (1999).

Además de los dos grupos mencionados anteriormente de sustancias protectoras frente a la luz primarias, pueden utilizarse también agentes protectores frente a la luz secundarios del tipo de los antioxidantes, que interrumpen la cadena de reacción fotoquímica, que se desencadena cuando la radiación UV penetra en la piel. Ejemplos típicos para esto son aminoácidos (por ejemplo glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, imidazoles (por ejemplo ácido urocánico) y sus derivados, péptidos tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (por ejemplo anserina), carotenoides, caroteno (por ejemplo α -caroteno, β -caroteno, licopeno) y sus derivados, ácido clorogénico y sus derivados, ácido lipoico y sus derivados (por ejemplo ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres glicosílicos, N-acetilico, metílico, etílico, propílico, amílico, butílico, y laurílico, palmitoilico, oleílico, γ -linoleílico, colesterílico, y glicerílico) así como sus sales, tiodipropionato de dilaurilo, tiodipropionato de diestáril, ácido tiodipropionico y sus derivados (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) así como compuestos de sulfoximina (por ejemplo butioninsulfoximinas, homocisteinsulfoximina, butioninsulfona, penta, hexa, heptationinsulfoximina) en dosificaciones muy reducidas compatibles (por ejemplo de pmol hasta μ mol/kg), además quelatos (metálicos) (por ejemplo α -hidroxiácidos grasos, ácido palmítico, ácido fitínico, lactoferrina), α -hidroxiácidos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácidos biliares, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados (por ejemplo ácido γ -linoléico, ácido linoleico, ácido oleico), ácido fólico y sus derivados, ubiquinona y ubiquinol y sus derivados, vitamina C y sus derivados (por

ejemplo palmitato de ascorbilo, fosfato de Mg-ascorbilo, acetato de ascorbilo), tocoferoles y derivados (por ejemplo, acetato de vitamina E), vitamina A y derivados (palmitato de vitamina A) así como benzoato de coniferilo de benjué, ácido decanoico y sus derivados, α -glicosilrutina, ácido ferúlico, furfuralidenglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordihidroguayacoresínico, ácido nordihidroguayaretico, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y sus derivados, manosa y sus derivados, superóxido dismutasa, zinc y sus derivados (por ejemplo ZnO, ZnSO₄), selenio y sus derivados (por ejemplo selenio-metionina), estilbeno y sus derivados (por ejemplo óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno) y los derivados adecuados según la invención (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de estos principios activos mencionados.

10 *Principios activos biógenos*

Por sustancias biógenas se entienden por ejemplo tocoferol, acetato de tocoferol, palmitato de tocoferol, ácido ascórbico, ácido (desoxi)ribonucleico y sus productos de fragmentación, β -glucanos, retinol, bisabolol, alantoina, fitantriol, pantenol, ácidos AHA, aminoácidos, ceramidas, pseudoceramidas, aceites esenciales, extractos de plantas, tales como por ejemplo extracto de albaricoque, extracto de guisante bambarra y complejos de vitaminas.

Agentes desodorantes e inhibidores de la germinación

Los desodorantes cosméticos (desodorantes) actúan en contra del olor corporal, enmascarándolo o eliminándolo. Los olores corporales se generan mediante la influencia de las bacterias de la piel en el sudor apocrino, formándose productos de descomposición que huelen mal. De manera correspondiente los desodorantes contienen sustancias que actúan como agentes inhibidores de la germinación, inhibidores de enzimas, absorbentes del olor o enmascarantes del olor.

25 *- Agentes inhibidores de la germinación*

Como agentes inhibidores de la germinación son adecuados básicamente todas las sustancias que actúan contra las bacterias grampositivas, tal como por ejemplo ácido 4-hidroxibenzoico y sus sales y ésteres, N-(4-clorofenil)-N'-(3,4-diclorofenil)urea, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter (Triclosan), 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 2,2'-metilen-bis(6-bromo-4-clorofenol), 3-metil-4-(1-metiletilfenol), 2-bencil-4-clorofenol, 3-(4-clorofenoxi)-1,2-propanodiol, carbamato de 3-yodo-2-propinilbutilo, clorhexidina, 3,4,4'-triclorocarbanilida (TTC), sustancias odoríferas antibacterianas, timol, esencia de tomillo, eugenol, esencia de clavo, mentol, esencia de menta, farnesol, fenoxietanol, monodecanoato de glicerina, mono-octanoato de glicerina, monolaurato de glicerina (GML), monodecanoato de diglicerina (DMC), N-alkilamidas del ácido salicílico tales como n-octilamida del ácido salicílico o n-decilamida del ácido salicílico.

