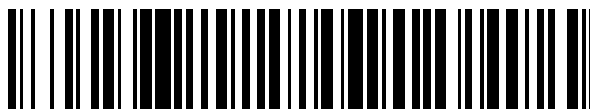


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 191**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122	(2006.01) A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 8/35	(2006.01) A61Q 19/08	(2006.01)
C07C 49/755	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	
A61P 17/16	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61K 8/04	(2006.01)	
A61Q 5/02	(2006.01)	
A61Q 5/12	(2006.01)	
A61Q 17/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2007** **E 07728657 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013** **EP 2023910**

54 Título: **Antagonistas del receptor de Ah**

30 Prioridad:

03.05.2006 US 796855 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.08.2013

73 Titular/es:

SYMRISE AG (100.0%)
MUHLENFELDSTRASSE 1
37603 HOLZMINDEN, DE

72 Inventor/es:

HERRMANN, MARTINA;
KOCH, OSKAR;
VIELHABER, GABRIELE y
KRUTMANN, JEAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 421 191 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

Antagonistas del receptor de Ah

La invención se refiere al campo de los antagonistas del receptor de aril hidrocarburos (receptor de Ah; AhR) y sus usos.

- 5 La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano. Su función más importante es proteger el cuerpo, por un lado, del escape incontrolado de agua y, por otro lado, de la penetración de compuestos químicos o bacterias dañinos, así como de la radiación solar.

La exposición de la humana a irradiación solar prolongada puede dar lugar a muchos tipos de daños. Son ejemplos que pueden mencionarse aquí las quemaduras solares, el envejecimiento fotoinducido de la piel y el cáncer de piel. Esta acción dañina de la luz del sol se atribuye, entre otros, a la radiación UVB (280 - 320 nm), contenida en el espectro de la luz solar. Es necesario proteger la piel de la radiación UVB lo más exhaustivamente posible, en particular a la vista del reciente gran aumento de la intensidad del componente UVB del espectro de la luz solar debido a la constante destrucción de la capa de ozono.

10 Para formar una capa protectora sobre la piel con el fin de protegerla de la radiación UV, los filtros solares convencionales contienen sustancias que absorben y/o reflejan radiación en el intervalo de 280 - 400 nm (filtro UV). Son ejemplos de sustancias fotoprotectoras de este tipo óxidos inorgánicos tales como el óxido de cinc, o absorbentes de UV orgánicos como derivados del ácido cinámico o derivados de dibenzóil metano. No obstante, una desventaja de estos compuestos es que la capa protectora que forman se puede destruir fácilmente por abrasión mecánica, el agua o los detergentes. Por lo tanto, es deseable tener capacidad de acceso no sólo a dicho filtros UV, sino también a sustancias que desarrollan una acción protectora dentro de la piel.

Con el fin de lograr este objeto, es de una importancia fundamental conocer el mecanismo molecular por el que la radiación UVB puede provocar acciones perjudiciales para la salud en la piel humana. Estudios apropiados han demostrado que las acciones biológicas de la radiación UVB se pueden atribuir en parte al hecho de que la radiación UVB origina cambios estructurales en las moléculas de ADN del núcleo de las células epiteliales. En consecuencia, se usan enzimas de reparación del ADN para proporcionar protección frente a la luz (Stegge et al. (2000) PNAS 97, 1790).

También se ha podido demostrar que la radiación UVB es capaz de desencadenar cambios en la membrana celular que contribuyen a una activación de receptores de crecimiento, tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R), y posteriormente a la formación de tumores (Ashida et al. (2003) Exp. Dermatol. 12, 445; Lirvall et al. (1996) Biosci. Rep. 16, 227). Esta activación del EGF-R se puede inhibir por enzimas antioxidativas (Lirvall et al. (1996) Biosci. Rep. 16, 227).

La luz UVB y UVA también induce la expresión de la ciclooxigenasa-2 y de metaloproteinasas de la matriz (Pentland et al. (1999) Carcinogenesis 20(10), 1939-44). Las ciclooxigenasas pertenecen a las enzimas clave de la reacción inflamatoria. Catalizan la primera etapa de la síntesis de una serie de mediadores de la inflamación (prostaglandinas, prostacilinas, tromboxanos) a partir del ácido araquidónico. Existen dos formas: ciclooxigenasa-1 (COX-1) es la forma constitutiva, que se expresa constantemente, mientras que la COX-2 sólo se expresa después de la estimulación por señales celulares, p. ej., como consecuencia del daño tisular o la inflamación.

Las metaloproteinasas de la matriz (MPM) son enzimas capaces de degradar por proteólisis las macromoléculas de la matriz extracelular (ME). Las MPM poseen una amplia, y a menudo solapante, especificidad de sustrato y, en combinación, son capaces de degradar todos los componentes proteínicos de la matriz extracelular. Hasta el momento se han identificado aproximadamente 20 MPM. La MPM-1 (colagenasa-1), la MPM-2 (gelatinasa A), la MPM-9 (gelatinasa B) y la MPM-3, en particular, desempeñan un papel importante en la piel humana. Aparte del colágeno-1 y -3, la MPM-1 también escinde la pro-MPM-2 y la pro-MPM-9, de modo que las activa. La MPM-2 y la MPM-9 pertenecen a las proteasas que degradan la elastina (A. Thibodeau, Cosmetics & Toiletries 2000, 115(11), 75-82).

Se ha descubierto que el contenido en MPM es notablemente mayor en la piel envejecida que en la joven (J.H. Chung et al., J. Invest. Dermatol. 2001, 117, 1218-1224). Las MPM también desempeñan un papel decisivo en el envejecimiento prematuro de la piel debido a factores exógenos. Así, también se ha podido detectar una concentración mayor de MPM en pieles envejecidas por la luz que en pieles que han envejecido con protección frente a la luz (J.H. Chung et al., J. Invest. Dermatol. 2001, 117, 1218-1224). Se ha demostrado la inducción de las metaloproteinasas de la matriz por radiación tanto UVA como UVB y por radiación infrarroja. Se ha podido observar esta inducción tanto *in vitro* en fibroblastos dérmicos humanos cultivados como *in vivo* en piel humana irradiada con UV. La estimulación con tabaco también ha dado lugar a una regulación por incremento de la expresión de las MPM en fibroblastos dérmicos humanos.

55 El receptor de aril hidrocarburos (AhR) (gen con número de acceso del NCBI BC0700800) tiene un papel fundamental en la desintoxicación de contaminantes exógenos. Media la respuesta biológica a hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) tales como el benz[a]pireno y HAP halogenados tales como la 2,3,7,8-

tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD). El AhR es un factor de transcripción activado por ligando que, después de unir un ligando, se transloca al núcleo de la célula, donde forma un dímero con otro factor de transcripción, a saber, el translocador nuclear del receptor de aril hidrocarburos (ARNT), se une a secuencias génicas reguladoras e induce la transcripción de diversos genes, p. ej., CYP1A1 y CYP1B1. Las consecuencias de la activación del AhR son el desarrollo de tumores de la piel (Shimizu et al. (2000) 97, 779), irritaciones e inflamaciones, el desarrollo de alergias, dermatitis atópica y prurito, y una alteración de la integridad de la piel (Tsuchi et al. (2005) Mol. Cell Biol. 25, 9360-8; Henley et al., Arch. Biochem. Biophys. (2004) 422, 42-51), así como la inducción de la MPM-1 (colagenasa-1) (Murphy et al. (2004) J. Biol. Chem. 279, 25284-2593).

La luz UVB induce la expresión de CYP1A1 en queratinocitos y linfocitos humanos y en la línea celular de hepatoma de ratón Hepa-1 (Wei et al., Chem. Biol. Interact. (1999) 118, 127-40). No obstante, sólo se ha demostrado para las células Hepa-1 que la inducción de CYP1A1 depende del AhR, pero, como se explica a continuación, la activación del AhR depende del tipo celular, por lo que no es posible extrapolar la acción sobre células de hepatoma de ratón a la acción sobre células epiteliales humanas. Por otro lado, también se puede inducir CYP1A1 por rutas independientes del AhR (Guigal et al. (2001) Life Sci. 68(18), 2141-50; Tijet et al. (2006) Mol. Pharmacol. 69 (1), 140-153). Por lo tanto, no existe necesariamente una relación entre UVB, el AhR y CYP1A1 en queratinocitos.

El documento WO 99/56737 divulga estilbenos como ligando del receptor de Ah. Aunque se dice que algunos estilbenos se unen al receptor de Ah, ninguno de ellos efectúa la inducción de CYP1A1. Estos estilbenos incluyen 3,4,3',5'-tetrahidroxiestilbeno, o piceatanol, 2,3',4,5'-tetrahidroxiestilbeno, u oxirresveratrol, y 3,5,4'-trihidroxiestilbeno, o resveratrol, especialmente trans-resveratrol. No se describe una acción fotoprotectora, en particular contra la radiación UVB. Una ventaja de los estilbenos es que son fotolábiles y, con frecuencia, provocan acciones endocrinas. Por ejemplo, el resveratrol en un antiandrógeno (Mitchell et al. (1999) Cancer Res. 59, 5892-5895).

Henry et al. ((1999) Mol. Pharmacol. 55, 716-25) describen flavonas 3-metoxiladas, portadoras de un sustituyente que retira electrones en la posición 4, como antagonistas eficaces del AhR en hepatocitos. Joiakim et al. ((2003) Drug Metab. Dispos. 31, 1279-82) demostraron que el inhibidor N-terminal de la cinasa Jun antra[1,9-cd]pirazol-6(2H)-ona puede inhibir la acción del potente agonista del AhR 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) en células epiteliales de mama humana.

La unión al AhR depende además del tipo celular. Zhang et al. ((2003) Environ. Health Perspec. 111, 1877-1882) han descubierto que, p. ej., la quercetina evita la acción del AhR en la línea celular de cáncer de mama humana MCF-7, pero no tiene efectos sobre la línea celular de cáncer de hígado humana HepG2. Se descubrió un efecto contrario para la luteolina, que no tiene efectos sobre las células MCF-7 pero actúa como inhibidor del AhR en células HepG2. También se descubrieron diferencias en la afinidad por el ligando del AhR entre células humanas y células de roedor (Ema et al. (1994) J. Biol. Chem. 269, 27337-43; Zhang et al. (2003) Environ. Health Perspec. 111, 1877-1882).

No se conoce prácticamente ningún compuesto que funcione como antagonista del AhR en células epiteliales humanas. Aunque la curcumina inhibe la activación del AhR por el carcinógeno del tabaco benz[a]piren-7R-trans-7,8-dihidrodiol en queratinocitos cancerosos orales humanos y en mucosa oral *ex vivo*, activa la translocación del AhR en ausencia del carcinógeno del tabaco (Rinaldi et al. (2002) Cancer Res. 62, 5451-5456) y, en consecuencia, no es un antagonista del AhR en los términos de la invención.

Se sabe además que el ácido *todo-trans*-retinoico inhibe la activación del AhR inducida por TCDD en queratinocitos humanos sanos sin influir en la actividad del AhR en ausencia de TCDD. El ácido *todo-trans*-retinoico también tiene la considerable desventaja de que potencia la expresión de la MPM-1 inducida por TCDD (Murphy et al. (2004) J. Biol. Chem. 279, 25284-25293) y el fotolábil.

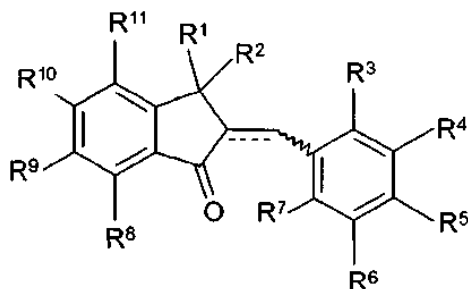
CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, U.S.; KERBAL, ABDELALI ET AL: "Cycloaddition of some diarylnitrilimines to various 2-arylidene-1-indanones. Regio- and diastereochemistry of spiropyrazoline synthesis" divulga el compuesto (E)-2,3-dihidro-2-[(4-metoxifenil)-metilén]-3,3-dimetil-1H-inden-1-ona.

CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, U.S.; IMBACH, JEAN L. ET AL: "Nuclear magnetic resonance spectra of derivatives of various substituted indanones and tetralones" divulga los compuestos (E)- y (Z)-2,3-dihidro-2-[(4-metoxifenil)-metilén]-3,3-dimetil-1H-inden-1-ona. Véase también la publicación científica completa IM-BACH, JL; POHLAND, AE; WEILER, ED; CROMWELL, NH: "Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Derivatives of Various Substituted Indanones and Tetralones", TETRAHEDRON, vol. 23, n. ° 10, páginas 3931-3941.

