



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 978**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/97** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05707184 .7**

96 Fecha de presentación : **04.02.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1765266**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **Uso de composiciones cosméticas que comprenden un extracto de las hojas de Castanea sativa.**

30 Prioridad: **13.02.2004 EP 04290388**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.08.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.08.2011**

73 Titular/es: **COGNIS FRANCE, S.A.S.**  
**185 avenue de Fontainebleau**  
**77310 St. Fargeau Ponthierry, FR**

72 Inventor/es: **Henry, Florence;**  
**Danoux, Louis y**  
**Pauly, Gilles**

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

ES 2 363 978 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

Uso de composiciones cosméticas que comprenden un extracto de las hojas de *Castanea sativa*

La presente invención trata del uso de una composición que comprende un extracto de las hojas de la planta *Castanea sativa* o del uso de este extracto para el tratamiento cosmético antienviejimiento del cuerpo humano.

- 5 *Castanea sativa* significa la planta que con detalle se denomina *Castanea sativa* Mill. (sinónimos: *Castanea vesca* Gaertn., *Castanea vulgaris* Lam.). "Mill." indica el sistema de nomenclatura usado.

*Castanea sativa* (en el siguiente texto a veces abreviado como *Castanea*) pertenece a la familia Fagaceae. Nombres comunes para *Castanea sativa* son castaño dulce y castaño español.

- 10 The International Cosmetic Dictionary and Handbook, 9ª ed., 2002, presenta extractos de hojas de *Castanea Sativa* como agentes acondicionadores de la piel.

Se conoce el uso de hojas de castaño contra dolencias que afectan al tracto respiratorio, tales como bronquitis, tos, y trastornos que afectan a las piernas. Como otros fármacos que contienen taninos, las hojas de castaño pueden usarse como un astringente (Bundesanzeiger n° 76, fechado el 23 de abril de 1987).

- 15 Se conoce la actividad antibacteriana y alelopática de extractos de hojas de *Castanea sativa* (BASILE A., SORBO S., GIORDANO S., RICCIARDI L.; FERRARA S., MONTESANO R., CASTALDO COBIANCHI R., VUOTTO M. L., FERRARA L., "Antibacterial and allelopathic activity of extract from *Castanea sativa* Mill. Leaves", FITOTERAPIA, volumen 71, páginas 110 a 116, publicado en 2000). En esta publicación, se divulga lo siguiente: Después de la extracción de hojas de *Castanea sativa* con una solución acuosa de ácido sulfúrico (pH 3,0), la fracción soluble en acetato de etilo se probó con respecto a su actividad antibacteriana y alelopática. Se mostraba que el extracto tenía efectos antibacterianos pronunciados contra siete de las ocho cepas de bacterias Gram positivas y Gram negativas usadas (MIC en el intervalo de 64-256 microg/ml y MBC en el intervalo de 256-512 microg/ml) (MBC = concentración bactericida mínima, MIC = concentración inhibidora mínima). La fracción activa se analizó mediante TLC (cromatografía en capa fina) y HPLC mostrando la presencia de rutina, hesperidina, quercetina, apigenina, morina, naringina, galangina y kaempferol. Patrones de los flavonoides identificados se probaron contra las mismas cepas bacterianas. La mayor actividad era mostrada por quercetina, rutina y apigenina. El efecto alelopático se probó contra la germinación de semillas de *Raphanus sativus*. El extracto, la quercetina, la rutina y la apigenina provocaban una disminución en el porcentaje de germinación de semillas y crecimiento de raíces y epicótilos.

Los siguientes documentos del estado de la técnica describen los constituyentes que están contenidos en las hojas de *Castanea sativa*.

- 30 De acuerdo con Wichtl et ál. (Wichtl M, Bisset en Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a hand book for practice on a scientific basis, NG CRC PRESS, 1994, página 566), las hojas de *Castanea sativa* contienen alrededor de 9% de taninos cuya naturaleza no se conoce precisamente (se han detectado ácidos tanto gálico como elágico), flavonoides, especialmente derivados de quercetina, triterpenos, p. ej., ácido ursólico, y alrededor de 0,2% de vitamina C.

- 35 De acuerdo con Wagner et ál. 1996 (Wagner H., Blatt S. en Plant drug analysis, A thin Layer Chromatography atlas (2ª edición), Springer Verlag, 1996, página 384), los principales constituyentes de las hojas de *Castanea sativa* son rutina, isoquercitrina, astragalina (p. ej. 3-O-glucósido de kaempferol), galacturónido de quercetina, ácido O-p-cumaroil-quínico, saponinas y fructosa.

- 40 El 2<sup>o</sup>-cumaroilrutinosido de kaempferol se ha aislado de *Castanea sativa* (de acuerdo con "Chapman, CD rom phytochemical dictionary").

- 45 De acuerdo con Basile et. al. (BASILE A., SORBO S., GIORDANO S., RICCIARDI L., FERRARA S., MONTESANO R., CASTALDO COBIANCHI R., VUOTTO M. L., FERRARA L., Antibacterial and allelopathic activity of extract from *Castanea sativa* Mill. leaves, FITOTERAPIA, volumen 71, páginas 110 a 116, publicado en 2000), después de la hidrólisis los principales constituyentes de las hojas de *Castanea sativa* son rutina, hesperidina, quercetina, apigenina, morina, naringina, galangina y kaempferol.

De acuerdo con "Duke chemical data base" (una base de datos fitoquímica y etnobotánica), los principales constituyentes de las hojas de *Castanea sativa* son betulina (1000 ppm), ácido cafeico, ácido elágico, grasa (81.000 ppm), ácido gálico, hamamelosa, kaempferol, pectina, proteína (80.000 ppm), quercetina y tanino (90.000 ppm).

- 50 De acuerdo con Romussi et ál. (ROMUSSI G., MOSTIN M., Nebenflavonoide der Blätter von *Castanea sativa* Mill. 3. Mitteilung: Über Inhaltsstoffe von Cupuliferae CIARALLO G. PHARMAZIE, volumen 36, página 718, 1981), los

principales constituyentes de las hojas de *Castanea sativa* son narcisina (sinónimo: 3-beta-rutinósido de isorhamnetina) y helicrisosida (sinónimo quercetina, 3-O-beta-D-(6"O-p-cumaroil)-glucopiranosido).

5 De acuerdo con Marsili et ál. (Phytochemistry, vol. 11, páginas 2633 a 2634, 1972: "Some constituents of the leaves of *Castanea sativa*"), los siguientes constituyentes se han identificado en las hojas de *Castanea sativa*: ceras 0,1%, ácido ursólico 0,2%, lupeol 0,4%, betulina 0,1%, hidrocarburos alifáticos 0,04%, ácidos grasos 1,58%.

De acuerdo con Jones et ál. (Phytochemistry, vol. 23, páginas 2666 a 2667, 1984: "A note on the ascorbic acid content of some trees and woody shrubs"), el contenido de ácido ascórbico en las hojas de *Castanea sativa* es 191,3 ± 24,1 mg por 100 g de hojas.

10 El problema que subyace a la presente invención es la necesidad de sustancias que puedan usarse en aplicaciones cosméticas antienvjecimiento.

Sorprendentemente, se ha encontrado que un extracto de las hojas de la planta *Castanea sativa* es útil con propósitos cosméticos.

Una materia de la presente invención es el uso de una composición que comprende un extracto de las hojas de la planta *Castanea sativa* y adyuvantes y/o aditivos que son comunes con propósitos cosméticos.

15 El extracto de las hojas de la planta *Castanea sativa* se denomina el extracto de acuerdo con la presente invención. La composición que se define en el párrafo previo se denomina la composición de acuerdo con la presente invención.

20 En una realización de la presente invención, los adyuvantes y/o aditivos que son comunes con propósitos cosméticos se seleccionan del grupo que consiste en cuerpos oleosos, tensioactivos, emulsionantes, grasas, ceras, ceras perlescentes, agentes cohesivos, espesantes, agentes superengrasantes, estabilizantes, polímeros, compuestos silicónicos, lecitinas, fosfolípidos, ingredientes activos biogénicos, desodorantes, agentes antimicrobianos, antitranspirantes, agentes peliculígenos, agentes anticasca, agentes de hinchamiento, repelentes de insectos, hidrótopos, solubilizantes, conservantes, aceites perfumantes y colorantes.

25 En una realización de la presente invención, la concentración del extracto es de 0,001% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,01% en peso a 5% en peso, más preferiblemente de 0,1% en peso a 3% en peso.