- Inhibidores de enzimas

Como inhibidores de enzimas son adecuados por ejemplo los inhibidores de la esterasa. A este respecto, se trata preferiblemente de citratos de trialquilo tales como citrato de trimetilo, citrato de tripropilo, citrato de triisopropilo, citrato de tributilo y especialmente citrato de trietilo (Hydagen®CAT). Las sustancias inhiben la actividad enzimática y debido a esto reducen la formación del olor. Sustancias adicionales que se consideran como inhibidores de la esterasa son fosfatos o sulfatos de esteroides, tales como por ejemplo sulfato o fosfatos de lanosterol, colesterol, campesterol, estigmasterol y sitosterol, ácidos dicarboxílicos y sus ésteres, tales como por ejemplo ácido glutárico, éster monoetilico del ácido glutárico, éster dietílico del ácido glutárico, ácido adipico, éster monoetilico del ácido adipico, éster dietílico del ácido adipico, ácido malónico y éster dietílico del ácido malónico, ácidos hidroxycarboxílicos y sus ésteres tales como por ejemplo ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico o éster dietílico del ácido tartárico, así como glicinato de zinc.

- Absorbentes del olor

Como absorbentes del olor son adecuadas las sustancias que pueden absorber y retener considerablemente los compuestos que forman el olor. Disminuyen la presión parcial de los componentes individuales y reducen de este modo también su velocidad de propagación. A este respecto es importante que los perfumes deban permanecer inalterados. Los absorbentes del olor no tienen acción contra las bacterias. Como componente principal contienen por ejemplo una sal de zinc compleja del ácido ricinoleico o sustancias olorosas especiales, en su mayor parte con un olor neutro, que se conocen por el experto como "fijadores", tales como por ejemplo extractos de lúpulo o estoraque o determinados derivados del ácido abiético. Las sustancias odoríferas o esencias de perfume actúan como enmascarantes del olor, que además de su función como enmascarante del olor, confieren al desodorante su nota de olor. Como esencias de perfume se mencionan por ejemplo las mezclas de sustancias odoríferas naturales y sintéticas. Las sustancias odoríferas naturales son extractos de flores, tallos y hojas, frutas, cáscaras de frutas, raíces, maderas, plantas y hierbas, acículas y ramas así como resinas y bálsamos. Además se tienen en cuenta las materias primas animales, tal como por ejemplo civeto y castoreum. Compuestos de sustancias odoríferas sintéticas típicas son los productos del tipo de los ésteres, éteres, aldehídos, cetonas, alcoholes e hidrocarburos. Los compuestos de sustancias odoríferas del tipo de los ésteres son por ejemplo acetato de bencilo, acetato de p-terc-butilciclohexilo, acetato de linalilo, acetato de feniletilo, benzoato de linalilo, formiato de bencilo, propionato de

alilciclohexilo, propionato de estiralilo y salicilato de bencilo. A los éteres pertenecen por ejemplo bencile-
 til éter, a los aldehídos por ejemplo los alcanales lineales con de 8 a 18 átomos de carbono, citral, citronelal,
 citroneliloxiacetaldehído, cidamenaldehído, hidroxicitronelal, lilial y bourgeonal, a las cetonas por ejemplo
 los iononas y metilcedrilcetona, a los alcoholes anetol, citronelol, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalol, al-
 cohool feniletílico y terpineol, a los hidrocarburos pertenecen principalmente los terpenos y bálsamos. Sin
 embargo, se usan preferiblemente mezclas de distintas sustancias odoríferas, que juntas generan una nota
 de olor agradable. También los aceites etéricos poco volátiles, que en la mayoría de los casos se usan como
 componentes aromáticos, son adecuados como esencias de perfume, por ejemplo esencia de salvia, esencia
 de camomila, esencia de clavo, esencia de melisa, esencia de menta, esencia de canela, esencia de flores
 del tilo, esencia de baya de enebro, esencia de vetiver, esencia de olíbano, esencia de gálbano, esencia
 de ládano, esencia de lavandina. Preferiblemente, se utilizan esencia de bergamota, dihidromircenol, lilial,
 liral, citronelol, alcohol feniletílico, aldehído α -hexilcinámico, geraniol, bencilacetona, ciclamenaldehído,
 linalol, boisambrene forte, ambroxan, indol, hedione, sandelice, esencia de cítricos, esencia de mandarina,
 esencia de naranja, glicolato de alilamilo, ciclovertal, esencia de lavandina, muscatela, esencia de salvia,
 β -dasmaconas, esencia de geranio bourbon, salicilato de ciclohexilo, vertofix coeur, Iso-E-super, Filoxide
 NP, Evernyl, iraldein gamma, ácido fenilacético, acetato de geraniol, acetato de bencilo, óxido de rosas,
 romilat, irotyl y floramat solos o en mezclas.