El objetivo de la invención era, por lo tanto, proporcionar sustancias que actúan como antagonistas del receptor de Ah que no presenten las desventajas del estado de la técnica descritas anteriormente.

En los términos de la presente invención, se hace referencia a un gen como inducido si la concentración del ARNm correspondiente en presencia del inductor asignado es significativamente más alta (p < 0,05, prueba de la t de Student), es decir, al menos un 10 % más alta, que en ausencia del inductor.

De acuerdo con la invención, se ha descubierto ahora que los compuestos de fórmula general (I):



en la que

R^1 y R^2 , independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo C_1 - C_{12} ,

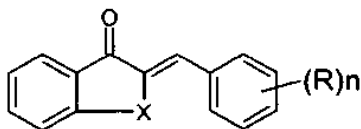
5 R^3 a R^{11} , independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} , hidroxilo o alcoxi C_1 - C_{12} y

la línea discontinua representa un doble enlace o dos hidrógenos,

son eficaces como antagonistas del AhR.

En particular, de acuerdo con la invención, se proporcionan por primera vez sustancias de fórmula general (I) en la que ni R^1 ni R^2 son H.

10 Sustancias de la fórmula siguiente:



en la que

X = alquileo C_{1-3} , CO, O, S, oxialquileo C_{1-2} o toialquileo C_{1-2} ,

R = OH, alcoxi, alqueniloxi, aralcoxi, carboxilo, alcoxicarbonilo o aminocarbonilo, y

15 n = 1-3,

se conocen por el documento JP-O4.134.043 (1992) como absorbentes de UV, pero no como antagonistas del AhR.

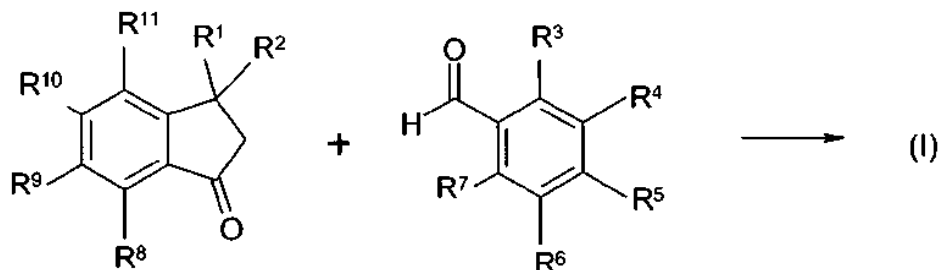
Sorprendentemente, los compuestos de fórmula (I) han demostrado ser antagonistas de receptor de Ah muy eficaces. En células epiteliales humanas pueden evitar la translocación inducida por UVB del AhR desde el citoplasma al interior del núcleo celular. Reducen enormemente la inducción mediada por el AhR de los genes inducibles por el AhR en células epiteliales humanas (en particular en queratinocitos) y, especialmente, la inducción de CYP1A1. Son fotoestables y, en ausencia de una sustancia activadora del AhR, especialmente inductores del AhR tales como hidrocarburos aromáticos policíclicos y sus derivados halogenados, en particular TCDD, o inductores del AhR formados en células epiteliales (como los queratinocitos), tales como el 6-formilindolo[3,2-b]carbazol (FICZ), no desencadenan la inducción de un gen inducible por el AhR, ni inducen la translocación del AhR desde el citoplasma al interior del núcleo de las células epiteliales humanas, al contrario que, p. ej., la curcumina y el ácido *todo-trans*-retinoico.

Sorprendentemente, los compuestos de fórmula (I), especialmente los de fórmulas (Ia) y (Ib), también tienen una acción aclaradora de la piel.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados como fármacos, especialmente para tratar o evitar (en particular los inducidos por UVB) irritaciones de la piel, daño de la piel, inflamaciones de la piel, prurito, dermatitis atópica, envejecimiento de la piel y cáncer de piel, y/o para reducir el contenido en MPM de la piel. Además, como fármacos o en forma no farmacológica (especialmente en forma cosmética), los compuestos son adecuados para reducir o evitar la translocación del AhR al interior del núcleo de una célula, reducir o evitar una expresión génica inducida por UVB y/o reducir o evitar una expresión génica inducida por agonistas del AhR. A este respecto, los compuestos de fórmula (I) son adecuados para proteger las células epiteliales (especialmente queratinocitos) de las toxinas ambientales y para la desintoxicación, especialmente con referencia a inductores del AhR tales como hidrocarburos aromáticos policíclicos y sus derivados halogenados, en particular el TCDD, o

inductores del AhR formados en células epiteliales, tales como el 6-formilindolo[3,2-b]carbazol (FICZ). Los compuestos de fórmula (I) también son adecuados como filtros solares y, especialmente, como filtros de UVB.

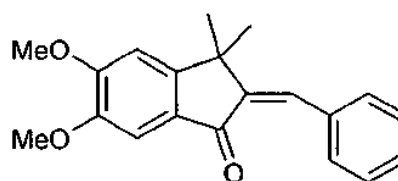
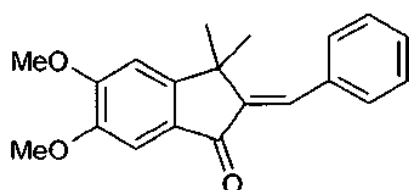
Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden preparar, p. ej., haciendo reaccionar indanonas apropiadas con aldehídos aromáticos (condensación aldólica). Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base y, de forma particularmente preferente, en presencia de una base inorgánica fuerte tal como LiOH, NaOH o KOH. Las indanonas se pueden obtener, p. ej., de forma análoga a las rutas sintéticas descritas en los documentos DE 100 55 940 (correspondiente al documento WO 02/38537) o WO 03/076379. El siguiente esquema de reacción ilustra la ruta sintética preferente para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención:



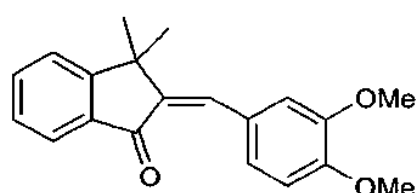
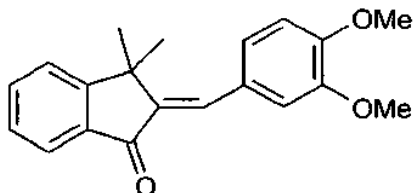
en las que los radicales R¹ a R¹¹ son como se define anteriormente (o tienen los significados particulares preferentes mencionados a continuación).

Los compuestos preferentes de acuerdo con la invención son aquellos en los que R¹ y R², independientemente entre sí, son metilo. Preferentemente, R¹ y R² son ambos metilo de forma simultánea. Otros compuestos preferentes son aquellos en los que no más de cuatro de los radicales de R³ a R¹¹ no son hidrógeno, siendo al menos uno y como máximo cuatro de los radicales de R³ a R¹¹, independientemente entre sí, preferentemente hidroxilo, alquilo C₁-C₄ (ramificado o no ramificado) o alcoxi C₁-C₄. En modos de realización preferentes, si uno de los radicales es hidroxilo o alcoxi C₁-C₄, el resto de los radicales, es decir, como máximo tres, pueden ser H o alquilo C₁-C₄ (ramificado o no ramificado), siendo aún más preferente que R¹ y R² sean ambos metilo simultáneamente. Los compuestos sustituidos de esta manera han demostrado ser antagonistas de AhR particularmente eficaces.

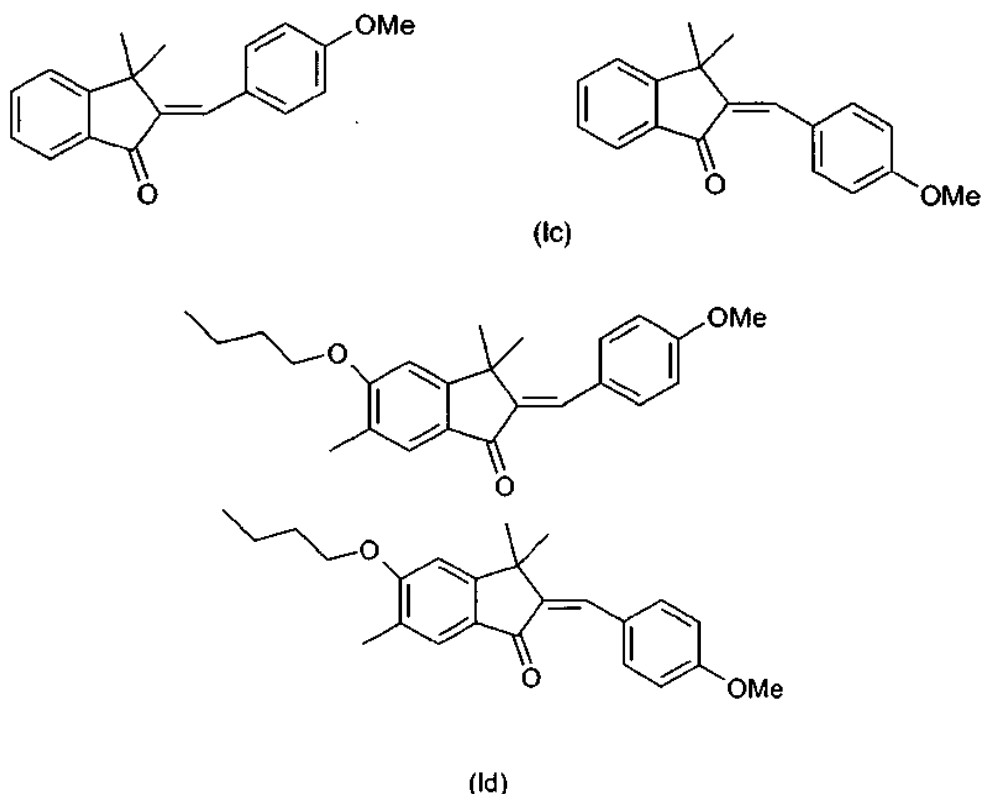
Son compuestos particularmente preferentes los de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id), que pueden existir como isómeros (E) y/o (Z):



(Ia)



(Ib)



siendo particularmente preferentes los compuestos de fórmulas (1a) y (1b) y siendo muy particularmente preferentes los compuestos de fórmula (1a). Estos compuestos son particularmente fotoestables, proporcionan una fuerte inhibición del receptor de Ah, incluso a concentraciones de uso muy bajas, y evitan o reducen la inducción mediada por el AhR de genes inducibles por el AhR, especialmente CYP1A1, incluso a concentraciones bajas. Además, los compuestos de fórmulas (1), preferentemente los de fórmulas (1a), (1b), (1c) y (1d) y especialmente los compuestos de fórmulas (1a) y (1b), en ausencia de radiación UVB y/o un inductor del AhR, especialmente inductores del AhR tales como hidrocarburos aromáticos policíclicos y sus derivados halogenados, en particular el TCDD, o inductores del AhR formados en células epiteliales (como los queratinocitos), tales como el 6-formilindolo[3,2-b]carbazol (FICZ), no inducen por sí mismos un gen inducible por el AhR, especialmente CYP1A1, ni inducen la translocación del AhR desde el citoplasma al interior del núcleo celular en estas condiciones. Por lo tanto, los compuestos de fórmulas (1a) y (1b) son particularmente adecuados para los usos descritos anteriormente de los antagonistas del AhR y son especialmente preferentes como fármacos.

Además, se proporcionan formulaciones que contienen uno o más compuestos de fórmula (1), preferentemente de fórmulas (1a), (1b), (1c) y/o (1d) y especialmente de fórmulas (1a) y/o (1b). Convenientemente, los compuestos de fórmula (1), preferentemente de fórmulas (1a), (1b), (1c) y/o (1d) y especialmente de fórmulas (1a) y/o (1b), están presente en formulaciones divulgadas en el presente documento en una cantidad suficiente (a) para reducir o evitar una translocación del AhR al interior del núcleo de una célula, (b) para reducir o evitar una expresión génica inducida por UVB y/o (c) para reducir o evitar una expresión génica inducida por TCDD.

Las formulaciones preferentes divulgadas en el presente documento contienen el/los compuesto(s) de fórmula (1), preferentemente el/los compuesto(s) de fórmulas (1a), (1b), (1c) y/o (1d) y especialmente de fórmulas (1a) y/o (1b), en una concentración preferentemente de al menos el 0,00001 % en peso, basado en la composición total. A estas concentraciones, especialmente en el caso del compuesto de fórmula (1a), ya se puede observar una reducción de la translocación del receptor de AhR al interior del núcleo de las células epiteliales, y también se reduce ya significativamente la inducción de los genes inducibles por el AhR, especialmente CYP1A1, por agonistas del AhR tales como el TCDD.