30 En una realización de la presente invención, el extracto de acuerdo con la presente invención puede obtenerse al extraer las hojas de la planta *Castanea sativa* con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, un alcohol (preferiblemente metanol) y mezclas de los mismos (disolventes preferidos son agua, metanol y una mezcla de 80% en volumen de metanol y 20% en volumen de agua) de modo que se obtenga una solución del extracto en el disolvente, y retirar el disolvente de esta solución, de modo que se obtenga el extracto.

La materia de la presente invención es el uso de un extracto de las hojas de la planta *Castanea sativa* o de una composición que comprende este extracto para el tratamiento cosmético antienvjecimiento del cuerpo humano.

El uso de acuerdo con la presente invención comprende un efecto antienvjecimiento.

35 El tratamiento cosmético del cuerpo humano puede ser el tratamiento de piel humana, cabello humano o apéndices de piel humana. Apéndices de piel humana significa uñas, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas, etc.

Preferiblemente, el extracto de las hojas de la planta *Castanea sativa* contiene polifenoles.

El extracto de acuerdo con la presente invención tiene muchas ventajas. Tiene muchas actividades biológicas que son ventajosas para su uso cosmético. Algunas de estas propiedades ventajosas se han descrito en los párrafos previos. Ventajas adicionales se describen en la sección experimental.

40 Los adyuvantes y aditivos que son comunes con propósitos cosméticos pueden seleccionarse del grupo que consiste en cuerpos oleosos, tensioactivos, emulsionantes, grasas, ceras, ceras perlescentes, agentes cohesivos, espesantes, agentes superengrasantes, estabilizantes, polímeros, compuestos silicónicos, lecitinas, fosfolípidos, ingredientes activos biogénicos, desodorantes, agentes antimicrobianos, antitranspirantes, agentes peliculígenos, agentes anticasca, agentes de hinchamiento, repelentes de insectos, hidrótopos, solubilizantes, conservantes, aceites perfumantes y colorantes.

45 En una realización de la presente invención, los adyuvantes y aditivos que son comunes con propósitos cosméticos se seleccionan del grupo que consiste en tensioactivos, emulsionantes, grasas, ceras, estabilizantes, desodorantes,

antitranspirantes, agentes anticaspa y aceites perfumantes.

El contenido total de adyuvantes y aditivos puede ser de 1 a 50% en peso, preferiblemente de 5 a 40% en peso, basado en las preparaciones cosméticas y/o farmacéuticas. Las preparaciones pueden prepararse mediante procedimientos en frío o en caliente habituales; se da preferencia a usar el método de temperatura de inversión de fases.

Para los propósitos de la invención, preparaciones cosméticas pueden significar agentes de cuidado. Se entiende que agentes de cuidado significa agentes de cuidado para la piel y el cabello. Estos agentes de cuidado incluyen, entre otros, una acción limpiadora y renovadora para la piel y el cabello.

La aplicación puede ser tópica, u oral en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, zumos, soluciones y gránulos.

Las composiciones y las preparaciones cosméticas de acuerdo con la invención pueden usarse para la preparación de preparaciones cosméticas y/o dermofarmacéuticas, p. ej. champús, lociones capilares, baños de espuma, productos de ducha, cremas, geles, lociones, soluciones alcohólicas y acuoso/alcohólicas, emulsiones, composiciones de cera/grasa, preparaciones en barra, polvos o ungüentos. Además, las preparaciones para aplicación oral de acuerdo con la invención también pueden incorporarse en comprimidos, grageas, cápsulas, zumos, soluciones y gránulos.

Tensioactivos (o sustancias de superficie) que pueden estar presentes son tensioactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos y/o anfóteros, cuyo contenido en las composiciones es habitualmente aproximadamente de 1 a 70% en peso, preferiblemente de 5 a 50% y en particular de 10 a 30% en peso. Ejemplos típicos de tensioactivos aniónicos son jabones, alquilbencenosulfonatos, alcanosulfonatos, olefinsulfonatos, alquil-éter-sulfonatos, glicerol-éter-sulfonatos,  $\alpha$ -metil-éster-sulfonatos, ácidos grasos sulfonados, alquilsulfatos, alcohol graso-éter-sulfatos, glicerol-éter-sulfatos, ácido graso-éter-sulfatos, etersulfatos mixtos hidroxilados, monoglicérido(éter)sulfatos, amida de ácido graso(éter)sulfatos, mono- y dialquil-sulfosuccinatos, mono- y dialquil-sulfosuccinamatos, sulfotriglicéridos, jabones amídicos, ácidos etercarboxílicos y sales de los mismos, ácido graso-isetionatos, ácido graso-sarcosinatos, ácido graso-taururos, N-acilaminoácidos, p. ej. lactilatos de acilo, tartratos de acilo y aspartatos de acilo, alquil-oligoglucósido-sulfatos, condensados de proteína-ácido graso (en particular productos vegetales basados en trigo) y alquil(éter)fosfatos. Si los tensioactivos aniónicos contienen cadenas de éter poliglicol-éter, estas pueden tener una distribución homóloga convencional, pero preferiblemente tienen una distribución homóloga estrecha. Ejemplos típicos de tensioactivos no iónicos son alcohol graso-poliglicol-éteres, alquilfenol-poliglicol-éteres, amida de ácido graso-poliglicol-éteres, amida graso-poliglicol-éteres, triglicéridos alcoxilados, éteres mixtos o formales mixtos, alqu(en)il-oligoglicósidos o derivados de ácido glucurónico opcionalmente parcialmente oxidados, N-alquilglucamidas de ácido graso, hidrolizados de proteína (en particular productos vegetales basados en trigo), ésteres de ácido graso poliólicos, ésteres sacáricos, ésteres de sorbitán, polisorbatos y óxidos de amina. Si los tensioactivos no iónicos contienen cadenas de poliglicol-éter, estas pueden tener una distribución homóloga convencional, pero preferiblemente tienen una distribución homóloga estrecha. Ejemplos típicos de tensioactivos catiónicos son compuestos de amonio cuaternario, p. ej. cloruro de dimetildiestearilamonio, y ésteres cuaternarios, en particular sales de ésteres de triancolamina de ácido graso cuaternizadas. Ejemplos típicos de tensioactivos anfóteros o zwitteriónicos son alquilbetaínas, alquilamidobetaínas, aminopropionatos, aminoglicinatos, imidazolinio-betaínas y sulfobetaínas. Dichos tensioactivos son compuestos conocidos. Con respecto a la estructura y la preparación de estas sustancias, puede hacerse referencia a trabajos de revisión pertinentes.

Ejemplos típicos de tensioactivos suaves particularmente adecuados, es decir, particularmente compatibles con la piel, son alcohol graso-poliglicol-éter-sulfatos, monoglicérido-sulfatos, mono- y/o dialquil-sulfosuccinatos, ácido graso-isetionatos, ácido graso-sarcosinatos, ácido graso-taururos, ácido graso-glutamatos,  $\alpha$ -olefinsulfonatos, ácidos etercarboxílicos, alquil-oligoglucósidos, glucamidas de ácido graso, alquilamidobetaínas, anfoacetales y/o condensados de proteína/ácido graso, basándose los últimos preferiblemente en proteínas de trigo.

Cuerpos oleosos adecuados son, por ejemplo, alcoholes de Guerbet basados en alcoholes grasos que tienen de 6 a 18, preferiblemente de 8 a 10, átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos  $C_6$ - $C_{22}$  lineales con alcoholes grasos  $C_6$ - $C_{22}$  lineales o ramificados o ésteres de ácidos carboxílicos  $C_6$ - $C_{13}$  ramificados con alcoholes grasos  $C_6$ - $C_{22}$  lineales o ramificados, 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 oleílo, palmitato de oleílo, estearato de oleílo, isoestearato de oleílo, oleato de oleílo, behenato de oleílo, erucato de oleílo, 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. También son adecuados ésteres de ácidos grasos  $C_6$ - $C_{22}$  lineales con alcoholes ramificados, en particular 2-etilhexanol, ésteres de ácidos alquil( $C_{18}$ -