- Antitranspirantes

Los antitranspirantes (antiperspirantes) reducen la formación de sudor mediante la influencia de la actividad
 de las glándulas sudoríparas ecninas, y por consiguiente actúan en contra del olor corporal y de la humedad
 de las axilas. Las formulaciones acuosas o libres de agua de los antitranspirantes contienen normalmente
 las siguientes sustancias de contenido:

- principios activos astringentes,
- componentes oleosos,
- emulsionantes no iónicos,
- coemulsionantes,
- sustancias que dan consistencia,
- agentes auxiliares, tales como por ejemplo espesantes o agentes complejantes y/o
- disolventes no acuosos, tales como por ejemplo etanol, propilenglicol y/o glicerina.

Como principios activos antitranspirantes astringentes son adecuados sobre todo las sales de aluminio, de
 circonio, o de zinc. Tales principios activos de acción antihídrica adecuadas son por ejemplo cloruro de
 aluminio, clorhidrato de aluminio, diclorhidrato de aluminio, sesquiclorhidrato de aluminio y sus com-
 puestos complejos por ejemplo con 1,2-propilenglicol, hidroxilalantoinato de aluminio, tartrato de cloruro
 de aluminio, triclorhidrato de aluminio y circonio, tetraclorhidrato de aluminio y circonio, pentaclorhidra-
 to de aluminio y circonio y sus compuestos complejos por ejemplo con aminoácidos tales como glicina.
 Además pueden contenerse en los antitranspirantes agentes auxiliares solubles en agua o solubles en aceite
 habituales en cantidades reducidas. Los agentes auxiliares solubles en aceite de este tipo pueden ser por
 ejemplo:

- aceites etéricos con buen olor o protectores de la piel y antiinflamatorios,
- principios activos protectores de la piel sintéticos y/o
- esencias de perfume solubles en aceite.

Los aditivos solubles en agua habituales son por ejemplo conservantes, sustancias olorosas solubles en agua,
 agentes reguladores del valor del pH, por ejemplo mezclas de tampón, agentes espesantes solubles en agua,
 por ejemplo polímeros sintéticos o naturales solubles en agua tales como goma xantano, hidroxietilcelulosa,
 polivinilpirrolidona u óxidos de polietileno de alto peso molecular.

Formadores de película

Los formadores de película habituales son por ejemplo quitosano, quitosano microcristalino, quitosano cuaterni-
 zado, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, polímeros de la serie del ácido acrílico,
 derivados de la celulosa cuaternarios, colágeno, ácido hialurónico o sus sales y compuestos similares.

Principios activos anticaspa

Como principios activos anticaspa se tienen en cuenta piroctonolamina (sal de 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetil-pentil)-2-(1H)-piridinonmonoetanolamina), Baypival® (Climbazole), Ketoconazol®, (4-acetil-1-{4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxilán-c-4-ilmetoxifenil]}piperazina, ketoconazol, elubiol, disulfuro de selenio, azufre coloidal, polietilenglicolsorbitanmonooleato de azufre, ricinolpolietoxilato de azufre, destilados de alquitrán de azufre, ácido salicílico (o en combinación con hexaclorofeno), sal de Na de sulfosuccinato de monoetanolamida del ácido undecílico, Lamepon®UD (condensado proteína-ácido undecílico), piritona de zinc, piritona de aluminio y piritona de magnesio/dipiritiona-sulfato de magnesio.