Preferentemente, la concentración del/de los compuesto(s) de fórmula (1), preferentemente el/los compuesto(s) de fórmulas (1a), (1b), (1c) y/o (1d) y especialmente de fórmulas (1a) y/o (1b), es del 0,0001 al 10 % en peso, de forma particularmente preferente, del 0,001 al 5 % en peso y especialmente del 0,01 al 1 % en peso, basado en cada caso en la composición total. Cuando se aplican a la piel a estas concentraciones, los compuestos de fórmulas (1) desarrollan una fuerte acción antagonista del AhR en cuanto que evitan o reducen la translocación del AhR al interior del núcleo celular y, en particular, reducen o evitan una expresión génica inducida por UVB, específicamente la de CYP1A1.

Las formulaciones puede ser especialmente formulaciones cosméticas, dándose particular preferencia a las formulaciones de filtro solar, lociones de protección de la piel y formulaciones para después del sol (p. ej. cremas solares y lociones para después del sol).

Las formulaciones cosméticas o terapéuticas divulgadas en el presente documento se preparan por procedimientos convencionales conocidos por sí mismos, en los que se incorpora(n) el/los compuesto(s) de fórmula (I), preferentemente el/los compuesto(s) de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) y especialmente de fórmulas (Ia) y/o (Ib), en formulaciones cosméticas o dermatológicas que son de composición convencional y, además de su acción aclaradora de la piel y aclaradora del cabello, también se puede usar para tratar, cuidar y limpiar la piel o el cabello.

Preferentemente, las formulaciones divulgadas en el presente documento adoptan la forma de una emulsión, p. ej., una emulsión de tipo Ag/Ac (agua en aceite), de tipo Ac/Ag (aceite en agua), de tipo Ag/Ac/Ag (agua en aceite en agua) o de tipo Ac/Ag/Ac (aceite en agua en aceite), una emulsión PIT, una emulsión de Pickering, una emulsión con un contenido bajo en aceite, o una microemulsión o nanoemulsión, una solución, p. ej., en aceite (aceites grasos o ésteres de ácidos grasos, especialmente ésteres C₂-C₃₀ de ácidos grasos C₆-C₃₂) o aceite de silicona, una dispersión, una suspensión, una crema, una loción o leche, en función del procedimiento de preparación y los ingredientes, un gel (incluidos hidrogel, hidrogel de dispersión, oleogel), un pulverizador (p. ej., pulverizador de bomba o pulverizador con propulsor) o si no una espuma o una solución de impregnación para tejidos cosméticos, un producto limpiador, p. ej., jabón, syndet (jabones "sin jabón"), jabón líquido, preparación de ducha o baño, un producto de baño (cápsula, aceite, pastilla, sal, sal de baño, jabón, etc.), una formulación efervescente, un producto para el cuidado de la piel tal como una emulsión (como se describe anteriormente), una pomada, una pasta, un gel (como se describe anteriormente), un aceite, un tónico, un bálsamo, un suero o un polvo (p. ej., polvos faciales, polvos corporales), una máscara, un lápiz, una barra, un sistema de bola, una bomba, un aerosol (espumante, no espumante o post-espumante), un desodorante y/o antitranspirante, un gargarismo o colutorio, un producto para el cuidado de los pies (incluidos queratolíticos, desodorantes), un repelente de insectos, un filtro solar, un producto autobronceador y/o preparación para después del sol, un tónico para la piel, un producto para el afeitado, un bálsamo para después del afeitado, una loción para antes del afeitado o después del afeitado, un depilatorio, un producto para el cuidado del cabello, p. ej., un champú (incluidos champú 2 en 1, champú anticaspa, champú para bebés, champú para el cuero cabelludo seco, concentrado de champú), un acondicionador, un tratamiento capilar, un tónico capilar, un aclarado capilar, una crema de peinado, una gomina, un producto de permanente o fijador, una loción moldeadora del cabello (pulverizador), una ayuda de peinado (p. ej. gel o cera), un producto que suaviza el cabello (alisador, desrizante), un decolorante, un tinte capilar, p. ej., tinte capilar directo temporal, tinte capilar semipermanente o tinte capilar permanente, un tónico capilar, un aclarador capilar, un acondicionador capilar, una *mousse* capilar, un producto para el cuidado de los ojos, un maquillaje, un desmaquillante o un producto para bebés.

También es ventajoso administrar el/los compuesto(s) de fórmula (I), preferentemente el/los compuesto(s) de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), especialmente de fórmulas (Ia) y/o (Ib), en forma encapsulada, p. ej., en gelatina, materiales de cera, liposomas o cápsulas de celulosa.

De forma particularmente preferente, las formulaciones divulgadas en el presente documento adoptan la forma de una emulsión, especialmente una emulsión de tipo Ag/Ac, Ac/Ag, Ag/Ac/Ag o Ac/Ag/Ac, una emulsión PIT, una emulsión de Pickering, una emulsión con un contenido bajo en aceite o una microemulsión o nanoemulsión, un gel (incluidos hidrogel, hidrogel de dispersión, oleogel), una solución, p. ej., en aceite (aceites grasos o ésteres de ácidos grasos, especialmente ésteres C₂-C₃₀ de ácidos grasos C₆-C₃₂) o aceite de silicona, o un pulverizador (p. ej., pulverizador de bomba o pulverizador con propulsor).

Las formulaciones cosméticas o terapéuticas (en particular tópicas) divulgadas en el presente documento pueden contener preferentemente sustancias auxiliares y aditivos cosméticos y/o dermatológicos tales como los usados convencionalmente en estas formulaciones, p. ej., agente refrigerantes, agentes de calentamiento, filtros solares (filtros de UV y/o pigmentos que filtran UV), tintes, pigmentos con acción colorante, antioxidantes, conservantes, antiirritantes, suavizantes, hidratantes y/o retenedores de la humedad (reguladores de la retención de la humedad, p. ej., glicerol o urea), osmolitos, antimicrobianos (p. ej., antibacterianos, bactericidas, fungicidas), viricidas, desodorantes (p. ej., antitranspirantes), sustancias de acción en la superficie (tensioactivos), emulsionantes, repelentes de insectos (p. ej., DEET, IR 3225, Dragorepel), extractos vegetales, antiinflamatorios, cicatrizantes (p. ej., quitina o quitosano y derivados de quitosano), agentes gelificantes, sustancias formadoras de película (p. ej., polivinilpirrolidonas o quitosano o derivados de quitosano), fijadores, sustancias alisadoras de la piel, sustancias antiarrugas tales como beta-glucanos de la avena, extracto de mora o extracto de soja, vitaminas (p. ej., vitamina C y derivados, tocoferoles y derivados, vitamina A y derivados), ácidos 2-hidroxycarboxílicos (p. ej., ácido cítrico, ácido málico, ácido L-, D- o DL-láctico), tintes para la piel (p. ej., extractos de nuez o dihidroxiacetona), agentes para el cuidado y la reparación de la piel (p. ej., colesterol, ceramidas, pseudoceramidas, creatina y ésteres de creatina), agentes calmantes de la piel, agentes superengrasantes, abrillantadores ópticos, lubricantes, agentes de brillo, grasas, aceites, ácidos grasos saturados y sales de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados y sales de los mismos, alfa-hidroxiácidos, polihidroxiácidos grasos o derivados de los mismos (p. ej., ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico o ácido araquidónico y ésteres naturales o sintéticos de los mismos), fosfolípidos, ceras u otros constituyentes convencionales de una formulación cosmética o dermatológica, tales como alcoholes, alcanodiolos, polioles, polímeros, electrolitos, disolventes orgánicos, siliconas, derivados de silicona o agentes quelantes (p. ej., ácido etilendiaminotetraacético y derivados), agentes anticaspa (p. ej., climbazol,

cetoconazol, piroctonoleamina, piritiona de cinc), agentes para el cuidado del cabello, agentes deformantes del cabello, agentes suavizantes del cabello, depilatorios, perfumes, aceite etéreos, agentes espumantes, estabilizantes de espuma, potenciadores de espuma, antiespumantes, espesantes, aglutinantes, partes de plantas (p. ej., fibras) y extractos vegetales (p. ej., árnica, aloe, liquen de barba, hiedra, ortiga, ginseng, alheña, manzanilla, caléndula, romero, salvia, cola de caballo o tomillo), extractos animales, p. ej., jalea real, propóleos, proteínas o hidrolizados proteínicos, extractos de levadura, extractos de lúpulo y trigo, péptidos o extractos de timo, abrasivos, tampones y enzimas.

Son especialmente preferentes los constituyentes (sustancias auxiliares y aditivos) con los que se pueden combinar el/los compuesto(s) de fórmula (I), preferentemente el/los compuesto(s) de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) y especialmente de fórmulas (Ia) y/o (Ib):

abrasivos, agentes anticaspa, antiinflamatorios, antioxidantes, antitranspirantes, aglutinantes, tampones, agentes quelantes, depilatorios, sustancias tensioactivas, emulsionantes, enzimas, aceites etéreos, extractos vegetales, fibras, agentes formadores de película, fijadores, agentes espumantes, estabilizantes de espuma, antiespumantes, potenciadores de espuma, agentes gelificantes, agentes para el cuidado de cabello, agentes deformantes del cabello, agentes suavizantes del cabello, aclaradores de la piel y el cabello, hidratantes, retenedores de la humedad, repelentes de insectos, abrillantadores ópticos, lubricantes, agentes de brillo, polímeros, proteínas, agentes superengrasantes, agentes calmantes de la piel, agentes suavizantes de la piel, agentes antiarrugas, filtros solares, vitaminas, aceites, ceras, grasas, fosfolípidos, ácidos grasos saturados y sales de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados y sales de los mismos, alfa-hidroxiácidos, polihidroxiácidos grasos, polioles, alcanodiolos, siliconas o derivados de silicona.

Las sustancias auxiliares y aditivos pueden estar presentes en cantidades del 5 al 99 % en peso, presenta del 10 al 80 % en peso, basado en el peso total de la formulación. Las cantidades de sustancias auxiliares y aditivos cosméticos o dermatológicos y de perfume que se han de usar en cada caso las pueden determinar fácilmente los expertos en la técnica, de acuerdo con el tipo de producto en particular, usando un simple ensayo y error.

Las formulaciones también pueden contener agua en una cantidad de hasta el 99,99 % en peso, preferentemente del 5 al 80 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

Preferentemente, las formulaciones cosméticas o terapéuticas divulgadas en el presente documento son formulaciones que se seleccionan del grupo que comprende:

una emulsión, una solución, una dispersión, una suspensión, una crema, una loción, una leche, un gel, un pulverizador, una espuma, una solución de impregnación para tejidos cosméticos, un productos limpiador, un jabón, un syndet, una preparación de lavado, una preparación de ducha, una preparación de baño, un producto de baño, una formulación efervescente, un producto para el cuidado de la piel, una pomada, una pasta, un aceite, un tónico, un bálsamo, un suero, un polvo, una máscara, un lápiz, una barra, un sistema de bola, una bomba, un aerosol, un desodorante, un antitranspirante, un gargarismo, un colutorio, un producto para el cuidado de los pies, un repelente de insectos, un filtro solar, un producto autobronceador, una preparación para después del sol, un tónico para la piel, un producto para el afeitado, un bálsamo para después del afeitado, una loción para antes del afeitado, una loción para después del afeitado, un depilatorio, un producto para el cuidado del cabello, un champú, un acondicionador, un tratamiento capilar, un tónico capilar, un aclarado capilar, una crema de peinado, una gomina, un producto de permanente, un fijador, una loción moldeadora del cabello, una ayuda de peinado, un producto suavizante del cabello, un decolorante, un tinte capilar, un tónico capilar, un aclarador capilar, un acondicionador capilar, una *mousse* capilar, un producto para el cuidado de los ojos, un maquillaje, un desmaquillante y un producto para bebés.

y/o

que, además, del/de los compuesto(s) de fórmula (I), preferentemente compuesto(s) de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) y especialmente de fórmulas (Ia) y/o (Ib), contiene(n) una o más sustancias auxiliares y aditivos seleccionados del grupo que comprende:

abrasivos, agentes anticaspa, antiinflamatorios, antioxidantes, antitranspirantes, aglutinantes, tampones, agentes quelantes, depilatorios, sustancias tensioactivas, emulsionantes, enzimas, aceites etéreos, extractos vegetales, fibras, agentes formadores de película, fijadores, agentes espumantes, estabilizantes de espuma, antiespumantes, potenciadores de espuma, agentes gelificantes, agentes para el cuidado de cabello, agentes deformantes del cabello, agentes suavizantes del cabello, aclaradores de la piel y el cabello, hidratantes, retenedores de la humedad, repelentes de insectos, abrillantadores ópticos, lubricantes, agentes de brillo, polímeros, proteínas, agentes superengrasantes, agentes calmantes de la piel, agentes suavizantes de la piel, agentes antiarrugas, filtros solares, vitaminas, aceites, ceras, grasas, fosfolípidos, ácidos grasos saturados y sales de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados y sales de los mismos, alfa-hidroxiácidos, polihidroxiácidos grasos, polioles, alcanodiolos, siliconas y derivados de silicona,

y/o

que están concebidos para su aplicación al cabello y/o la piel.