- 5 C<sub>38</sub>)-hidroxicarboxílicos con alcoholes grasos C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> lineales o ramificados, en particular malatos de dioctilo, ésteres de ácidos grasos lineales y/o ramificados con alcoholes polihidroxilados (por ejemplo propilenglicol, dimerdiol o trimetriol) y/o alcoholes de Guerbet, triglicéridos basados en ácidos grasos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, mezclas líquidas de mono-/di-/triglicéridos basadas en ácidos grasos C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, ésteres de alcoholes grasos C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> y/o alcoholes de Guerbet con ácidos carboxílicos aromáticos, en particular ácido benzoico, ésteres de ácidos dicarboxílicos C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> con alcoholes lineales o ramificados que tienen de 1 a 22 átomos de carbono o polioles que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y de 2 a 6 grupos hidroxilo, aceites vegetales, alcoholes primarios ramificados, ciclohexanos sustituidos, carbonatos de alcohol graso C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> lineales y ramificados, por ejemplo carbonatos de dicaprillio (Cetiol® CC), carbonatos de Guerbet basados en alcoholes grasos que tienen de 6 a 18, preferiblemente de 8 a 10, átomos de carbono, ésteres de ácido benzoico con alcoholes C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> lineales y/o ramificados (p. ej. Finsolv® TN), éteres dialquílicos simétricos o asimétricos lineales o ramificados que tienen de 6 a 22 átomos de carbono por grupo alquilo, por ejemplo éter dicapríllico (Cetiol® OE), productos de apertura de anillo de ésteres de ácido graso epoxidados con polioles, aceites silicónicos (ciclometiconas, tipos de meticona silícicos, entre otros) y/o hidrocarburos alifáticos o nafténicos, por ejemplo escualano, escualeno o dialquilociclohexanos.
- 10
- 15 Emulsionantes adecuados son, por ejemplo, tensioactivos no ionogénicos de al menos uno de los siguientes grupos:
- productos de adición de 2 a 30 moles de óxido de etileno y/o de 0 a 5 moles de óxido de propileno a alcoholes grasos lineales que tienen de 8 a 22 átomos de carbono, a ácidos grasos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono, a alquilfenoles que tienen de 8 a 15 átomos de carbono en el grupo alquilo, y a alquilaminas que tienen de 8 a 22 átomos de carbono en el radical alquilo;
  - 20 • alquil- y/o alquencil-oligoglicósidos que tienen de 8 a 22 átomos de carbono en el radical alqu(en)ilo y los análogos etoxilados de los mismos;
  - productos de adición de 1 a 15 moles de óxido de etileno a aceite de ricino y/o aceite de ricino hidrogenado;
  - productos de adición de 15 a 60 moles de óxido de etileno a aceite de ricino y/o aceite de ricino hidrogenado;
  - 25 • ésteres parciales de glicerol y/o sorbitán con ácidos grasos ramificados insaturados, lineales o saturados que tienen de 12 a 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxicarboxílicos que tienen de 3 a 18 átomos de carbono, y los aductos de los mismos con de 1 a 30 moles de óxido de etileno;
  - ésteres parciales de poliglicerol (grado de autocondensación medio de 2 a 8), polietilenglicol (peso molecular de 400 a 5.000), trimetilolpropano, pentaeritritol, alcoholes sacáricos (p. ej. sorbitol), alquilglucósidos (p. ej. metilglucósido, butilglucósido, laurilglucósido) y poliglucósidos (p. ej. celulosa) con ácidos grasos lineales o ramificados saturados y/o insaturados que tienen de 12 a 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxicarboxílicos que tienen de 3 a 18 átomos de carbono, y los aductos de los mismos con de 1 a 30 moles de óxido de etileno;
  - 30 • ésteres mixtos de pentaeritritol, ácidos grasos, ácido cítrico y alcoholes grasos y/o ésteres mixtos de ácidos grasos que tienen de 6 a 22 átomos de carbono, metilglucosa y polioles, preferiblemente glicerol o poliglicerol,
  - 35 • fosfatos de mono-, di- y trialquilo y fosfatos de mono-, di- y/o tri-PEG-alquilo y sales de los mismos;
  - alcoholes de cera de lana;
  - copolímeros de polisiloxano-polialquilo-poliéter y derivados correspondientes;
  - copolímeros de bloques, p. ej. dipolihidroxiestearatos de polietilenglicol-30;
  - 40 • emulsionantes poliméricos, p. ej. las clases Pemulen® (TR-1, TR-2) de Goodrich;
  - polialquilenglicoles y
  - carbonato de glicerol.

45 Los productos de adición de óxido de etileno y/o de óxido de propileno a alcoholes grasos, ácidos grasos, alquilfenoles o a aceite de ricino son productos disponibles comercialmente conocidos. Estos son mezclas homólogas cuyo grado medio de alcoxilación corresponde a la relación de las cantidades de óxido de etileno y/u óxido de propileno y sustrato con el que se lleva a cabo la reacción de adición. Mono- y diésteres de ácido graso C<sub>12/18</sub> de productos de adición de óxido de etileno a glicerol se conocen como agentes reparadores para

preparaciones cosméticas.

Alquil- y/o alqueniil-oligoglicósidos, su preparación y su uso se conocen de la técnica anterior. Pueden prepararse al hacer reaccionar glucosa u oligosacáridos con alcoholes primarios que tienen de 8 a 18 átomos de carbono. Con respecto al radical glicósido, son adecuados tanto los monoglicósidos, en los que un radical sacárico cíclico está unido glicosídicamente al alcohol graso, como también los glicósidos oligómeros que tienen un grado de oligomerización de hasta, preferiblemente, aproximadamente 8. El grado de oligomerización es aquí un valor medio estadístico que se basa en una distribución homóloga habitual para tales productos de calidad técnica.

Ejemplos típicos de glicéridos parciales adecuados son monoglicérido de ácido hidroxisteárico, diglicérido de ácido hidroxisteárico, monoglicérido de ácido isoesteárico, diglicérido de ácido isoesteárico, monoglicérido de ácido oleico, diglicérido de ácido oleico, monoglicérido de ácido ricinoleico, diglicérido de ácido ricinoleico, monoglicérido de ácido linoleico, diglicérido de ácido linoleico, monoglicérido de ácido erúxico, diglicérido de ácido erúxico, monoglicérido de ácido tartárico, diglicérido de ácido tartárico, monoglicérido de ácido cítrico, diglicérido de ácido cítrico, monoglicérido de ácido málico, diglicérido de ácido málico y las mezclas de calidad técnica de los mismos que también pueden comprender pequeñas cantidades de triglicérido como un producto secundario del procedimiento de preparación. Asimismo, son adecuados productos de adición de 1 a 30 moles, preferiblemente de 5 a 10 moles, de óxido de etileno a dichos glicéridos parciales.

Ésteres de sorbitán adecuados son monoisoestearato de sorbitán, sesquisoestearato de sorbitán, diisoestearato de sorbitán, triisoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, dioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monoerucato de sorbitán, sesquierucato de sorbitán, dierucato de sorbitán, trierucato de sorbitán, monoricinoleato de sorbitán, sesquiricinoleato de sorbitán, diricinoleato de sorbitán, triricinoleato de sorbitán, monohidroxistearato de sorbitán, sesquihidroxistearato de sorbitán, dihidroxistearato de sorbitán, trihidroxistearato de sorbitán, monotartrato de sorbitán, sesquitartrato de sorbitán, ditartrato de sorbitán, tritartrato de sorbitán, monocitrato de sorbitán, sesquicitrato de sorbitán, dicitrato de sorbitán, tricitrato de sorbitán, monomaleato de sorbitán, sesquimaleato de sorbitán, dimaleato de sorbitán, trimaleato de sorbitán y mezclas de calidad técnica de los mismos. Asimismo, son adecuados productos de adición de 1 a 30 moles, preferiblemente de 5 a 10 moles, de óxido de etileno a dichos ésteres de sorbitán.

Ejemplos típicos de ésteres poliglicerólicos adecuados son dipolihidroxistearato de poliglicerilo-2 (Dehymuls® PGPH), diisoestearato de poliglicerol-3 (Lameform® TGI), isoestearato de poliglicerol-4 (Isolan® GI34), oleato de poliglicerilo-3, diisoestearato de diisoestearoil-poliglicerilo-3 (Isolan® PDI), diestearato de poligliceril-3-metilglucosa (Tego Care® 450), cera de abeja poliglicerólica-3 (Cera Bellina®), caprato de poliglicerilo-4 (Poliglicerol Caprate T2010/90), poligliceril-3-cetil-éter (Chimexane® NL), diestearato de poliglicerilo-3 (Cremophor® GS 32) y poliricinoleato de poliglicerilo (Admul® WOL 1403), dimerato-isoestearato de poliglicerilo y mezclas de los mismos. Ejemplos de ésteres poliólicos adecuados adicionales son los mono-, di- y triésteres, opcionalmente hechos reaccionar con de 1 a 30 moles de óxido de etileno, de trimetilolpropano o pentaeritrol con ácido láurico, ácido graso de coco, ácido graso de sebo, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido behénico y similares.