Agentes de hinchamiento

Como agentes de hinchamiento para las fases acuosas pueden servir montmorillonita, sustancias minerales de caolines, pemulen, así como tipos de carbopol alquil modificados (Goodrich). Otros polímeros o agentes de hinchamiento adecuados pueden tomarse de la vista general por R. Lochhead en Cosm. Toil. 108, 95 (1993).

Repelentes de insectos

Como repelentes de insectos se tienen en cuenta N,N-dietil-m-toluamida, 1,2-pentanodiol o aminopropionato de etilbutilacetilo.

Agentes despigmentantes y autobronceadores

Como autobronceadores es adecuada la dihidroxiacetona. Como inhibidores de la tirosina, que impiden la formación de melanina y encuentran aplicación en los agentes despigmentantes, se tienen en cuenta por ejemplo arbutina, ácido ferúlico, ácido kójico, ácido cumárico y ácido ascórbico (vitamina C).

Hidrótropos

Para mejorar el comportamiento de la fluidez pueden utilizarse además hidrótropos, tales como por ejemplo etanol, alcohol isopropílico, o polioles. Los polioles, que aquí se tienen en consideración, tienen preferiblemente de 2 a 15 átomos de carbono y al menos dos grupos hidroxilo. Los polioles pueden contener todavía grupos funcionales adicionales, especialmente grupos amino o estar modificados con nitrógeno. Ejemplos típicos son:

- glicerina
- alquilenglicoles, tales como por ejemplo etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol, así como polietilenglicoles con un peso molecular promedio de desde 100 hasta 1.000 Dalton;
- mezclas técnicas de oligoglicerina con un grado de autocondensación de desde 1,5 hasta 10 tal como por ejemplo las mezclas técnicas de diglicerina con un contenido en diglicerina de desde el 40 hasta el 50% en peso;
- compuestos de metilol, tal como por ejemplo trimetiloletano, trimetilolpropano, trimetilolbutano, pentaeritritol y dipentaeritritol;
- alquil(inferior)glucósidos, especialmente aquéllos con de 1 a 8 átomos de carbono en el resto alquilo, tales como por ejemplo metil y butilglucósido;
- alcoholes sacáricos con de 5 a 12 átomos de carbono, tales como por ejemplo sorbitol y manitol,
- azúcares con de 5 a 12 átomos de carbono, tales como por ejemplo glucosa o sacarosa;
- aminoazúcares, tales como por ejemplo glucamina;
- dialcoholaminas, tales como dietanolamina o 2-amino-1,3-propanodiol.

Conservantes

Como conservantes son adecuados por ejemplo fenoxietanol, solución de formaldehído, parabeno, pentanodiol o ácido sórbico así como los complejos de plata conocidos bajo la denominación Surfactive® y las otras clases de sustancias que se mencionan en el anexo 6, parte A y B del reglamento de la cosmética alemán (Kosmetikverordnung).

Esencias de perfume y aromas

Como esencias de perfume se mencionan las mezclas de sustancias odoríferas sintéticas y naturales. Sustancias odoríferas naturales son extractos de flores (lirio, lavanda, rosas, jazmín, azahar, Ylang-Ylang), tallos y hojas (geranio, pachulí, petitgrain), frutas (anís, cilantro, comino, enebro), cáscara de fruta (bergamota, limón, naranjas), raíces (nuez