Para su uso, las formulaciones que contienen el/los compuesto(s) de fórmula (I), preferentemente compuesto(s) de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) y especialmente de fórmulas (Ia) y/o (Ib), normalmente se aplican a la piel y/o el cabello en una cantidad suficiente y de una manera habitual para las preparaciones cosméticas y para la piel. Las formulaciones cosméticas, dermatológicas y/o terapéuticas divulgadas en el presente documento que comprenden adicionalmente uno o más filtros solares (absorbentes de UV, filtros de UV) son particularmente ventajosas.

En casos poco frecuentes, las formulaciones divulgadas en el presente documento que contienen compuestos de fórmula (I), pueden experimentar decoloración y/o inestabilidad, especialmente si se encuentran en una solución acuosa-alcohólica o puramente alcohólica. Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que los filtros de UV pueden mejorar la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en formulaciones divulgadas en el presente documento. En particular, los filtros de UV pueden evitar o retardar una decoloración de los compuestos de fórmula (I) debida a la luz solar u otra luz. Ambos son importantes, especialmente en formulaciones cosméticas. Por lo tanto, se usan filtros de UV para estabilizar los compuestos de fórmula (I), especialmente mediante el uso de uno o más filtros de UV en una cantidad suficiente para estabilizar los compuestos de fórmula (I) en una formulación divulgada en el presente documento, y preferentemente mediante el uso de los filtros de UV mencionados a continuación (según se prefiera). En este contexto, una característica adicional se refiere al uso cosmético o terapéutico de uno o más compuestos de fórmula (I) para aclarar la piel y/o el cabello en presencia de uno o más filtros de UV en una cantidad que establezca el/los compuesto(s) de fórmula (I), preferentemente el/los compuesto(s) de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) y especialmente de fórmulas (Ia) y/o (Ib), aplicándose naturalmente también en este caso todos los detalles dados anteriormente sobre la elección de sustituyentes. Para los fines de estabilización, preferentemente, la cantidad total de filtros de UV varía desde el 0,1 hasta el 2 % en peso, especialmente desde el 0,2 hasta el 1 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

La relación entre la proporción en peso total de filtros UV y la proporción en peso total de compuestos de fórmula (I), varía preferentemente desde 100:1 hasta 1:100, de forma particularmente preferente desde 10:1 hasta 1:10 y de forma muy particularmente preferente desde 5:1 hasta 1:5.

Las formulaciones divulgadas en el presente documento que contienen uno o más filtros de UV (filtros solares, absorbentes de UV) tienen una proporción total de filtros de UV que varía preferentemente desde el 0,1 hasta el 30 % en peso, de forma particularmente preferente desde el 0,2 hasta el 20 % en peso y de forma muy particularmente preferente desde el 0,5 hasta el 15 % en peso, basado en el peso total de la formulación. De forma particularmente preferente, las formulaciones divulgadas en el presente documento contienen uno o más filtros de UVB, especialmente de los tipos indicados a continuación. Se ha descubierto que las sustancias de fórmula (I), preferentemente de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) y especialmente de fórmulas (Ia) y/o (Ib), interaccionan de forma ventajosa con filtros de UVB para evitar el daño de la piel, los cambios en la piel y el cáncer de piel inducidos por UVB.

De forma particularmente preferente, los compuestos de fórmula (I), y especialmente los de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id), se combinan con filtros de UV solubles en agua; en un modo de realización preferente, se combinan con tetrasulfonato disódico de fenilbencimidacilo (Neo Heliopan® AP) y/o ácido 2-fenilbencimidazolsulfónico (Neo Heliopan® Hydro) y sales de los mismos.

En otro modo de realización preferente, una formulación divulgada en el presente documento contiene filtros solares, es decir, especialmente filtros de UV y/o pigmentos orgánicos (pigmentos que filtran UV), en una cantidad total de modo que la formulación tiene un factor de protección lumínica mayor que o igual a 2 (preferentemente mayor que o igual a 5). Estas formulaciones son particularmente adecuadas para proteger la piel y el cabello.

Las formulaciones divulgadas en el presente documento que comprenden adicionalmente uno o más filtros solares (filtros de UV, absorbentes de UV) pueden adoptar una variedad de formas tales como las usadas convencionalmente, p. ej., para formulaciones de filtros solares. Por ejemplo, pueden estar en forma de una emulsión de tipo aceite en agua (Ac/Ag), un gel, una hidrodispersión o un aerosol.

De forma ventajosa, las formulaciones divulgadas en el presente documento contienen al menos un filtro de UVA y/o al menos un filtro de UVB y/o un filtro de banda ancha y/o al menos un pigmento inorgánico. Preferentemente, las formulaciones divulgadas en el presente documento contienen al menos un filtro de UVB o un filtro de banda ancha y, de forma particularmente preferente, contienen al menos un filtro de UVA y al menos un filtro de UVB.

Son ejemplos de filtros de UV adecuados los absorbentes de UV orgánicos de la clase que comprende ácido 4-aminobenzoico y derivados, derivados de ácido salicílico, derivados de benzofenona, derivados de dibenzilmetano, diacrilatos de fenilo, ácido 3-imidazol-4-ilacrílico y ésteres del mismo, derivados de benzofurano, derivados de bencilidenmalonato, absorbentes de UV poliméricos que contienen uno o más radicales orgánicos de silicio, derivados de ácido cinámico, derivados de canfor, derivados de trianilino-s-triazina, derivados de 2-hidroxifenilbenzotriazol, derivados de ácido fenilbencimidazolsulfónico y sales de los mismos, antranilato de mentilo, derivados de benzotriazol y derivados de indol.

Los filtros de UV mencionados a continuación son preferentes pero, por supuesto, no suponen una limitación.

Son filtros de UV ventajosos:

filtros de UVB tales como:

- ácido p-aminobenzoico
- p-aminobenzoato de etilo etoxilado (25 mol de EO) (nombre INCI: PEG-25 PABA)
- 5 • p-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo
- p-aminobenzoato de etilo N-propoxilado (2 mol de PO)
- p-aminobenzoato de glicerilo
- salicilato de homomentilo (homosalato) (Neo Heliopan® HMS)
- salicilato de 2-etilhexilo (Neo Heliopan® OS)
- 10 • salicilato de trietanolamina
- salicilato de 4-isopropilbencilo
- antranilato de mentilo (Neo Heliopan® MA)
- diisopropilcinamato de etilo
- p-metoxycinamato de 2-etilhexilo (Neo Heliopan® AV)
- 15 • diisopropilcinamato de metilo
- p-metoxycinamato de isoamilo (Neo Heliopan® E 1000)
- p-metoxycinamato de dietanolamina
- p-metoxycinamato de isopropilo
- ácido 2-fenilbencimidazolsulfónico y sales (Neo Heliopan® Hydro)
- 20 • metilsulfato de 3-(4'-trimetilamonio)bencilidenbornan-2-ona
- ácido beta-imidazol-4(5)-acrílico (ácido urocánico)
- 3-(4'-sulfo)bencilidenbornan-2-ona y sales
- 3-(4'-metilbenciliden)-D,L-canfor (Neo Heliopan® MBC)
- 3-benciliden-D,L-canfor
- 25 • polímero de N-[(2 y 4)-[2-(oxoborn-3-iliden)metil]bencil]acrilamida
- 4,4'-[(6-[4-(1,1-dimetilaminocarbonil)fenilamino]-1,3,5-triazin-2,4-diil)diimino]bis(2-etilhexil benzoato) (Uvasorb® HEB)
- bencilidenmalonato-polisiloxano (Parsol® SLX)
- dimetoxycinamato de etilhexanoato de glicerilo
- 30 • salicitalo de dipropilenglicol
- tris(2-etilhexil)4,4',4''-(1,3,5-triazin-2,4,6-triiltriimino)tribenzoato (= 2,4,6-trianilino(p-carbo-2'-etilhexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina) (Uvinul® T150)
- filtros de banda ancha tales como:
- 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo (Neo Heliopan® 303)
- 35 • 2-ciano-3,3'-difenilacrilato de etilo
- 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (Neo Heliopan® BB)
- ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico

- dihidroxi-4-metoxibenzofenona
- 2,4-dihidroxibenzofenona
- tetrahidroxibenzofenona
- 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona
- 5 • 2-hidroxi-4-n-octiloxibenzofenona
- 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona
- hidroximetoxibenzofenonasulfonato de sodio
- 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxi-5,5'-disulfobenzofenona disódica
- 10 • 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(2-metil-3-(1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsilil)oxi)disiloxanil)propilfenol (Mexoryl® XL)
- 2,2'-metilenbis(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol) (Tinosorb® M)
- 2,4-bis[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-1,3,5-triazina
- 2,4-bis[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (Tinosorb® S)
- sal sódica de 2,4-bis[4-(3-sulfonato)-2-hidroxipropoxi]-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina
- 15 • 2,4-bis[4-(3-(2-propoxi)-2-hidroxipropoxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina
- 2,4-bis[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-[4-(2-metoxietilcarbonil)fenilamino]-1,3,5-triazina
- 2,4-bis[4-(3-(2-propoxi)-2-hidroxipropoxi)-2-hidroxifenil]-6-[4-(2-etilcarboxil)fenilamino]-1,3,5-triazina
- 2,4-bis[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(1-metilpirrol-2-il)-1,3,5-triazina
- 2,4-bis[4-tris(trimetilsiloxisililpropoxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina
- 20 • 2,4-bis[4-(2"-metilpropeniloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina
- 2,4-bis[4-(1',1',1',3',5',5',5'-heptametsiloxi-2"-metilpropoxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina

filtros de UVA tales como:

- 4-isopropildibenzoilmetano
- ácido tereftalilidendibornanosulfónico y sales (Mexoryl® SX)
- 25 • 4-t-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (avobenzona) (Neo Heliopan® 357)
- fenilenbisbencimidaciltetrasulfonato disódico (Neo Heliopan® AP)
- 2,2'-(1,4-fenilen)bis(1H-bencimidazol-4,6-disulfonato) monosódico
- 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de hexilo (Uvinul® A Plus)
- compuestos de indanilideno de acuerdo con el documento DE 100 55 940
- 30 (= WO 02/38537)

Los siguiente filtros de UV son particularmente adecuados para su combinación:

- ácido p-aminobenzoico
- metilsulfato de 3-(4'-trimetilamonio)bencilidenbornan-2-ona
- salicilato de homomentilo (Neo Heliopan® HMS)
- 35 • 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (Neo Heliopan® BB)
- ácido 2-fenilbencimidazolsulfónico (Neo Heliopan® Hydro)
- ácido tereftalilidendibornanosulfónico y sales (Mexoryl® SX)

- 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (Neo Heliopan® 357)
- 3-(4'-sulfo)bencilidenbornan-2-ona y sales
- 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo (Neo Heliopan® 303)
- polímero de N-[(2 y 4)-[2-(oxoborn-3-iliden)metil]bencil]acrilamida
- 5 • p-metoxicinamato de 2-etilhexilo (Neo Heliopan® AV)
- p-aminobenzoato de etilo etoxilado (25 mol de EO) (nombre INCI: PEG-25 PABA)
- p-metoxicinamato de isoamilo (Neo Heliopan® E1000)
- 2,4,6-trianilino(p-carbo-2'-etilhexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina (Uvinul® T150)
- 10 • 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(2-metil-3-(1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsilil)oxi)disiloxanil)propilfenol (Mexoryl® XL)
- 4,4'-[(6-[4-(1,1-dimetil)aminocarbonil]fenilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil]diimino]bis(2-etilhexil benzoato) (Uvasorb HEB)
- 3-(4'-metilbenciliden)-D,L-canfor (Neo Heliopan® MBC)
- 3-bencilidencanfor
- 15 • salicilato de 2-etilhexilo (Neo Heliopan® OS)
- 4-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo (Padimato O)
- ácido hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico y sal de Na
- 2,2'-metilenbis(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol) (Tinosorb® M)
- fenilenbisbencilidaciltetrasulfonato disódico (Neo Heliopan® AP)
- 20 • 2,4-bis[{4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi}fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (Tinosorb® S)
- bencilidenmalonato-polisiloxano (Parsol® SLX)
- antranilato de mentilo (Neo Heliopan® MA)
- 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de hexilo (Uvinul® A Plus)
- compuestos de indanilideno de acuerdo con el documento DE 100 55 940 (= WO 02138537)

25 También se puede usar filtros de UV o pigmentos inorgánicos particulados que, opcionalmente, se pueden hacer hidrófobos, tales como los óxidos de titanio (TiO₂), cinc (ZnO), hierro (Fe₂O₃), circonio (ZrO₂), silicio (SiO₂), manganeso (p. ej., MnO), aluminio (Al₂O₃) y cerio (p. ej., Ce₂O₃) y/o mezclas de los mismos.