Además, pueden usarse como emulsionantes tensioactivos zwitteriónicos. El término "tensioactivos zwitteriónicos" se refiere a aquellos compuestos de superficie que portan al menos un grupo amonio cuaternario y al menos un grupo carboxilato y uno sulfonato en la molécula. Tensioactivos zwitteriónicos particularmente adecuados son las betaínas, tales como glicinato de N-alquil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo glicinato de cocoalquildimetilamonio, glicinatos de N-acilaminopropil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo glicinato de cocoacilaminopropildimetilamonio, y 2-alquil-3-carboximetil-3-hidroxiethylimidazolininas que tienen en cada caso de 8 a 18 átomos de carbono en el grupo alquilo o acilo, y glicinato de cocoacilaminoethylhidroxietilcarboximetilo. Se da particular preferencia al derivado de amida de ácido graso conocido bajo el nombre CTFA cocamidopropilbetaína. Asimismo, emulsionantes adecuados son los tensioactivos anfólicos. El término "tensioactivos anfólicos" significa aquellos compuestos de superficie que, aparte de un grupo alquilo o acilo  $C_{8/18}$  en la molécula, contienen al menos un grupo amino libre y al menos un grupo  $-COOH$  o  $-SO_3H$  y son capaces de formar sales internas. Ejemplos de tensioactivos anfólicos adecuados son N-alquilglicinas, ácidos N-alquilpropiónicos, ácidos N-alquilaminobutíricos, ácidos N-alquiliminodipropiónicos, N-hidroxiethyl-N-alquilamidopropilglicinas, N-alquiltaurinas, N-alquilsarcosinas, ácidos 2-alquilaminopropiónicos y ácidos alquilaminoacéticos que tienen en cada caso de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono en el grupo alquilo. Tensioactivos anfólicos particularmente preferidos son aminopropionato de N-cocoalquilo, aminopropionato de cocoacilaminoethyl y acil( $C_{12/18}$ )-sarcosina. Finalmente, los tensioactivos catiónicos también son emulsionantes adecuados, prefiriéndose particularmente los de tipo éster cuaternario, preferiblemente sales de éster de trietanolamina de di(ácidos grasos) metil-cuaternizadas.

Grasas y ceras que pueden usarse se describen en el siguiente texto. Ejemplos típicos de grasas son glicéridos, es decir productos vegetales o animales sólidos o líquidos que consisten esencialmente en ésteres glicerólicos mixtos de ácidos grasos superiores, ceras adecuadas son, entre otras, ceras naturales, por ejemplo cera de candelilla, cera de carnauba, cera del Japón, cera de esparto, cera de corcho, cera de guaruma, cera de aceite de germen de arroz, cera de caña de azúcar, cera de Ouricuri, cera montana, cera de abejas, cera de goma laca, esperma de ballena, lanolina (cera de lana), grasa de la glándula uropigial, ceresina, ozoquerita (cera mineral), petrolato, ceras

parafínicas, ceras microcristalinas; ceras químicamente modificadas (ceras duras), por ejemplo ceras montana en forma de éster, ceras de Sasol, ceras de jojoba hidrogenadas, y ceras sintéticas, por ejemplo ceras de polialquileno y ceras de polietilenglicol. Además de las grasas, aditivos adecuados también son sustancias similares a grasas, tales como lecitinas y fosfolípidos. Se entiende por el experto en la técnica que el término lecitinas significa aquellos glicerofosfolípidos que se forman a partir de ácidos grasos, glicerol, ácido fosfórico y colina mediante esterificación. Así, las lecitinas también se conocen frecuentemente [lacuna] como fosfatidilcolinas (PC). Ejemplos de lecitinas naturales que pueden mencionarse son las cefalinas, que también se denominan ácidos fosfatídicos y representan derivados de ácidos 1,2-diacil-sn-glicerol-3-fosfóricos. En contraste, se entiende habitualmente que fosfolípidos significa mono- y, preferiblemente, diésteres de ácido fosfórico con glicerol (glicerofosfatos), que generalmente se consideran grasas. Además, también son adecuados esfingosinas y esfingolípidos.

Ejemplos de ceras perlescentes adecuadas son: ésteres de alquilenglicol, específicamente diestearato de etilenglicol; alcanolamidas de ácido graso, específicamente dietanolamida de ácido graso de coco; glicéridos parciales, específicamente monoglicérido de ácido esteárico; ésteres de ácidos carboxílicos polibásicos, opcionalmente sustituidos con hidroxilo, con alcoholes grasos que tienen de 6 a 22 átomos de carbono, específicamente ésteres de cadena larga de ácido tartárico; sustancias grasas, por ejemplo alcoholes grasos, cetonas grasas, aldehídos grasos, éteres grasos y carbonatos grasos, que tienen un total de al menos 24 átomos de carbono, específicamente laurona y éter diestearílico; ácidos grasos, tales como ácido esteárico, ácido hidroxisteárico o ácido behénico, productos de apertura de anillo de epóxidos de olefina que tienen de 12 a 22 átomos de carbono con alcoholes grasos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono y/o polioles que tienen de 2 a 15 átomos de carbono y de 2 a 10 grupos hidroxilo, y mezclas de los mismos.

Agentes cohesivos y espesantes que pueden usarse se describen en el siguiente texto. Agentes cohesivos adecuados son principalmente alcoholes grasos o alcoholes grasos hidroxilados que tienen de 12 a 22, y preferiblemente de 16 a 18, átomos de carbono, y también glicéridos parciales, ácidos grasos o ácidos grasos hidroxilados. Se da preferencia a una combinación de estas sustancias con alquil-oligoglucósidos y/o N-metilglucamidas de ácido graso de longitud de cadena idéntica y/o poli-12-hidroxiestearatos de poliglicerol. Espesantes adecuados son, por ejemplo, clases de Aerosil (sílices hidrófilas), polisacáridos, en particular goma de xantano, guar guar, agar agar, alginatos y Tyloses, carboximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, y también mono- y diésteres polietilenglicólicos de peso molecular relativamente alto de ácidos grasos, poliácridatos (p. ej. Carbopols® y la clase Pemulen de Goodrich; Synthalens® de Sigma; las clases Keltrol de Kelco; las clases Sepigel de Seppic; las clases Salcare de Allied Colloids), poliácridamidas, polímeros, poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona, tensioactivos, por ejemplo glicéridos de ácido graso etoxilados, ésteres de ácidos grasos con polioles, por ejemplo pentaeritritol o trimetilolpropano, etoxilatos de alcohol graso que tienen una distribución homóloga estrecha o alquil-oligoglucósidos, y electrolitos tales como cloruro sódico y cloruro amónico.

Agentes superengrasantes que pueden usarse son, por ejemplo, lanolina y lecitina, y derivados de lanolina y lecitina polietoxilados o acilados, ésteres poliólicos de ácidos grasos, monoglicéridos y alcanolamidas de ácido graso, sirviendo además las últimas como estabilizantes de la espuma.

Estabilizantes que pueden usarse son sales metálicas de ácidos grasos, por ejemplo estearato o ricinoleato de magnesio, aluminio y/o zinc.

Polímeros que pueden usarse se describen en el siguiente texto. Polímeros catiónicos adecuados son, por ejemplo, derivados catiónicos de celulosa, por ejemplo una hidroxietilcelulosa cuaternizada obtenible bajo el nombre Polimer JR 400® de Amerchol, almidón catiónico, copolímeros de sales de dialilamonio y acrilamidas, polímeros de vinilpirrolidona-vinilimidazol cuaternizados, por ejemplo Luviquat® (BASF), productos de condensación de poliglicoles y aminas, polipéptidos de colágeno cuaternizados, por ejemplo laurildimonio-hidroxipropil-colágeno hidrolizado (Lamequat®L/Gru□nau), polipéptidos de trigo cuaternizados, polietilenimina, polímeros silicónicos catiónicos, por ejemplo amodimeticonas, copolímeros de ácido adípico y dimetilaminohidroxipropildietilentriamina (Cartaretins®/Sandoz), copolímeros de ácido acrílico con cloruro de dimetildialilamonio (Merquat® 550/Chemviron), poliaminopoliamidas y polímeros solubles en agua reticulados de las mismas, derivados catiónicos de quitina, por ejemplo quitosano cuaternizado, opcionalmente en dispersión microcristalina, productos de condensación de dihaloalquilos, por ejemplo dibromobutano con bisdialquilaminas, por ejemplo bis-dimetilamino-1,3-propano, goma guar catiónica, por ejemplo Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 de Celanese, polímeros de sales amónicas cuaternizadas, por ejemplo Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 de Miranol.

Polímeros aniónicos, zwitteriónicos, anfóteros y no iónicos adecuados son, por ejemplo, copolímeros de acetato de vinilo-ácido crotónico, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo-maleato de butilo-acrilato de isobornilo, copolímeros de metil-vinil-éter-anhidrido maleico y ésteres de los mismos, poli(ácidos acrílicos) no reticulados y poli(ácidos acrílicos) reticulados con polioles, copolímeros de cloruro de acrilamidopropiltrimetilamonio-acrilato, copolímeros de octilacrilamida-metacrilato de metilo-metacrilato de terc-butilaminoetilo-2-metacrilato de hidroxipropilo, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, terpolímeros de vinilpirrolidona-metacrilato de dimetilaminoetilo-vinilcaprolactama, ésteres de celulosa y siliconas opcionalmente derivados.