moscada, angélica, apio, cardamomo, raíz de costo, rizoma de iris, cálamo aromático), maderas (madera de pino, sándalo, guayaco, cedro, rosas), plantas y hierbas (estragón, lemongras, salvia, tomillo), acículas y ramas (abeto rojo, abeto, pino, pino enano), resinas y bálsamos (gálbano, elemi, benjué, mirra, olíbano, opoponax). Además se tienen en cuenta las materias primas animales, tales como por ejemplo civeto y castoreum. Compuestos de sustancias odoríferas sintéticas típicas son los productos del tipo de los ésteres, éteres, aldehídos, cetonas, alcoholes e hidrocarburos. Los compuestos de sustancias odoríferas del tipo de los ésteres son por ejemplo acetato de bencilo, isobutirato de fenoxietilo, acetato de p-terc-butilciclohexilo, acetato de linalilo, acetato de dimetilbencilcarbinilo, acetato de feniletilo, benzoato de linalilo, formiato de bencilo, glicinato de etilmetilfenilo, propionato de alilciclohexilo, propionato de estiralilo y salicilato de bencilo. A los éteres pertenecen por ejemplo benciletil éter, a los aldehídos por ejemplo los alcanales lineales con de 8 a 18 átomos de carbono, citral, citronelal, citroneliloxiacetaldehído, cidamenaldehído, hidroxicitronelal, lilial y bourgeonal, a las cetonas por ejemplo los iononas, α -isometilionona y metilcedrilcetona, a los alcoholes anetol, citronelol, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalol, alcohol feniletílico y terpineol, a los hidrocarburos pertenecen principalmente los terpenos y bálsamos. Sin embargo, se usan preferiblemente mezclas de distintas sustancias odoríferas, que juntas generan una nota de olor agradable. También los aceites etéricos poco volátiles, que en la mayoría de los casos se usan como componentes aromáticos, son adecuados como esencias de perfume, por ejemplo esencia de salvia, esencia de camomila, esencia de clavo, esencia de melisa, esencia de menta, esencia de canela, esencia de flores del tilo, esencia de baya de enebro, esencia de vetiver, esencia de olíbano, esencia de gálbano, esencia de ládano, esencia de lavandina. Preferiblemente, se utilizan esencia de bergamota, dihidromircenol, lilial, liral, citronelol, alcohol feniletílico, aldehído α -hexilcinámico, geraniol, bencilacetona, ciclamenalaldehído, linalol, boisambrene forte, ambroxan, indol, hedione, sandelice, esencia de cítricos, esencia de mandarina, esencia de naranja, glicolato de alilamilo, ciclovertal, esencia de lavandina, muscatela, esencia de salvia, β -dasmaconas, esencia de geranio bourbon, salicilato de ciclohexilo, vertofix coeur, Iso-E-super, Filoxide NP, Evernyl, iraldein gamma, ácido fenilacético, acetato de geranilo, acetato de bencilo, óxido de rosas, romilat, irotyl y floramat solos o en mezclas.

Como aromas se tienen en cuenta por ejemplo esencia de menta piperita, esencia de menta verde, esencia de anís, esencia de anís estrellado, esencia de comino, esencia de eucalipto, esencia de hinojo, esencia de cítricos, esencia de wintergreen, esencia de clavo, mentol y similares.

Colorantes

Como colorantes pueden usarse las sustancias permitidas y adecuadas para los fines cosméticos, tales como se resumen por ejemplo en la publicación "Kosmetische Färbemittel" de la Comisión de Colorantes de la Asociación de Investigación Alemana (Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft), editorial Chemie, Weinheim, 1984, págs. 81-106. Ejemplos son rojo cochenille A (C.I. 16255), azul de patente V (C.I. 42051), indigotina (C.I. 73015), clorofilina (C.I. 75810), amarillo de quinolina (C.I. 47005), dióxido de titanio (C.I. 77891), azul de indanthrén RS (C.I. 69800) y laca de rubia (C.I. 58000). Como colorante luminiscente pueden contenerse también luminol. Estos colorantes se utilizan habitualmente en concentraciones de desde el 0,001 hasta el 0,1% en peso con respecto a la mezcla total.

El porcentaje total de las sustancias de adición y auxiliares puede ascender a del 1 al 50, preferiblemente del 5 al 40% en peso (con respecto al agente). La producción del agente puede tener lugar mediante procedimientos en frío o en caliente habituales; preferiblemente se trabaja según el método de temperatura de inversión de fases.

Ejemplos

Se estudió la capacidad de las sustancias de prueba de aminorar la influencia tóxica de la radiación UVA. Como sistema *in vitro* sirvió un cultivo de fibroblastos dérmicos, se determinó la liberación de MMP-1 de estos fibroblastos con la influencia de la radiación UV. Para la realización del estudio se preparó un cultivo de fibroblastos con suero bovino fetal y 2 días más tarde se inoculó con las sustancias de prueba. Tras una incubación durante 36 h a 37°C y un nivel de CO₂ del 5% en volumen se cambió el medio de cultivo por una solución electrolítica y se dañaron los fibroblastos con una cantidad de radiación UVB definida (50 mJ/cm²). La determinación de los MMP tuvo lugar con un kit, que está disponible comercialmente bajo la denominación RPN2610 de la empresa Amersham. Se resumen los resultados en la tabla 1. El ejemplo 1 es según la invención, los ejemplos V1 a V3 sirven para la comparación. Se da en cada caso la cantidad de MMP en ng/ml de una serie de pruebas con triple determinación.