30 De forma ventajosa, las formulaciones divulgadas en el presente documento, especialmente las formulaciones dermatológicas, también pueden contener tintes y/o pigmentos coloreados, en particular si se van a usar en el campo de la cosmética decorativa. Los tintes y pigmentos coloreados se pueden seleccionar de entre la lista apropiada aprobada por las normas sobre cosméticos o de entre la lista de la CE de colorantes para cosméticos. En la mayoría de los casos, son idénticos a los tintes autorizados para su uso en alimentos. Son ejemplos de pigmentos coloreados ventajosos el dióxido de titanio, la mica, los óxidos de hierro (p. ej., Fe₂O₃, Fe₃O₄, FeO(OH)) y/o el óxido de estaño. Son ejemplos de tintes ventajosos el carmín, el azul de Prusia, el verde de óxido de cromo, el azul ultramar y/o el violeta de manganeso.

35 A continuación se enumeran agentes refrigerantes específicos usados preferentemente como se divulga en el presente documento. Los expertos en la técnica pueden añadir una gran cantidad de agentes refrigerantes distintos a esta lista; los agentes refrigerantes enumerados también se pueden usar combinados entre sí. L-mentol, D-mentol, mentol racémico, acetal de mentonglicerol (nombre comercial: Frescolat® MGA), lactato de mentilo (nombre comercial: Frescolat® ML; preferentemente, el lactato de mentilo es lactato de L-mentilo, especialmente L-lactato de L-mentilo), mentil-3-carboxamidas sustituidas (p. ej., N-etilamida de ácido mentil-3-carboxílico), 2-isopropil-N-2,3-trimetilbutanamida, ciclohexanocarboxamidas sustituidas, 3-mentoxipropano-1,2-diol, mentilcarbonato de 2-hidroxietilo, mentilcarbonato de 2-hidroxipropilo, éster mentílico de N-acetilglicina, isopulegol, ésteres mentílicos de ácido hidroxicarboxílico (p. ej., 3-hidroxibutirato de mentilo), succinato de monomentilo, 2-mercaptociclodecanona, 2-pirrolidin-5-onacarboxilato de mentilo, 2,3-dihidroxi-p-mentano, glicerol cetal de 3,3,5-trimetilciclohexanona, 3-mentil-3,6-di- y -trioxaalcanoatos, metoxiacetato de 3-mentilo e icilina.

Los agentes refrigerantes preferentes son L-mentol, D-mentol, mentol racémico, acetal de mentonglicerol (nombre comercial: Frescolat[®] MGA), lactato de mentilo (preferentemente lactato de L-mentilo, especialmente L-lactato de L-mentilo (nombre comercial: Frescolat[®] ML)), mentil-3-carboxamidas sustituidas (p. ej., N-etilamida de ácido mentil-3-carboxílico), 2-isopropil-N-2,3-trimetilbutanamida, ciclohexanocarboxamidas sustituidas, 3-mentoxipropano-1,2-diol, mentilcarbonato de 2-hidroxietilo, mentilcarbonato de 2-hidroxipropilo e isopulegol.

Son agentes refrigerantes particularmente preferentes L-mentol, mentol racémico, acetal de mentonglicerol (nombre comercial: Frescolat[®] MGA), lactato de mentilo (preferentemente lactato de L-mentilo, especialmente L-lactato de L-mentilo (nombre comercial: Frescolat[®] ML)), 3-mentoxipropano-1,2-diol, mentilcarbonato de 2-hidroxietilo y mentilcarbonato de 2-hidroxipropilo.

Son agentes refrigerantes muy particularmente preferentes L-mentol, acetal de mentonglicerol (nombre comercial: Frescolat[®] MGA) y lactato de mentilo (preferentemente lactato de L-mentilo, especialmente L-lactato de L-mentilo (nombre comercial: Frescolat[®] ML)).

En función de la sustancia, la concentración de uso de los agentes refrigerantes que se ha de usar varía preferentemente desde el 0,01 hasta el 20 % en peso y, de forma particularmente preferente, desde el 0,1 hasta el 5 % en peso, basado en el peso total de la formulación (farmacéutica) cosmética o terapéutica, preferentemente tópica terminada (lista para su uso).

Las formulaciones divulgadas en el presente documento pueden contener preferentemente (otros) compuestos que aclaran la piel y el cabello adecuados para aplicaciones cosméticas (p. ej., dermatológicas) y/o aplicaciones terapéuticas. En este contexto, son compuestos ventajosos que aclaran la piel y el cabello el ácido kójico (5-hidroxi-2-hidroximetil-4-pirano), derivados de ácido kójico, p. ej., dipalmitato de ácido kójico, arbutina, ácido ascórbico, derivados de ácido ascórbico, hidroquinona, derivados de hidroquinona, resorcinol, moléculas que contienen azufre, p. ej., glutatión o cisteína, alfa-hidroxiácidos (p. ej., ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico) y derivados de los mismos, N-acetiltirosina y derivados, undecenoilfenilalanina, ácido glucónico, 4-alkilresorcinol, 4-(1-feniletíl)-1,3-dihidroxibenceno, derivados de cromona tales como aloesina, flavonoides, derivados de timol, ácido 1-aminoetilfosfínico, derivados de tiourea, ácido elágico, nicotinamida (niacinamida), sales de cinc, p. ej., cloruro o gluconato de cinc, tujaplicina y derivados, triterpenos tales como el ácido maslílico, esteroides tales como el ergosterol, benzofuranonas tales como la senquiunolida, vinil- y etilguayacol, ácidos dioicos tales como el ácido octadecenoico y el ácido azelaico, inhibidores de la síntesis de óxido de nitrógeno, p. ej., L-nitroarginina y derivados de los mismos, 2,7-dinitroindazol o tiocitulina, quelantes de metales (p. ej., alfa-hidroxiácidos grasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina, ácido húmico, ácido gálico, extractos de bilis, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y derivados de los mismos), retinoides, leche de soja y extracto de soja, inhibidores de serina proteasas o ácido lipoico, u otros compuestos naturales o sintéticos que aclaran la piel y el cabello, usándose también estos últimos en forma de un extracto vegetal, p. ej., extracto de gayuba, extracto de arroz, extracto de papaya, extracto de regaliz o componentes obtenidos de los mismos por enriquecimiento, tal como la glabridina o licocalcona A, extracto de Artocarpus, extractos de especies de Rumex y Ramulus, extractos de especies de pino (Pinus) y extractos de especies de Vitis, o derivados de estilbeno obtenidos de los mismos por enriquecimiento, y extractos de Saxifraga, mora, Scutellaria y/o uva.

La cantidad de los (otros) compuestos (uno o más compuestos) aclaradores de la piel y el cabello ejemplares mencionados anteriormente de las formulaciones divulgadas en el presente documento es entonces preferentemente del 0,005 al 30 % en peso, de forma particularmente preferente del 0,01 al 20 % en peso y de forma muy particularmente preferente del 0,01 al 5 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

Como tintes en las formulaciones divulgadas en el presente documento (especialmente si se pretende la aplicación en la zona facial), puede ser ventajoso escoger una o más sustancias del siguiente grupo: 2,4-dihidroxiazobenceno, 1-(2'-cloro-4'-nitro-1'-fenilazo)-2-hidroxinaftaleno, rojo ceres, ácido 2-(4-sulfo-1-naftilazo)-1-naftol-4-sulfónico, 2-hidroxi-1,2'-azonaftaleno-1'-sulfonato de calcio, sales de calcio y bario de ácido 1-(2-sulfo-4-metil-1-fenilazo)-2-naftilcarboxílico, la sal de calcio del ácido 1-(2-sulfo-1-naftilazo)-2-hidroxinaftaleno-3-carboxílico, la sal de aluminio del ácido 1-(4-sulfo-1-fenilazo)-2-naftol-6-sulfónico, la sal de aluminio del ácido 1-(4-sulfo-1-naftilazo)-2-naftol-3,6-disulfónico, ácido 1-(4-sulfo-1-naftilazo)-2-naftol-6,8-disulfónico, la sal de aluminio del ácido 4-(4-sulfo-1-fenilazo)-1-(4-sulfofenil)-5-hidroxipirazolona-3-carboxílico, sales de aluminio y circonio de la 4,5-dibromofluoresceína, sales de aluminio y circonio de la 2,4,5,7-tetrabromofluoresceína, 3',4',5',6'-tetracloro-2,4,5,7-tetrabromofluoresceína y su sal de aluminio, la sal de aluminio de la 2,4,5,7-tetraiodofluoresceína, la sal de aluminio del ácido quinoftalonadisulfónico, la sal de aluminio del ácido indigodisulfónico, óxido de hierro rojo y negro (número del índice de color (CIN): 77491 (rojo) y 77499 (negro)), óxido de hierro hidratado (CIN: 77492), difosfato de amonio de manganeso y dióxido de titanio.

Otros tintes ventajosos son tintes naturales solubles en aceite tales como extractos de pimentón, β -caroteno o cochinilla.

También son ventajosas para los fines divulgados en el presente documento formulaciones dermatológicas que contienen pigmentos nacarados. Los tipos de pigmentos nacarados enumerados a continuación son particularmente preferentes:

1. pigmentos nacarados naturales tales como:

- esencia de perla (critales de guaninelhipoxantina de escamas de pez mezclados) y
- madreperla (cáscaras de mejillón molidas)

2. pigmentos nacarados monocristalinos tales como oxiclورو de bismuto (BiOCl)

5 3. pigmentos de hoja, p. ej., mica/óxido metálico

Los pigmentos nacarados tienen una base de, p. ej., pigmentos pulverulentos o dispersiones de aceite de ricino de oxiclورو de bismuto y/o dióxido de titanio y oxiclورو de bismuto y/o dióxido de titanio sobre mica. El pigmento de brillo enumerado como CIN 77163, por ejemplo, es particularmente ventajoso.

10 Los pigmentos nacarados que son ventajosos para los presentes fines se pueden obtener por un gran número de procedimientos conocidos por sí mismos. Por ejemplo, los sustratos distintos de la mica, p. ej., sílice, también se pueden recubrir con otros óxidos metálicos. Por ejemplo, las partículas de SiO₂ recubiertas con TiO₂ y Fe₂O₃ ("Ronaspheres"), comercializadas por Merck son particularmente adecuadas para la reducción óptica de arrugas finas.

15 Además, puede ser ventajoso prepararlas completamente con un sustrato como la mica. Se otorga especial preferencia a pigmentos nacarados de hierro que se preparan sin usar mica. Se pueden obtener pigmentos de este tipo, p. ej., con el nombre comercial Sicopearl Kupfer 1000 de BASF.

También son particularmente ventajosos los pigmentos de efecto que se pueden obtener en diferentes colores (amarillo, rojo, verde, azul) de Flora Tech con el nombre comercial (Metasomes Standard/Glitter. Estas partículas Glitter adoptan la forma de mezclas con diversas sustancias auxiliares y tintes (p. ej., los tintes de CIN 19140, 77007, 77289, 77491).

20 Los tintes y pigmentos pueden estar presentes individualmente o en una mezcla y se pueden recubrir unos con otros, creándose diferentes efectos de color mediante diferentes espesores de recubrimiento. De forma ventajosa, se escoge la cantidad total de tintes y pigmentos coloreados dentro del intervalo de desde, p. ej., el 0,1 % en peso hasta el 30 % en peso, preferentemente desde el 0,5 hasta el 15 % en peso y, de forma particularmente preferente, desde el 1,0 hasta el 10 % en peso, basado en cada caso en el peso total de las formulaciones (cosméticas).

Las formulaciones divulgadas en el presente documento también pueden contener antioxidantes o conservantes (adicionales). Como antioxidantes o conservantes, se puede usar cualquier antioxidante adecuado o habitual para aplicaciones cosméticas (p. ej., dermatológicas) y/o terapéuticas.