Compuestos silicónicos adecuados son, por ejemplo, dimetilpolisiloxanos, metilfenilpolisiloxanos, siliconas cíclicas, y compuestos silicónicos modificados con amino, ácido graso, alcohol, poliéter, epoxi, fluoro, glicósido y/o alquilo, que pueden bien ser líquidos o bien estar en forma de resina a temperatura ambiente. También son adecuadas simeticonas, que son mezclas de dimeticonas que tienen una longitud de cadena media de 200 a 300 unidades de dimetilsiloxano y silicatos hidrogenados.

Desodorantes y agentes antimicrobianos que pueden usarse se describen en el siguiente texto. Los desodorantes cosméticos contrarrestan, enmascaran o eliminan olores corporales. Los olores corporales surgen como resultado del efecto de las bacterias de la piel sobre la transpiración apocrina, con la formación de productos de degradación que tienen un olor desagradable. De acuerdo con esto, los desodorantes comprenden ingredientes activos que actúan como agentes antimicrobianos, inhibidores de enzimas, absorbentes de olores o agentes enmascarantes de olores. Agentes antimicrobianos adecuados son, en principio, todas las sustancias eficaces contra bacterias Gram positivas, por ejemplo ácido 4-hidroxibenzoico y sus sales y ésteres, N-(4-clorofenil)-N'-(3,4-diclorofenil)urea, éter 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenílico (triclosano), 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 2,2'-metilenbis(6-bromo-4-clorofenol), 3-metil-4-(1-metiletil)fenol, 2-bencil-4-clorofenol, 3-(4-clorofenoxi)-1,2-propanodiol, butilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, clorhexidina, 3,4,4'-triclorocarbanilida (TTC), fragancias antibacterianas, timol, aceite de tomillo, eugenol, aceite de clavo, mentol, aceite de menta, farnesol, fenoxietanol, monocaprato de glicerol, monocaprilato de glicerol, monolaurato de glicerol (GML), monocaprato de diglicerol (DMC), N-alquilamidas de ácido salicílico, por ejemplo n-octilsalicilamida o n-decilsalicilamida.

Inhibidores de enzimas adecuados son, por ejemplo, inhibidores de esterasa. Estos son, preferiblemente, citratos de trialquilo, tales como citrato de trimetilo, citrato de tripropilo, citrato de triisopropilo, citrato de tributilo y, en particular, citrato de trietilo (Hydagen® CAT). Las sustancias inhiben la actividad enzimática, reduciendo de ese modo la formación de olor. Otras sustancias que son inhibidores de esterasa adecuados son sulfatos o fosfatos de esteroles, por ejemplo sulfato o fosfato de lanosterol, colesterol, campesterol, estigmasterol y sitosterol, ácidos dicarboxílicos y ésteres de los mismos, por ejemplo ácido glutárico, glutarato de monoetilo, glutarato de dietilo, ácido adípico, adipato de monoetilo, adipato de dietilo, ácido malónico y malonato de dietilo, ácidos hidroxicarboxílicos y ésteres de los mismos, por ejemplo ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico o tartrato de dietilo, y glicinato de zinc.

Absorbentes de olor adecuados son sustancias que son capaces de absorber y retener prolongadamente compuestos formadores de olor. Disminuyen la presión parcial de los componentes individuales, reduciendo también así su velocidad de difusión. Es importante que en este proceso los perfumes deben permanecer intactos. Los absorbentes de olor no son eficaces contra las bacterias. Comprenden, por ejemplo, como constituyente principal, una sal compleja de zinc de ácido ricinoleico o fragancias en su mayor parte de olor neutro que son conocidas por el experto en la técnica como "fijadores", por ejemplo extractos de labdano o benjuí o ciertos derivados de ácido abiético. Los agentes enmascarantes del olor son fragancias o aceites perfumantes, que, además de su función como agentes enmascarantes del olor, dan a los desodorantes su nota de fragancia respectiva. Aceites perfumantes que pueden mencionarse son, por ejemplo, mezclas de fragancias naturales y sintéticas. Fragancias naturales son extractos de flores, tallos y hojas, frutos, cáscaras de fruto, raíces, maderas, hierbas y gramíneas, agujas y ramas, y resinas y bálsamos. También son adecuadas materias primas animales, por ejemplo algalia y castóreo. Compuestos de fragancia sintéticos típicos son productos de tipo éster, éter, aldehído, cetona, alcohol e hidrocarburo. Compuestos de fragancia de tipo éster son, por ejemplo, acetato de bencilo, acetato de p-terc-butilciclohexilo, acetato de linalilo, acetato de feniletilo, benzoato de linalilo, formiato de bencilo, ciclohexilpropionato de alilo, propionato de estiralilo y salicilato de bencilo. Los éteres incluyen, por ejemplo, bencil-etil-éter, y los aldehídos incluyen, por ejemplo, los alcanales lineales que tienen de 8 a 18 átomos de carbono, citral, citronelal, citroneliloxiacetaldehído, ciclamenaldehído, hidroxicitronelal, lilial y bourgeonal, las cetonas incluyen, por ejemplo, las iononas y metil-cedril-cetona, los alcoholes incluyen anetol, citronelol, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalol, alcohol feniletílico y terpineol, y los hidrocarburos incluyen principalmente los terpenos y bálsamos. Sin embargo, se da preferencia a usar mezclas de diferentes fragancias que producen conjuntamente una nota de fragancia agradable. Aceites etéreos de volatilidad relativamente baja, que se usan principalmente como componentes aromáticos, también son adecuados como aceites perfumantes, p. ej. aceite de salvia, aceite de camomila, aceite de clavo, aceite de melisa, aceite de menta, aceite de hojas de canelo, aceite de flor de tilo, aceite de bayas de enebro, aceite de vetiver, aceite de olíbano, aceite de gálibano, aceite de labdano y aceite de lavandina. Se da preferencia a usar aceite de bergamota, dihidromircenol, lilial, liral, citronelol, alcohol feniletílico,  $\alpha$ -hexilcinamalaldehído, geraniol, bencilacetona, ciclamenaldehído, linalol, Boisambrene forte, ambroxano, indol, hediona, Sandelice, aceite de limón, aceite de mandarina, aceite de naranja, glicolato de alilamillo, ciclovertal, aceite de lavandina, aceite de esclarea,  $\beta$ -damascona, aceite de geranio Bourbon, salicilato de ciclohexilo, Vertofix coeur, iso-E-super, Fixolide NP, evernilo, iraldeína gamma, ácido fenilacético, acetato de geraniol, acetato de bencilo, óxido de rosa, romilato, irotilo y floramato, solos o en mezclas.

Los antitranspirantes reducen la formación de transpiración al influir en la actividad de glándulas sudoríparas ecrinas, contrarrestando así la humedad de las axilas y el olor corporal. Las formulaciones acuosas o anhidras de antitranspirantes comprenden típicamente uno o más de los siguientes ingredientes: ingredientes activos astringentes, componentes oleosos, emulsionantes no iónicos, coemulsionantes, agentes cohesivos, adyuvantes, por ejemplo espesantes o agentes complejantes, y/o disolventes no acuosos, por ejemplo etanol, propilenglicol y/o

glicerol.

5 Ingredientes activos antitranspirantes astringentes adecuados son principalmente sales de aluminio, circonio o de zinc. Ingredientes activos antihidróticos adecuados son, por ejemplo, cloruro de aluminio, clorhidrato de aluminio, diclorhidrato de aluminio, sesquiclorhidrato de aluminio y compuestos de los mismos, p. ej. con 1,2-propilenglicol, hidroxialantoinato de aluminio, tartrato de cloruro de aluminio, triclorhidrato de aluminio y circonio, tetraclorhidrato de aluminio y circonio, pentaclorhidrato de aluminio y circonio y compuestos complejos de los mismos, p. ej. con aminoácidos, tales como glicina. Además, adyuvantes solubles en aceite y solubles en agua habituales pueden estar presentes en los antitranspirantes en cantidades relativamente pequeñas. Tales adyuvantes solubles en aceite pueden ser, por ejemplo, aceites antiinflamatorios, protectores de la piel o etéreos perfumados, ingredientes activos protectores de la piel sintéticos y/o aceites perfumantes solubles en aceite.