TABLA 1

Inhibición de las MMP (datos en % relativos)				
Ej.	Producto de prueba	Concentración % p/v	MMP	
			Sin UVA	Con UVA
	control		49 ± 9	199 ± 25
V1	Extracto I ¹⁾	0,3	65 ± 15	141 ± 22
V2	Extracto II ²⁾	0,3	65 ± 15	152 ± 25
V3	Extracto III ³⁾	0,3	70 ± 10	145 ± 20
I	Mezcla de principios activos ⁴⁾	0,3	60 ± 12	101 ± 21
(1) extracto de semilla de uva (al 12% en peso) (2) extracto de hoja de uva (al 4% en peso) (3) extracto de cáscara de uva (al 4% en peso) (4) mezcla de los extractos I, II y III en la razón en peso 1:1:1				

Los resultados muestran que la mezcla de principio activo en comparación con los extractos individuales, reduce de manera eficaz la liberación de MMP mediante irradiación UVA. En la tabla 2 se encuentra una serie de ejemplos de formulaciones.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 2

Ejemplos de preparaciones cosméticas (agua, conservantes hasta el 100% en peso)					
Composición (INCI)	A	B	C	D	E
Emulgade® SE Estearato de glicerilo (y) Cetareth 12/20 (y) alcohol cetearílico (y) palmitato de cetilo	5,0	5,0	4,0	-	-
Eumulgin® B1 Cetareth-12	-	-	1,0	-	-
Lamerform® TGI Poli(isoestearato de 3- glicerilo)	-	-	-	4,0	-
Dehymuls® PGPH Poli(dipolihidroxiestearato de 2-glicerilo)	-	-	-	-	4,0
Monomuls® 90-O 18 Oleato de glicerilo	-	-	-	2,0	-
Cetiol® HE Cocoato de glicerilo PEG- 7	-	-	-	-	2,0
Cetiol® OE Dicaprilil éter	-	-	-	5,0	6,0
Cetiol® PGL Hexildecanol (y) laurato de hexidecilo	-	-	3,0	10,0	9,0
Cetiol® SN Isononanoato de cetearilo	3,0	3,0	-	-	-
Cetiol® V Oleato de decilo	3,0	3,0	-	-	-
Myritol® 318 Caprilato caprato de coco	-	-	3,0	5,0	5,0
Cera de abejas	-	-	-	7,0	5,0
Nutrilan® Elastin E20 Elastina hidrolizada	2,0	-	-	-	-
Nutrilan® I-50 Colágeno hidrolizado	-	2,0	-	-	-
Gludain® AGP Gluten de trigo	-	-	0,5	-	-

ES 2 274 842 T3

hidrolizado					
Gludatin® WK Proteína de trigo hidrolizada cocoílo de sodio	-	-	-	0,5	0,5
Mezcla de principios activos según el ej. 1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Hydagen® CMF Quitosano	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Sulfato de magnesio heptahidratado	-	-	-	1,0	1,0
Glicerina (al 86% en peso)	3,0	3,0	5,0	5,0	3,0
(A) crema suave, (B, C) emulsión hidratante, (D, E) crema de noche					

REIVINDICACIONES

1. Mezclas de principios activos, que contienen

(a) extractos de semillas de uva,

(b) extractos de hojas de uva y

(c) extractos de pieles de uva,

conteniendo el componente (a) catequinas en cantidades de hasta el 15% en peso, el componente (b) quercitinas en cantidades de hasta el 5% en peso y el componente (c) resveratroles en cantidades de hasta el 5% en peso.

2. Mezclas de principios activos según las reivindicaciones 1 y/o 2, **caracterizadas** porque contienen los componentes en una razón en peso (a):(b):(c) de 1:(de 0,01 a 10):(de 0,01 a 10).

3. Mezclas de principios activos según las reivindicaciones 1 y/o 2, **caracterizadas** porque presentan un contenido total de los componentes (a) hasta (c) en el intervalo de desde el 0,1 hasta el 25% en peso.

4. Uso no terapéutico de mezclas de principios activos, que contienen

(a) catequinas,

(b) quercitinas y

(c) resveratroles.

como inhibidores de las MMP.