30 Para los presentes fines, los antioxidantes son cualquier sustancia que hace disminuir la cantidad de radicales libres en las células y los tejidos. De forma ventajosa, se seleccionan los antioxidantes del grupo que comprende aminoácidos (p. ej., glicina, histidina, tirosina, triptófano) y derivados de los mismos, imidazoles (p. ej., ácido urocánico) y derivados de los mismos, péptidos tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y derivados de los mismos (p. ej., anserina), carotenoides, carotenos (p. ej., alfa-caroteno, beta-caroteno, licopeno) y derivados de los mismos, ácido lipoico y derivados del mismo (p. ej., ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros

35 tioles (p. ej., tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres de glucosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoilo, oleilo, gamma-linoleilo, colesterilo, glicerilo y oligoglicerilo) y sales de los mismos, tioldipropionato de dilaurilo, tioldipropionato de distearilo, ácido tioldipropiónico y derivados del mismo (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleosidos y sales) y compuestos de sulfoximina (p. ej., sulfoximinas de butionina, sulfoximina de homocisteína, sulfonas de butionina, sulfoximina de penta-, hexa- y heptationina) en

40 dosis muy bajas aceptables (p. ej., pmol a $\mu\text{mol/kg}$), y también quelantes (de metales) (p. ej., alfa-hidroxiácidos grasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina, alfa-hidroxiácidos (p. ej., ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido gálico, extractos de bilis, taninos, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y derivados de los mismos), ácidos grasos insaturados y derivados de los mismos (p. ej., ácido gamma-linolénico, ácido linoleico, ácido oleico), ácido fólico y derivados de los mismos, ubiquinona y ubiquinol y derivados de los mismos, vitamina C y

45 derivativos (p. ej., palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo Mg, acetato de ascorbilo, glucósido de ascorbilo), tocoferoles y derivados (p. ej., acetato de vitamina E), vitamina A y derivados (palmitato de vitamina A) y benzoato de coniferilo de benzoína, ácido rútico y derivados de los mismos, flavonoides y precursores glucosilados de los mismos, especialmente quercetina, y derivados de los mismos, p. ej., alfa-glucosilrutina, ácido rosmarínico, carnosol, ácido camosólico, resveratrol, ácido cafeico y derivados de los mismos, ácido sinápico y derivados del mismo, ácido ferúlico y derivados del mismo, curcuminoides, ácido clorogénico y derivados del mismo, retinoides, ácido ursólico, ácido levúlico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordihidroguayácico, ácido nordihidroguayarético, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y derivados del mismo, manosa y derivados de la misma, cinc y derivados del mismo (p. ej., ZnO, ZnSO₄), selenio y derivados del mismo (p. ej., metionina selenada), superóxido dismutasa, estilbenos y derivados de los mismos (p. ej. óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno) y los derivados de dichas

50 sustancias activas que son adecuados (sales, ésteres, éteres, glúcidos, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos), o extractos o fracciones vegetales con efecto antioxidante, p. ej., té verde, rooibos, ciclopía, uva, romero, salvia, melisa, tomillo, lavanda, olivo, avena, cacao, ginkgo, ginseng, regaliz, madreSelva, semillas de Sophora, Pueraria,

Pinus, Citrus, Phyllanthus emblica o hierba de San Juan, semillas de uva, germen de trigo y Phyllanthus emblica.

Otros antioxidantes adecuados son las coenzimas, p. ej., coenzima Q10, plastoquinona, menaquinona, ubiquinoles 1-10, ubiquinonas 1-10 o derivados de estas sustancias.

- 5 La cantidad de antioxidantes (uno o más compuestos) de las formulaciones divulgadas en el presente documento es preferentemente del 0,01 al 20 % en peso, de forma particularmente preferente del 0,05 al 10 % en peso y de forma muy particularmente preferente del 0,2 al 5 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

Si el/los antioxidante(s) consiste(n) en vitamina E y/o derivados de la misma, es ventajoso escoger sus respectivas concentraciones del intervalo del 0,001 al 10 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

- 10 Si el/los antioxidante(s) consiste(n) en vitamina A y/o derivados de la misma, o en carotenos o derivados de los mismos, es ventajoso escoger sus respectivas concentraciones del intervalo del 0,001 al 10 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

- 15 Las formulaciones divulgadas en el presente documento también pueden contener conservantes. Los conservantes que se pueden usar son antioxidantes que son adecuados o habituales para aplicaciones cosméticas (p. ej., dermatológicas) y/o terapéuticas, conservantes clásicos (p. ej., formaldehído, dialdehído glutárico, parabenos (p. ej., metil-, etil-, propil- y butilparabeno), dibromodicianobutano, imidazolidinilureas ("Germall"), isotiazolinonas ("Kathon"), metilclorotiazolidina, metiltiazolidina, ácidos orgánicos (p. ej., ácido benzoico, ácido sórbico, ácido salicílico) y sales y ésteres de los mismos, ácido propiónico y ácido fórmico y sales de los mismos, glicoles, p. ej., propilenglicol, y 1,2-dihidroxialcanos) y ayudas de conservación a base de plantas, p. ej., lantadina A, cariofileno, hespetidina, diosmina, felandreno, pigenina, quercetina, hipericina, aucubina, diosgenina, plumbagina, corlilagina, etc.

- 20 También puede ser ventajoso usar antiirritantes en las formulaciones divulgadas en el presente documento, siendo antiirritantes posibles cualquier sustancia antiinflamatoria o de alivio del eritema y el prurito disponible o habitual para aplicaciones cosméticas (p. ej., dermatológicas) y/o terapéuticas. Son sustancias preferentes todas aquellas que reducen la cantidad de citocinas, interleucinas, prostaglandinas y/o leucotrienos de las células y los tejidos.

- 25 De forma ventajosa, las sustancias antiinflamatorias o que alivian el eritema y el prurito usadas son sustancias antiinflamatorias esteroideas de tipo corticosteroides, p. ej., hidrocortisona, dexametasona, fosfato de dexametasona, metilprednisolona o cortisona, siendo posible ampliar la lista con otros antiinflamatorios esteroideos. También es posible usar antiinflamatorios no esteroideos. Los ejemplos que se deberían mencionar son los oxicam tales como piroxicam o tenoxicam; salicilatos tales como aspirina, disalcida, solprin o fendosal; derivados del ácido acético tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina o clindanaco; fenamatos tales como mefenámico, meclofenámico, flufenámico o niflúmico; derivados del ácido propiónico tales como ibuprofeno, naproxeno o benoxaprofeno, o pirazoles tales como fenilbutazona, oxifenilbutazona, febrazona o azapropazona. Una posible alternativa es el uso de sustancias naturales antiinflamatorias o que alivian el eritema y el prurito. Se pueden usar fracciones de extractos vegetales especiales de actividad alta y sustancias activas de alta pureza aislada a partir de extractos vegetales. Se otorga especial preferencia a extractos, fracciones y sustancias activas de manzanilla, Aloe vera, especies de Commiphora, especies de Rubia, especies de Echinacea, sauge, hierba del sauge, avena, té negro y verde, ginkgo, café, pimienta, grosellas, tomate, vainilla, almendras y sustancias puras tales como, entre otras, bisabolol, apigenin-7-glucósido, ácido boswélico, fitosteroles, ácido glicirricínico, glabridina o licochalcona A.

- 40 Preferentemente, la cantidad de antiirritantes (uno o más compuestos) en las formulaciones divulgadas en el presente documento es del 0,01 al 20 % en peso, de forma particularmente preferente del 0,03 al 10 % en peso y, de forma muy particularmente preferente, del 0,05 al 5 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

- 45 Las formulaciones divulgadas en el presente documento (especialmente las formulaciones cosméticas tópicas) también pueden contener reguladores de la retención de la humedad y osmolitos. Las siguientes sustancias son ejemplos de reguladores de la retención de la humedad (hidratantes) usados: lactato de sodio, urea, alcoholes (especialmente 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol, 1,2-decanodiol y mezclas de los mismos), sorbitol, glicerol, propilenglicol, colágeno, elastina o ácido hialurónico, adipatos de diacilo, vaselina, ectoína, ácido urocánico, lecitina, panteol, fitantriol, licopeno, extractos de algas, ceramidas, colesterol, glucolípidos, quitosano, sulfato de condroitina, poliaminoácidos y poliaminoglúcidos, lanolina, ésteres de lanolina, aminoácidos, alfa-hidroxiácidos (p. ej., ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico) y derivados de los mismos, glúcidos (p. ej., inositol), alfa-hidroxiácidos grasos, fitosteroles, ácidos de triterpeno tales como ácido betulínico o ácido ursólico, y extractos de algas. Son ejemplos de osmolitos que se pueden usar los alcoholes de glúcidos (mioinositol, manitol, sorbitol), aminas cuaternarias tales como taurina, colina, betaina, betaina glicina, ectoína, difosfato de glicerol, fosforilcolina, glicerofosforilcolinas, aminoácidos tales como glutamina, glicina, alanina, glutamato, aspartato o prolina, fosfatidilcolina, fosfatidilinositol, fosfatos inorgánicos y polímeros de dichos compuestos, tales como proteínas, péptidos, poliaminoácidos y polioles.

- 55

De forma ventajosa, las formulaciones divulgadas en el presente documento (p. ej., formulaciones cosméticas tópicas) también contienen sustancias antimicrobianas. Se pueden mencionar las siguientes como ejemplos:

- 5 Alcoholes grasos, aldehídos y ácidos con longitudes de cadena de C₂ a C₄₀ que están aril- o ariloxi-sustituidos, no ramificados o monoalquil- y polialquil-ramificados y saturados o de insaturados a pentainsaturados (hasta cinco dobles o triples enlaces, incluidos compuestos mixtos eno/ino).
- Alcanodíoles, dialdehídos y ácidos carboxílicos con longitudes de cadena de C₂ a C₄₀, de forma particularmente preferente de C₄ a C₁₂, que están aril- o ariloxi-sustituidos, no ramificados o monoalquil- y polialquil-ramificados y saturados o de monoinsaturados a pentainsaturados (hasta cinco dobles o triples enlaces, incluidos compuestos mixtos eno/ino).
- 10 Mono- y oligoglicéridos (hasta 4 unidades de glicerol) de alcoholes grasos (éteres monoalquílicos de mono- y oligoglicerol), ácidos grasos (ésteres monoalquílicos de mono- y oligoglicerol), alcanodíoles (éteres monoalquílicos de mono- y oligoglicerol; diéteres alquílicos de bis(mono-/oligoglicerilo)) y ácidos dicarboxílicos (ésteres monoalquílicos de mono- y oligoglicerol; diésteres alquílicos de bis(mono-/oligoglicerilo)) con longitudes de cadena de C₂ a C₄₀ que están aril- o ariloxi-sustituidos, no ramificados o monoalquil- y polialquil-ramificados y saturados o de monoinsaturados a pentainsaturados (hasta cinco dobles o triples enlaces, incluidos compuestos mixtos eno/ino).
- 15 Ésteres grasos de ácidos carboxílicos con longitudes de cadena de C₂ a C₄₀ que son ramificados o monoalquil- y polialquil-ramificados, saturados o de monoinsaturados a pentainsaturados (hasta cinco dobles o triples enlaces, incluidos compuestos mixtos eno/ino) y, opcionalmente, también aril- o ariloxi-sustituidos, alcoholes grasos de monohídricos a hexahídricos con longitudes de cadena de C₂ a C₄₀ que son no ramificados o monoalquil- y polialquil-ramificados, saturados o de monoinsaturados a pentainsaturados (hasta cinco dobles o triples enlaces, incluidos compuestos mixtos en/ino) y, opcionalmente, también aril- o ariloxi-sustituidos.
- 20 Cortes de ácidos grasos vegetales y animales que contienen alcoholes grasos, aldehídos y ácidos con longitudes de cadena de C₂ a C₄₀ que son no ramificados o monoalquil- y polialquil-ramificados y saturados o de monoinsaturados a pentainsaturados (hasta cinco dobles o triples enlaces, incluidos compuestos mixtos eno/ino) (p. ej., ácidos grasos de coco, ácidos grasos de nuez de palma, ácidos de lanolina).
- 25 Mono- y oligoglicéridos de lanolina, alcoholes de lanolina y ácidos de lanolina (p. ej., lanolato de glicerilo, neocerita), ácido glicirretínico y derivados (p. ej., estearatos de glicirretinilo), cardenolidas naturales y sintéticas (p. ej., digitoxina, digoxina, digoxigenina, gitoxigenina, estrofantina y estrofantidina), bufadienólidos naturales y sintéticos (p. ej., escilareno A, escilarenina y bufotalina), sapogeninas y sapogeninas esteroideas (p. ej., amirinas, ácido oleanólico, digitonina, gitogenina, tigogenina y diosgenina) y alcaloides esteroideos de origen vegetal y animal (p. ej., tomatidina, solanina, solanidina, conesina, batracotoxina y homobatracotoxina).
- 30 Nitrilos, dinitrilos, trinitrilos o tetranitrilos monohalogenados y polihalogenados
- Mono- y oligohidroxiácidos grasos con longitudes de cadena de C₂ a C₂₄ (p. ej., ácido láctico, ácido 2-hidroxipalmítico), oligómeros y/o polímeros de los mismos y materias primas vegetales y animales que los contienen.
- 35 Terpenos acíclicos: hidrocarburos de terpeno (p. ej., ocimeno, mirceno), alcoholes de terpeno (p. ej., geraniol, linalool, citronelol), aldehídos y cetonas de terpeno (p. ej., citral, pseudoionona, beta-ionona); terpenos monocíclicos: hidrocarburos de terpeno (p. ej., terpineno, terpinoleno, limoneno), alcoholes de terpeno (p. ej., terpineol, timol, mentol), cetonas de terpeno (p. ej., pulegona, carvona); terpenos bicíclicos: hidrocarburos de terpeno (p. ej., carano, pinano, bornano), alcoholes de terpeno (p. ej., borneol, isoborneol), cetonas de terpeno (p. ej., canfor);
- 40 sesquiterpenos: sesquiterpeno acíclicos (p. ej., farnesol, nerolidol), sesquiterpenos monocíclicos (p. ej., bisabolol), sesquiterpenos bibíclicos (p. ej., cardineno, selineno, vetivazuleno, guaiazuleno), sesquiterpenos tricíclicos (p. ej., santaleno), diterpenos (p. ej., fitol), diterpenos tricíclicos (p. ej., ácido abiético), triterpenos (escualenoides, p. ej., escualeno), tetraterpenos.
- 45 Alcoholes grasos, ácidos grasos y ésteres grasos cosméticos etoxilados, propoxilados o mixtos etoxilados/propoxilados con longitudes de cadena de C₂ a C₄₀ y de 1 a 150 unidades de EO y/o PO.
- Proteínas y péptidos antimicrobianos con un número de aminoácidos de 4 a 200, p. ej., péptidos antimicrobianos epiteliales (SAP), péptidos antimicrobianos linguales (LAP), beta-defensinas humanas (especialmente h-BD1 y h-BD2), lactoferrinas e hidrolizados de los mismos, así como péptidos obtenidos de los mismos, proteínas bactericidas/de aumento de la permeabilidad (BPI), proteínas microbianas catiónicas (CAP), lisozima.
- 50 Hidratos de carbono adecuados o "derivados de hidratos de carbono", que también se abreviarán como "hidratos de carbono", son glúcidos y glúcidos sustituidos o compuestos que contienen residuos glucídicos. Los glúcidos incluyen especialmente las formas desoxi y didesoxi, derivados N-acetilgalactosamina-, N-acetilglucosamina- y ácido siálico-sustituidos, y ésteres y éteres glucídicos. Son preferentes los siguientes:
 - a) monosacáridos, incluidos en particular pentosas y hexosas,