Aditivos solubles en agua habituales son, por ejemplo, conservantes, fragancias solubles en agua, reguladores del pH, p. ej. mezclas de tampones, espesantes solubles en agua, p. ej. polímeros naturales o sintéticos solubles en agua, por ejemplo goma de xantano, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona o poli(óxidos de etileno) de alto peso molecular.

15 Agentes peliculígenos que pueden usarse se describen en el siguiente texto. Agentes peliculígenos son, por ejemplo, quitosano, quitosano microcristalino, quitosano cuaternizado, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, polímeros de la serie del ácido acrílico, derivados de celulosa cuaternarios, colágeno, ácido hialurónico y sales del mismo, y compuestos similares.

20 Ingredientes activos anticaspa adecuados son piroctonolamina (sal de monoetanolamina de 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2-(1H)-piridinona), Baypival® (climbazol), Ketoconazole®, (4-acetil-1-{4-[2-(2,4-diclorofenil) r-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxilán-c-4-ilmetoxifenil]piperazina, ketoconazol, elubiol, disulfuro de selenio, azufre coloidal, monooleato de azufre-polietilenglicolsorbitán, polietoxilato de azufre-ricinol, destilados de alquitrán azufrado, ácido salicílico (o en combinación con hexaclorofeno), sal Na de sulfosuccinato de monoetanolamida de ácido undecilénico, Lamepon® UD (condensado de proteína-ácido undecilénico), piritona de zinc, piritona de aluminio y piritona de magnesio/dipiritona-sulfato magnésico.

Los agentes de hinchamiento para fases acuosas pueden ser montmorillonitas, sustancias minerales arcillosas, Pemulen y clases Carbopol modificadas con alquilo (Goodrich).

Repelentes de insectos adecuados son N,N-dietil-m-toluamida, 1,2-pentanodiol o butilacetilaminopropionato de etilo.

30 Para mejorar el comportamiento de flujo, pueden usarse hidrótrofos, por ejemplo etanol, alcohol isopropílico o polioles. Polioles que son adecuado aquí tienen preferiblemente de 2 a 15 átomos de carbono y al menos dos grupos hidroxilo. Los polioles también pueden contener grupos funcionales adicionales, en particular grupos amino, o estar modificados con nitrógeno. Ejemplos típicos son:

- glicerol;
- 35 • alquilenglicoles, por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol, y polietilenglicoles con un peso molecular medio de 100 a 1.000 daltons;
- mezclas de oligogliceroles de calidad técnica con un grado de autocondensación de 1,5 a 10, por ejemplo, mezclas de digliceroles de calidad técnica con un contenido de diglicerol de 40 a 50% en peso;
- compuestos de metilol tales como trimetiloletano, trimetilolpropano, trimetilolbutano, pentaeritritol y dipentaeritritol;
- 40 • alquil(inferior)-glucósidos, en particular aquellos con de 1 a 8 átomos de carbono en el radical alquilo, por ejemplo metil- y butil-glucósido;
- alcoholes sacáricos con de 5 a 12 átomos de carbono, por ejemplo sorbitol o manitol,
- azúcares con de 5 a 12 átomos de carbono, por ejemplo glucosa o sacarosa;
- aminoazúcares, por ejemplo glucamina;
- 45 • dialcoholaminas, tales como dietanolamina o 2-amino-1,3-propanodiol.

Conservantes adecuados son, por ejemplo, fenoxietanol, solución de formaldehído, parabenos, pentanodiol o ácido

sórbico, y las otras clases de sustancias listadas en el Anexo 6, Parte A y B del Cosmetics Directive.

Aceites perfumantes que pueden usarse son preferiblemente mezclas de fragancias naturales y sintéticas. Fragancias naturales son extractos de flores (azucena, lavanda, rosa, jazmín, neroli, cananga), tallos y hojas (geranio, pachulí, naranjo amargo), frutos (badiana, cilantro, comino, enebro), cáscaras de frutos (bergamota, limón, naranja), raíces (macis, angélica, apio, cardamomo, lotus de las nieves, lirio, cálamo), maderas (madera de pino, madera de sándalo, madera de guayaco, madera de cedro, palisandro), hierbas y gramíneas (estragón, cedrón, salvia, tomillo), agujas y ramas (picea, abeto, pino, pino enano), resinas y bálsamos (gálibano, elemí, benzoína, mirra, olíbano, opoponax). También son adecuadas materias primas animales, por ejemplo algalia y castóreo. Compuestos fragantes sintéticos típicos son productos de tipo éster, éter, aldehído, cetona, alcohol e hidrocarburo. Compuestos fragantes de tipo éster 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, ciclohexilpropionato de alilo, propionato de estiralilo y salicilato de bencilo. Los éteres incluyen, por ejemplo, bencil-etil-éter, los aldehídos incluyen, por ejemplo, los alcanales lineales que tienen de 8 a 18 átomos de carbono, citral, citronelal, citroneliloxiacetaldehído, ciclamenaldehído, hidroxicitronelal, lillial y bourgeonal, y las cetonas incluyen, por ejemplo, las iononas,  $\alpha$ -isometil-ionona y metil-cedril-cetona, los alcoholes incluyen anetol, citronelol, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalol, alcohol feniletílico y terpineol, y los hidrocarburos incluyen predominantemente los terpenos y bálsamos. Sin embargo, se da preferencia a usar mezclas de diferentes fragancias que producen conjuntamente una nota de fragancia agradable. Aceites etéreos de volatilidad relativamente baja, que se usan principalmente como componentes aromáticos, también son adecuados como aceites perfumantes, p. ej. aceite de salvia, aceite de camomila, aceite de clavo, aceite de melisa, aceite de menta, aceite de hojas de canelo, aceite de capullos de tilo, aceite de bayas de enebro, aceite de vetiver, aceite de olíbano, aceite de gálibano, aceite de labdano y aceite de lavandina. Se da preferencia a usar aceite de bergamota, dihidromircenol, lillial, liral, citronelol, alcohol feniletílico,  $\alpha$ -hexilcinamaldehído, geraniol, bencilacetona, ciclamenaldehído, linalol, Boisambrene forte, ambroxano, indol, hediona, Sandelice, aceite de limón, aceite de mandarina, aceite de naranja, glicolato de alilamillo, ciclovertal, aceite de lavandina, aceite de esclarea,  $\beta$ -damascona, aceite de geranio bourbon, salicilato de ciclohexilo, Vertofix coeur, iso-E-super, Fixolide NP, evernilo, iraldeína gamma, ácido fenilacético, acetato de geraniol, acetato de bencilo, óxido de rosa, romilato, irotilo y floramato solos o en mezclas.

Colorantes que pueden usarse son las sustancias que están aprobadas y son adecuadas con propósitos cosméticos. Estos colorantes se usan normalmente en concentraciones de 0,001 a 0,1% en peso, basado en la mezcla total.

## Ejemplos

### Procedimiento para la extracción acuosa de hojas de *Castanea sativa*

0,2 kg de hojas de *Castanea sativa* secadas y en polvo se introdujeron en un vaso de precipitados que contenían 2 l de agua destilada. La mezcla se agitó a continuación a 60°C durante una hora. Los sólidos se retiraron mediante centrifugación (4200 rpm durante 15 minutos) y filtración. La solución filtrada formaba una solución en bruto del extracto, el agua se retiró mediante secado por pulverización y el rendimiento obtenido era 6,22% del peso de las hojas secadas. El extracto así obtenido se denomina "extracto acuoso". Se usó para los experimentos que se describen en el siguiente texto. La extracción se llevó a cabo dos veces dando como resultado dos extractos acuosos: "partida A" y "partida B".

### Constituyentes encontrados en este extracto acuoso

Ácido gálico, ácido elágico, rutina, isoquercitrina, narcisina (3-O-rutinósido de isorhamnetina), astragalina (3-O-glucósido de kaempferol), fructosa.

### Procedimiento para la extracción alcohólica de hojas de *Castanea sativa* (80% en volumen de metanol + 20% en volumen de agua)

0,2 kg de hojas de *Castanea sativa* secadas y en polvo se introdujeron en un vaso de precipitados que contenía 2 l de metanol (80% en agua). La mezcla se agitó a continuación a 60°C durante una hora. Los sólidos se retiraron mediante filtración. El metanol se retiró mediante evaporación. A continuación, la solución se centrifugó (5 minutos a 4200 rpm). La solución formaba una solución en bruto del extracto, el agua se retiró mediante secado por congelación y el rendimiento obtenido era 17-20% del peso de las hojas secadas. El extracto así obtenido se denomina "extracto alcohólico". Se usó para los experimentos que se describen en el siguiente texto. La extracción se llevó a cabo dos veces dando como resultado dos extractos alcohólicos: "partida A" y "partida B".

**Ejemplo 1: Actividades anti-radicales libres (este experimento es análogo a un experimento descrito en WO 02/080949)**

**1.1 Antecedentes:** Los radicales libres (FR) son especies químicas reactivas. Los FR pueden originarse a partir de lípidos insaturados, ciertos aminoácidos y sobre todo a partir de oxígeno durante mecanismos biológicos espontáneos tales como la cadena respiratoria en la mitocondria, o durante procesos biológicos naturales tales como inflamación.

El estrés oxidativo como UV o los contaminantes químicos también inducen el aumento de la concentración de radicales libres que provoca daños sobre todos los constituyentes celulares y tisulares (lípidos, proteínas, azúcares y bases nucleicas) de organismos vivos. En efecto, la toxicidad por FR está intensamente potenciada por el nivel de oxígeno y constituye un proceso clave en el envejecimiento, en la aparición de enfermedades graves tales como cánceres, diabetes etc..

**1.2 Métodos y principio de este experimento:** La actividad anti-radicales libres (anti-FR) se ha evaluado mediante pruebas químicas para la evaluación del potencial para eliminar radicales libres R° (prueba DPPH°) y radicales hidroxilo HO°. La actividad anti-FR se ha evaluado además mediante pruebas bioquímicas para estudiar el potencial para la eliminación de un tipo de especies de oxígeno reactivas (ROS), el llamado anión superóxido (O<sub>2</sub>°). El O<sub>2</sub>° se origina principalmente a partir de actividades de xantina oxidasa y lipoxigenasa. La xantina oxidasa (XOD) es una enzima activada durante el estrés oxidativo, esta enzima cataliza la liberación de O<sub>2</sub>° a lo largo de la degradación de hipoxantina (HX) que se ha producido en exceso por una interrupción del metabolismo de células energéticas. A continuación O<sub>2</sub>° se dismuta, bien espontáneamente o bien mediante actividad de superóxido dismutasa (SOD), en peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), que constituye una fuente de HO° siguiendo la reacción de Fenton. La actividad de lipoxigenasa, presentada por leucocitos, produce además O<sub>2</sub>° junto con la síntesis de leucotrienos a partir de ácido araquidónico liberado durante el proceso inflamatorio (Mac Cord M, Chabot Fletcher M, Breton J, Marshall La, Human keratinocytes possess an sn-2 acilhydrolase that is biochemically similar to the U937-derived 85-kDa phospholipase A2, Journal of Investigative Dermatology, 1994, n° 102, páginas 980 a 986 y Bouclier M, Hensby CN, Prostaglandines et leucotriènes en physiologie cutanée, Bulletin d'esthétique Dermatologique et de Cosmétologie, 1986, páginas 17 a 22).

**1.3.1 Prueba anti-DPPH:**

**Principio:** El DPPH° (difenilpicril-hidrazilo) es un radical libre bastante estable que forma una solución púrpura. La solución púrpura de DPPH° tiene un efecto blanqueador debido a componentes que actúan como eliminadores de radicales. La reacción se evalúa al registrar la densidad óptica (OD) a 513 nm (DEBY C : C : Relation entre les acides gras essentiels et le taux des antioxydants tissulaires chez la souris : SOCIETE BELGE DE BIOLOGIE, séance du 19 décembre 1970 (año de publicación), páginas 2675 to 2680).

**Resultados** (en % de inhibición/control, media de dos 2 ensayos):

concentración del producto probado (vitamina C, extracto acuoso o alcohólico) en % (p/v)	Vitamina C	extracto acuoso, partida A	extracto acuoso, partida B	extracto alcohólico, partida A	extracto alcohólico, partida B
control	0	0	0	0	0
0,0003	19	-	-	-	-
0,001	58	31	23	29	35
0,003	74	69	64	81	87
0,01	68	89	89	90	89
IC <sub>50</sub>	~ 0,001%	~ 0,002%	~ 0,002%	~ 0,002%	~ 0,002%

"% (p/v)" significa % en peso por volumen (1 g en 100 ml es 1% (p/v))

"~" significa aproximadamente

IC<sub>50</sub> es la concentración que inhibe 50%

Los resultados se expresan en porcentaje de inhibición de radical DPPH° frente al control. El objetivo de esta prueba es mostrar una actividad anti-radicales libres.

### 1.3.2 Prueba anti-HO• con desoxirribosa (reacción de Fenton):

- 5 **Principio:** El radical hidroxilo HO• (formado por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presencia de Fe<sup>++</sup> con EDTA) oxida la desoxirribosa (un componente del DNA) y a continuación se forma un compuesto rosa mediante la condensación de ácido tiobarbitúrico con la forma oxidada de desoxirribosa. La densidad óptica a 532 nm corresponde al nivel de desoxirribosa oxidada. Una sustancia anti-radicales libres reacciona con estos radicales HO• y reduce la formación de este compuesto rosa. Esta reacción también se lleva a cabo sin EDTA a fin de determinar la capacidad del ingrediente para formar un complejo inactivo con un ion ferroso (Halliwell B, Gutteridge JMC, Aruoma OI, The deoxyribose method: a simple "Test-Tube" assay for determination of rate constants for reactions of hydroxyl radicals, Analytical Biochemistry, 1987, n° 165, p 215-219).
- 10

**Resultados** (en % de inhibición/control, media de 2 ensayos):

#### Reacción con EDTA:

concentración del producto probado (manitol, extracto acuoso o alcohólico) en % (p/v)	manitol	extracto acuoso, partida A	extracto acuoso, partida B	extracto alcohólico, partida A	extracto alcohólico, partida B
control	0	0	0	0	0
0,06	25	-	-	-	-
0,6	68	-	-	-	-
0,03	-	29	25	30	21
0,1	-	59	65	50	56
IC <sub>50</sub>	~0,3%	~0,1%	~0,1%	0,1%	~0,1%

- 15 Los resultados se expresan en porcentaje de inhibición de radical HO• frente al control. El objetivo de esta prueba es mostrar una actividad anti-radicales libres.

#### Reacción sin EDTA:

concentración del producto probado (o-fenantrolina, extracto acuoso o alcohólico) en % (p/v)	o-fenantrolina	extracto acuoso, partida A	extracto acuoso, partida B	extracto alcohólico, partida A	extracto alcohólico, partida B
control	0	0	0	0	0
0,02	42	-	-	-	-
0,06	71	-	-	-	-
0,003	-	38	22	49	25
0,01	-	49	48	60	71
0,03	-	62	67	70	77
IC <sub>50</sub>	~0,03%	0,01%	0,01%	0,003%	0,005%

Los resultados se expresan en porcentaje de inhibición de radical HO• frente al control. El objetivo de esta prueba es mostrar una actividad anti-radicales libres.

#### 1.4 PRUEBAS BIOQUÍMICAS PARA ANIONES SUPERÓXIDO

##### 1.4.1 Prueba de inhibición sobre Xantina oxidasa

- 5 La xantina oxidasa es una enzima inducida durante el estrés oxidativo: cataboliza las bases púricas (adenina, guanina) en ácido úrico y aniones superóxido O<sub>2</sub><sup>-•</sup> que se dismutan espontáneamente (o por la acción de SOD = superóxido dismutasa) en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y O<sub>2</sub>. El anión superóxido O<sub>2</sub><sup>-•</sup> puede revelarse mediante NBT (NBT = Nitroazul tetrazolio) al registrar la densidad óptica a 540 nm (OHKUMA N et ál.: Superoxyde dismutase in epidermis. J. of Invest. Dermatol., 1987, n°14, páginas 218 a 223). Una sustancia con una actividad anti-radicales libres absorbe o destruye el anión O<sub>2</sub><sup>-•</sup> y de ese modo reduce la densidad óptica.
- 10

**Resultados**, expresados en % de inhibición (media de 2 pruebas):

concentración del producto probado (SOD, extracto acuoso o alcohólico) en % (p/v)	SOD	extracto acuoso, partida A	extracto acuoso, partida B	extracto alcohólico, partida A	extracto alcohólico, partida B
control	0	0	0	0	0
0,5 U/ml	18	-	-	-	-
5 U/ml	50	-	-	-	-
50 U/ml	95				
0,003	-	38	25	45	41
0,01	-	70	54	77	73
0,03		90	80	92	91
IC <sub>50</sub>	5 U/ml	0,006%	0,004%	0,003%	0,005%

Los resultados se expresan en porcentaje de inhibición de radical O<sub>2</sub><sup>-•</sup> frente al control. El objetivo de esta prueba es mostrar una actividad anti-radicales libres.

- 15 En cuanto al significado de U/ml: para una enzima, la dosis se expresa en U/ml por unidad. En los otros casos, no hay enzimas.