b) disacáridos, incluidos en particular sacarosa, maltosa y lactobiosa,

c) oligosacáridos, incluidos en particular trisacáridos y tetrasacáridos, y

5 d) polisacáridos, incluidos en particular almidón, glucógeno, celulosa, dextrano, tunicina, inulina, quitina, especialmente quitosanos, hidrolizados de quitina, ácido algínico y alginatos, cauchos vegetales, mucus, pectinas, mananos, galactanos, xilanos, arabano, poliosas, sulfatos de condroitina, heparina, ácido hialurónico y glucosaminoglucanos, hemicelulosas, celulosa sustituida y almidón sustituido, especialmente los correspondientes polisacáridos hidroxialquil-sustituidos.

10 La amilosa, la amilopectina, el xantano y la alfa-, beta- y gamma-dextrina son particularmente adecuados. Los polisacáridos pueden consistir en, p. ej., de 4 a 1.000.000 y especialmente de 10 a 100.000 monosacáridos. Preferentemente, las longitudes de cadena escogidas en cada caso son tales que se garantice que la sustancia activa es soluble o se puede incorporar en la formulación en cuestión.

Esfingolípidos tales como la esfingosina; esfingosinas N-monoalquiladas; esfingosinas N,N-dialquiladas; esfingosina-1-fosfato; esfingosina-1-sulfato; psicossina (beta-D-galactopiranosido de esfingosina); esfingosilfosforilcolina; lisosulfátidos (galactosilsulfato de esfingosilo; sulfato de lisocerebrósido); lecitina; esfingomielina; esfinganina.

15 También se pueden usar las llamadas sustancias antibacterianas "naturales", de las que la mayoría son aceites etéreos. Son ejemplos de aceites típicos con acción antibacteriana aceites de anís, limón, naranja, romero, gaulteria, clavo, tomillo, lavanda, lúpulo, citronela, trigo, limoncillo, cedro, canela, geranio, sándalo, violeta, eucalipto, menta piperita, goma de benjuí, albahaca, hinojo, mentol y Ocmea origanum, Hydrastis canadensis, Berberidaceae daceae, Ratanhia o Curcuma longa.

20 Son sustancias importantes con acción antimicrobiana que se pueden encontrar en aceites etéreos, p. ej., anetol, catecol, camfeno, carvacrol, eugenol, eucaliptol, ácido ferúlico, farnesol, hinoquitil, tropolona, limoneno, mentol, salicilato de metilo, timol, terpineol, verbenona, berberina, curcumina, óxido de cariofileno, nerolodol y geraniol.

También se pueden usar mezclas de dichos sistemas activos o sustancias activas, así como combinaciones que contienen estas sustancias activas.

25 Preferentemente, la cantidad de sustancias antimicrobianas de las formulaciones es del 0,01 al 20 % en peso y, de forma particularmente preferente, del 0,05 al 10 % en peso, basado en el peso total de las formulaciones.

30 Las formulaciones divulgadas en el presente documento (especialmente formulaciones cosméticas, incluidas formulaciones dermatológicas) pueden contener desodorantes, es decir, sustancias con una acción desodorante y antitranspirante. Éstos incluyen, p. ej., agentes que enmascaran el olor, tales como los constituyentes comunes de los perfumes, antitranspirantes a base de sales de aluminio, circonio o cinc, absorbentes de olores, p. ej., los silicatos de hoja descritos en el documento de la German Offenlegungsschrift DE-P 40 09 347, incluidos en particular montmorillonita, caolinita, nontronita, saponita, hectorita, bentonita y esmectita, y también, p. ej., sales de cinc de ácido ricinoleico. También incluyen sustancias desodorantes bactericidas o bacteriostáticas, p. ej., hexaclorofeno, éter de 2,4,4'-triclora-2'-hidroxidifenilo (Irgasan), 1,6-di(4-clorofenilbiguanido)hexano (clorhexidina), 3,4,4'-triclorocarbanilida y los agentes activos descritos en los documentos de la German Offenlegungsschriften DE-37 40 186, DE-39 38 140, DE-42 04 321, DE-42 29 707, DE-42 29 737, DE-42 37 081, DE-43 09 372 y DE-43 24 219, y contienen sustancias catiónicas tales como sales de amonio cuaternario y absorbentes de olor, p. ej., Grillocin® (combinación de ricinoleato de cinc y diversos aditivos) o citrato de trietilo, opcionalmente en combinación con resinas de intercambio iónico.

40 Preferentemente, la cantidad de sustancias desodorantes y/o antitranspirantes de las formulaciones es del 0,01 al 20 % en peso y, de forma particularmente preferente, del 0,05 al 10 % en peso, basado en el peso total de las formulaciones.

45 Las formulaciones divulgadas en el presente documento (especialmente las formulaciones cosméticas) también pueden contener tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y/o anfóteros, especialmente si se van a incorporar a las formulaciones sólidos cristalinos o microcristalinos, p. ej., micropigmentos inorgánicos.

50 Normalmente, los tensioactivos aniónicos contienen grupos carboxilato, sulfato o sulfonato como grupos funcionales. En solución acuosa, forman iones orgánicos cargados negativamente en un medio ácido o neutro. Los tensioactivos catiónicos se caracterizan casi exclusivamente por la presencia de un grupo de amonio cuaternario. En solución acuosa, forman iones orgánicos cargados positivamente en un medio ácido o neutro. Los tensioactivos anfóteros contienen grupos tanto aniónicos como catiónicos y, en consecuencia, se comportan como tensioactivos aniónicos o catiónicos en solución acuosa, en función del pH. Tienen carga positiva en un medio fuertemente ácido y carga negativa en un medio alcalino. En el intervalo de pH neutro, por otro lado, son dipolares. Las cadenas de poliéter son típicas de tensioactivos no iónicos. Los tensioactivos no iónicos no forman iones en medio acuoso.

A. Tensioactivos aniónicos

Son tensioactivos aniónicos que se pueden usar de forma ventajosa los aminoácidos de acilo (y sales de los mismos) tales como

- 5 - glutamatos de acilo, p. ej., acilglutamato de sodio, palmitoilaspartato de di-TEA y glutamato caprílico/cáprico de sodio,
- péptidos de acilo, p. ej., lactoproteína hidrolizada con palmitoílo, proteína de soja hidrolizada con cocoílo de sodio y colágeno hidrolizado con cocoílo de sodio/potasio,
- sarcosinatos, p. ej., miristoilsarcosina, lauroilsarcosinato de TEA, lauroilsarcosinato de sodio y cocoilsarcosinato de sodio,
- 10 - tauratos, p. ej., lauroiltaurato de sodio y metilcocoiltaurato de sodio,
- lactilatos de acilo, lactilato de lauroílo y lactilato de caproílo,
- alaninatos;

ácidos carboxílicos y derivados, tales como

- ácido láurico, estearato de aluminio, alcanolato de magnesio y undecilenato de cinc,
- 15 - ésteres de ácidos carboxílicos, p. ej., estearoil lactilato de calcio, citrato de lauret-6 y lauramidocarboxilato sódico de PEG-4,
- éteres de ácidos carboxílicos, p. ej., carboxilato sódico de lauret-13 y cocamidocarboxilato sódico de PEG-6;

ésteres de ácido fosfórico y sales, tales como fosfato de DEA de olet-10, fosfato de dilauret-4 y derivados de fosfato de cetilo (p. ej., los descritos en el documento WO 2004/075868);

- 20 ácidos sulfónicos y sales tales como
- isetionatos de acilo, p. ej., cocoilisetionato de sodio/amonio,
- sulfonatos de alquilarilo,
- sulfonatos de alquilo, p. ej., coco monoglicéridosulfato de sodio, sulfonato sódico de olefina C₁₂₋₁₄, laurilsulfoacetato de sodio y cocamidossulfato magnésico de PEG-3,
- 25 - sulfosuccinatos, p. ej., dioctilsulfosuccinato de sodio, sulfosuccinato disódico de lauret, laurilsulfosuccinato disódico y undecilenamidosulfosuccinato disódico de MEA;

y

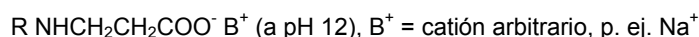
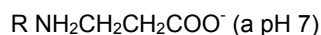
ésteres de ácido sulfúrico tales como

- 30 - sulfato de éter alquílico, p. ej., sulfato de sodio, amonio, magnesio, MIPA y TIPA de lauret, sulfato sódico de miret y sulfato sódico de paret C12-13,
- sulfatos de alquilo, p. ej., laurilsulfato de sodio, amonio y TEA.