##### 1.4.2 Prueba de inhibición sobre lipoxigenasa

- 20 La lipoxigenasa se incubó con un sustrato específico (ácido graso insaturado) y el ingrediente que había de probarse. A continuación, se evaluó el grado de aniones superóxido liberados mediante una sonda luminiscente (luminol). El ácido cafeico se probó como ingrediente de referencia.

**Resultados**, expresados como % de inhibición (media de 2 pruebas):

concentración del producto probado (ácido cafeico, extracto acuoso o alcohólico) en % (p/v)	ácido cafeico	extracto acuoso, partida A	extracto acuoso, partida B	extracto alcohólico, partida A	extracto alcohólico, partida B
control	0	0	0	0	0
0,00002	18	-	-	-	-
0,0002	53				
0,003	-	20	19	27	7
0,01	-	57	40	49	38
0,03		93	83	85	84
IC <sub>50</sub>	0,0002%	0,003%	0,005%	0,003%	0,005%

**Comentarios sobre los resultados del ejemplo 1:**

- 5 • Estabilización de radicales libres: los extractos de Castanea han mostrado un buen potencial para estabilizar los radicales libres (casi tan alto como la referencia ácido ascórbico).
- Estabilización de radicales hidroxilo: los extractos de Castanea han mostrado un buen potencial para estabilizar los radicales hidroxilo (superior que las referencias manitol y o-fenantrolina). Esta actividad es más fuerte sin EDTA, lo que significa que estos extractos presentan un buen potencial para formar complejos estables con iones ferrosos.
- 10 • Eliminación de aniones superóxido: los extractos de Castanea han mostrado un buen potencial para eliminar aniones superóxido generados por xantina oxidasa y lipoxigenasa. Por lo tanto, los extractos de Castanea han mostrado un buen potencial para inhibir lipoxigenasa (pero menos elevado que la referencia ácido cafeico).

**Ejemplo 2: Inhibición del efecto de UVA sobre fibroblastos humanos (este experimento es análogo a un experimento descrito en la solicitud de patente europea nº 03292802.0)**

Objetivo del experimento: Determinación del potencial del ingrediente probado para reducir los efectos negativos de la radiación UVA sobre el grado de supervivencia de fibroblastos humanos.

**Protocolo del experimento:**

- Siembra de fibroblastos humanos en un medio de crecimiento
- 20 • Incubación durante 3 días a 37°C, CO<sub>2</sub> = 5% (atmósfera: dióxido de carbono al 5% en aire)
- Intercambio del medio de crecimiento por un medio con un intervalo de concentración de los ingredientes que han de probarse
- Incubación durante 2 días a 37°C, CO<sub>2</sub> = 5%
- Intercambio del medio con ingredientes por una solución salina equilibrada e irradiación UV-A (20 J/cm<sup>2</sup>)
- 25 • Registro de niveles de MDA liberados mediante espectrofluorimetría. (MDA (malonaldehído) es un

producto de la degradación oxidativa de lípidos de la membrana celular)

**Resultados** en % frente al control (media de 2 ensayos por triplicado):

	Dosis (% p/v)	Grado de MDA liberado
Control	0	0
UV-A 20 J/cm <sup>2</sup>	0	100
Vitamina E + UV-A	0,0003	7
Extracto acuoso, partida B + UV-A	0,001	101
	0,003	23
Extracto alcohólico, partida B + UV-A	0,001	62
	0,003	38

- 5 La irradiación UV-A ha inducido una intensa liberación de MDA en fibroblastos humanos. La vitamina E ha disminuido intensamente el grado de MDA liberado de fibroblastos irradiados con UV-A. Los extractos de Castanea han disminuido claramente el grado de liberación de MDA liberado de fibroblastos irradiados con UVA.

**Ejemplo 3. Inhibición de proteasas (este experimento es análogo a un experimento descrito en la solicitud de patente europea nº 03292668.5)**

### 3. 1 Inhibición de elastasa

- 10 La elastasa es una proteasa que es secretada bien de fibroblastos dérmicos de seres humanos estresados o ancianos o bien de granulocitos neutrófilos polimorfonucleares durante la inflamación. Esta proteasa es una enzima que cataliza la destrucción de las principales proteínas dérmicas, por ejemplo proteoglicanos, elastina y fibras de colágeno y por lo tanto induce el envejecimiento intrínseco así como el fotoenvejecimiento de la piel humana (ROBERT L, LABAT ROBERT J: Vieillissement et tissu conjonctif. Année Gérontologique, 1992, páginas 23 a 37).
- 15 Esto conduce a una pérdida de elasticidad de la piel y a la formación de arrugas y a una piel seca.

La prueba se llevó a cabo con una elastasa procedente de páncreas sobre elastina marcada con rojo Congo. El tiempo de incubación ha sido 30 minutos a temperatura ambiente y una densidad óptica de rojo Congo liberado se registró después de la centrifugación a 520 nm. Los resultados se muestran en la siguiente tabla en % de inhibición en comparación con el control (= 0%).

- 20 Inhibición de elastasa en tubo (en % de inhibición en comparación con el control (=0%), media de 2 ensayos):

concentración del producto probado en % (p/v)	extracto acuoso, partida A	extracto acuoso, partida B	extracto alcohólico, partida A	extracto alcohólico, partida B
control	0	0	0	0
0,3	30	33	23	0

Nota Importante: ingrediente de referencia para el ensayo con elastasa = alfa1-anti-tripsina, IC<sub>50</sub> = 0,026%

Los extractos de Castanea han inhibido la actividad de elastasa en tubo, y podrían usarse para luchar contra el envejecimiento de la piel y el fotoenvejecimiento de la piel.

**Ejemplo 4: Inhibición de la síntesis de melanina (este experimento es análogo a un experimento descrito en la solicitud de patente europea nº 03292735.2)**

Objetivo del experimento: evaluar el potencial de compuestos para disminuir la síntesis de melanina; los compuestos se han probado sobre un cultivo celular de melanocitos llamados B16.

**5 Protocolo de la prueba de eficacia sobre melanocitos B16:**

- Siembra de melanocitos en medio de crecimiento
  - Incubación durante 3 días a 37°C, CO<sub>2</sub> = 5% (atmósfera: dióxido de carbono al 5% en aire)
  - Intercambio del medio de crecimiento por un medio con un intervalo de concentración de los ingredientes que han de probarse
- 10
- Incubación durante 2 días a 37°C, CO<sub>2</sub> = 5% (atmósfera: dióxido de carbono al 5% en aire)
  - Registro de los niveles celulares de proteína mediante el método de Bradford
  - Registro de melanina mediante un método espectrofotométrico (OD a 475 nm)

**Resultados** en % frente al control (media de 2 ensayos por triplicado):

	Dosis (% p/v)	Grado de proteínas celulares	Grado de melanina
control	0	100	100
ácido kójico	0,03	109	32
arbutina	0,2	91	64
extracto acuoso, partida A	0,003	112	62
	0,01	115	68
extracto acuoso, partida B	0,003	107	62
	0,01	80	56
extracto alcohólico, partida A	0,003	104	88
	0,01	113	80
extracto alcohólico, partida B	0,003	109	76
	0,01	103	65

- 15 El ácido kójico y la arbutina han disminuido intensamente el grado de melanina liberada de melanocitos B16 tratados. Los extractos de Castanea han disminuido claramente el grado de melanina liberada.

**REIVINDICACIONES**

1. El uso de un extracto de las hojas de la planta Castanea sativa o de una composición que comprende

- a) un extracto de las hojas de la planta Castanea sativa y
- b) adyuvantes y/o aditivos, que son comunes con propósitos cosméticos,

5 para el tratamiento cosmético del cuerpo humano, en donde este tratamiento cosmético comprende un efecto antienvjecimiento.

10 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los adyuvantes y/o aditivos que son comunes con propósitos cosméticos se seleccionan del grupo que consiste en cuerpos oleosos, tensioactivos, emulsionantes, grasas, ceras, ceras perlescentes, agentes cohesivos, espesantes, agentes superengrasantes, estabilizantes, polímeros, compuestos silicónicos, lecitinas, fosfolípidos, ingredientes activos biogénicos, desodorantes, agentes antimicrobianos, antitranspirantes, agentes peliculígenos, agentes anticaspa, agentes de hinchamiento, repelentes de insectos, hidrótopos, solubilizantes, conservantes, aceites perfumantes y colorantes.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la concentración del extracto en la composición es de 0,001% en peso a 10% en peso.

4. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el extracto puede obtenerse al

15 a) extraer las hojas de la planta Castanea sativa con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, un alcohol y mezclas de los mismos de modo que se obtenga una solución del extracto en el disolvente, y

- b) retirar el disolvente de esta solución, de modo que se obtenga el extracto.