B. Tensioactivos catiónicos

Son tensioactivos catiónicos que se pueden usar de forma ventajosa

- alquilaminas,
- 35 - alquilimidazoles,
- aminas etoxiladas y
- tensioactivos cuaternarios:



- 40 - esterquats

Los tensioactivos cuaternarios contienen al menos un átomo de N que está unido covalentemente a 4 grupos alquilo

- o arilo. Esto produce una carga positiva, independientemente del pH. La alquilbetaína, la alquilamidopropilbetaína y la alquilamidopropilhidroxisulfaina son ventajosas. Preferentemente, los tensioactivos catiónicos usados también se pueden seleccionar del grupo que comprende compuestos de amonio cuaternario, en particular cloruros o bromuros de benciltrialquilamonio, p. ej., cloruro de bencildimetilestearilamonio, y también sales de alquiltrialquilamonio, p. ej., cloruro o bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruros o bromuros de alquildimetilhidroxietilamonio, cloruros o bromuros de dialquildimetilamonio, sulfatos de éter de alquilamidoetiltrimetilamonio, sales de alquilpiridinio, p. ej., cloruro de lauril- o cetil-piridinio, derivados de imidazolina y compuestos de naturaleza catiónica, tales como óxidos de amina, p. ej., óxidos de alquildimetilamina u óxidos de alquilaminoetiltrimetilamina. Se pueden usar sales de cetiltrimetilamonio de forma particularmente ventajosa.
- 5
- 10 C. Tensioactivos anfóteros
- Son tensioactivos anfóteros que se pueden usar de forma ventajosa
- acil-/dialquiletilendiamina, p. ej., acilanfoacetato de sodio, acilanfodipropionato disódico, alquilanfodiacetato disódico, acilanfohidroxipropilsulfonato de sodio, acilanfodiacetato disódico y acilanfopropionato de sodio,
 - N-alquilaminoácidos, p. ej., aminopropilalquilglutamida, ácido alquilaminopropiónico, alquilimidodipropionato de sodio y lauroanfocarboxiglicinato.
- 15
- D. Tensioactivos no iónicos
- Son tensioactivos no iónicos que se pueden usar de forma ventajosa
- alcoholes,
 - alcanolamidas tales como cocamidas de MEA/DEA/MIPA,
 - óxidos de amina tales como óxido de cocamidopropilamina,
 - ésteres formados por la esterificación de ácidos carboxílicos con óxido de etileno, glicerol, sorbitano u otros alcoholes,
 - éteres, p. ej., alcoholes etoxilados/propoxilados, ésteres etoxilados/propoxilados, ésteres de glicerol etoxilados/propoxilados, colesterol etoxilados/propoxilados, ésteres de triglicéridos etoxilados/propoxilados, lanolina etoxilada/propoxilada, polisiloxanos etoxilados/propoxilados, éteres de POE propoxilados y poliglucósidos de alquilo tales como laurilglucósido, decilglucósido y cocoglucósido,
 - ésteres y éteres de sacarosa,
 - ésteres de poliglicerol, ésteres de diglicerol y ésteres de monoglicerol,
 - ésteres de metilglucosa y ésteres de hidroxácidos.
- 20
- 25
- 30 El uso de una combinación de tensioactivos aniónicos y/o anfóteros con uno o más tensioactivos no iónicos también es ventajoso.
- La sustancia de acción en la superficie (tensioactivo) o la combinación de sustancias de acción en la superficie pueden estar presentes en una concentración de entre el 1 y el 98 % en peso de las formulaciones divulgadas en el presente documento, basado en el peso total de las formulaciones.
- 35 Las formulaciones cosméticas (p. ej., dermatológicas) o terapéuticas divulgadas en el presente documento, que contienen los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención o que se van a usar de acuerdo con la invención, también pueden adoptar la forma de emulsiones.
- De forma ventajosa, la fase oleosa (fase lipídica) de las formulaciones divulgadas en el presente documento (especialmente las formulaciones cosméticas tópicas) se puede seleccionar del siguiente grupo de sustancias:
- 40
- aceites minerales (de forma ventajosa, aceite de parafina) y ceras minerales;
 - aceites grasos, grasas, ceras y otras sustancias grasas naturales y sintéticas, preferentemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes de número de C bajo, p. ej., con isopropanol, propilenglicol o glicerol, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos alcanoicos de número de C bajo o con ácidos grasos;
 - benzoatos de alquilo (p. ej., mezclas de benzoato de n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo o n-pentadecilo);
- 45
- aceites de silicona cíclicos o lineales tales como dimetilpolisiloxanos, dietilpolisiloxanos, difenilpolisiloxanos y formas mixtas de los mismos.

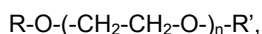
Es ventajoso el uso de ésteres (naturales o sintéticos), especialmente (a) ésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C, y (b) ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C. Son aceites estéricos preferentes miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, stearato de isopropilo, oleato de isopropilo, estearato de n-butilo, laurato de n-hexilo, laurato de n-decilo, oleato de n-decilo, estearato de isooctilo, estearato de isononilo, isononanoato de isononilo, 3,5,5-trimetilhexanoato de 3,5,5-trimetilhexilo, isononanoato de 2-etilhexilo, 3,5,5-trimetilhexanoato de 2-etilhexilo, 2-etilhexanoato de 2-etilhexilo, 2-etilhexanoato de cetearilo, palmitato de 2-etilhexilo, laurato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, palmitato de 2-octildecilo, palmitato de 2-octildodecilo, oleato de oleilo, erucato de oleilo, oleato de erucilo, erucato de erucilo, 2,6-naftalenodioato de di-2-etilhexilo y mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de estos ésteres, p. ej., aceite de jojoba.

Además, de forma ventajosa la fase oleosa se puede seleccionar del grupo que comprende hidrocarburos ramificados y no ramificados, ceras, aceites de silicona, éteres de dialquilo, comprendiendo el grupo alcoholes saturados o insaturados, ramificados o no ramificados, y también triglicéridos de ácidos grasos, específicamente ésteres de triglicerol de ácido alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 8 a 24 y especialmente de 12 a 18 átomos de C. De forma ventajosa, los triglicéridos de ácidos grasos se pueden seleccionar del grupo que comprende aceites sintéticos, semisintéticos y naturales, p. ej., triglicéridos de ácido cáprico o caprílico, aceite de hueso de albaricoque, aceite de aguacate, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de borraja, aceite de cardo, aceite de cacahuete, gamma-orizanol, aceite de rosa mosqueta, aceite de cáñamo, aceite de avellana, aceite de semilla de grosella, aceite de coco, aceite de hueso de cereza, aceite de salmón, aceite de semilla de lino, aceite de maíz, aceite de nuez de macadamia, aceite de almendra, aceite de onagra, aceite de visón, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de nuez pacana, aceite de hueso de melocotón, aceite de pistacho, aceite de semilla de colza, aceite de germen de arroz, aceite de ricino, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de árbol de té, aceite de semilla de uva o aceite de germen de trigo. También se pueden usar de forma ventajosa mezclas arbitrarias de estos aceites y componentes de cera. En algunos casos, también puede ser ventajoso usar ceras, p. ej., palmitato de cetilo, como el componente sólido de la fase oleosa; de forma ventajosa, la fase oleosa se selecciona del grupo que comprende isoestearato de 2-etilhexilo, octildodecanol, isononanoato de isotridecilo, isoeicosano, cocoato de 2-etilhexilo, benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, triglicérido de caprílico/cáprico y éter de dicaprililo. Las mezclas de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅ y isoestearato de 2-etilhexilo, las mezclas de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅ e isononanoato de isotridecilo y las mezclas de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, isoestearato de 2-etilhexilo e isononanoato de isotridecilo son particularmente ventajosas. También se pueden usar de forma ventajosa los hidrocarburos aceite de parafina, escualano y escualeno. De forma ventajosa, la fase oleosa puede contener además aceites de silicona cíclicos o lineales o consistir en su totalidad en tales aceites, aunque es preferible usar otros componentes de la fase oleosa además del/de los aceite(s) de silicona. De forma ventajosa, se puede usar como aceite de silicona ciclometicona (p. ej., decametilsilicopentasiloxano). No obstante, también se pueden usar de forma ventajosa otros aceites de silicona, siendo ejemplos el undecametilciclotrisiloxano, el polidimetilsiloxano y el poli(metilfenilsiloxano). Además, son particularmente ventajosas las mezclas de ciclometicona e isononanoato de isotridecilo y de ciclometicona e isostearato de 2-etilhexilo.

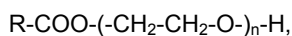
La fase acuosa de las formulaciones divulgadas en el presente documento (especialmente las formulaciones cosméticas tópicas) que adoptan la forma de una emulsión pueden comprender, de forma ventajosa, alcoholes, dioles o polioles de bajo número de C, así como éteres de los mismos, preferentemente etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol, etilenglicol, éter monoetílico o monobutílico de etilenglicol, éter monometílico, monoetílico o monobutílico de propilenglicol, éter monometílico o monoetílico de dietilenglicol y productos análogos, y también alcoholes de bajo número de C, p. ej., etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol y glicerol, y en particular uno o más espesantes que, de forma ventajosa, se pueden seleccionar del grupo que comprende dióxido de silicio, silicatos de aluminio tales como bentonitas, polisacáridos o derivados de los mismos, p. ej., ácido hialurónico, harina de semilla de guar, goma xantana, hidroxipropil metil celulosa o derivados de alulosa, y de forma particularmente ventajosa, del grupo que comprende poliacrilatos, preferentemente un poliacrilato del grupo que comprende los llamados carbopoles, p. ej., carbopoles de tipos 980, 981, 1382, 2984 y 5984, en cada caso solos o en combinación, o del grupo que comprende poliuretanos, y también alfa- o beta-hidroxiácidos, preferentemente ácido láctico, ácido cítrico o ácido salicílico, así como emulsionantes, que, de forma ventajosa, se pueden seleccionar del grupo que comprende emulsionantes iónicos, no iónicos, poliméricos, que contienen fosfato y dipolares.

De forma ventajosa, las formulaciones divulgadas en el presente documento que adoptan la forma de una emulsión comprenden uno o más emulsionantes. De forma ventajosa, los emulsionantes Ac/Ag se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo que comprende productos polietoxilados o polipropoxilados o polietoxilados y polipropoxilados, p. ej.:

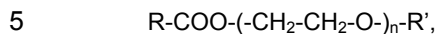
- alcoholes grasos etoxilados,
- alcoholes de lanolina etoxilados,
- éteres de polietilenglicol de fórmula general



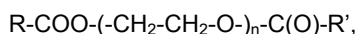
- ácidos grasos etoxilados de fórmula general



- ácidos grasos etoxilados eterificados de fórmula general



- ácidos grasos etoxilados esterificados de fórmula general



- ésteres de glicerol de ácidos grasos y polietilenglicol,
- ésteres de sorbitano etoxilados,

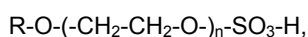
- 10 - colesterol etoxilado,

- triglicéridos etoxilados,

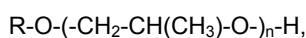
- éteres alquílicos de ácidos carboxílicos de fórmula general $R-COO-(CH_2-CH_2-O)_n-OOH$, donde n es un número de 5 a 30,

- ésteres de polioxietilensorbitol de ácidos grasos,

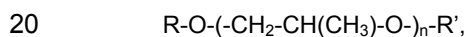
- 15 - sulfatos de éteres alquílicos de fórmula general



- alcoholes grasos propoxilados de fórmula general

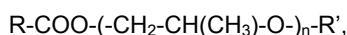


- éteres de polipropilenglicol de fórmula general



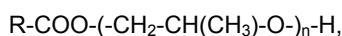
- alcoholes de lanolina propoxilados,

- ácidos grasos propoxilados eterificados



- ácidos grasos propoxilados esterificados de fórmula general $R-COO-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-C(O)-R'$,

- 25 - ácidos grasos propoxilados de fórmula general



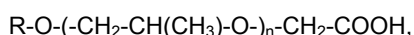
- ésteres de polipropilenglicol glicerol de ácidos grasos,

- ésteres de sorbitano propoxilados,

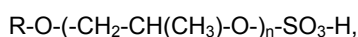
- colesterol propoxilado,

- 30 - triglicéridos propoxilados,

- ácidos alquil éter carboxílicos de fórmula general

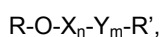


- sulfatos de éteres alquílicos, o los ácidos en los que se basan estos sulfatos, de fórmula general



- 35 - alcoholes grasos etoxilados/propoxilados de fórmula general $R-O-X_n-Y_m-H$,

- éteres de polipropilenglicol de fórmula general



- alcoholes grasos propoxilados eterificados de fórmula general $R-COO-X_n-Y_m-R'$,
- ácidos grasos etoxilados/propoxilados de fórmula general $R-COO-X_n-Y_m-H$.

5 Los emulsionantes Ac/Ag polietoxilados o polipropoxilados o polietoxilado y polipropoxilados usados, de particularmente ventajosa, se seleccionan del grupo que comprende sustancias que tienen valores de HLB de 11 a 18 y, de forma muy particularmente ventajosa, que tienen valores de HLB de 14,5 a 15,5, si los emulsionantes Ac/Ag contienen radicales R y R' saturados. Si los emulsionantes Ac/Ag contienen radicales R y/o R' insaturados, o si hay derivados de isoalquilo presentes, el valor de HLB preferente de estos emulsionantes también puede ser mayor o menor.

10 Es ventajoso seleccionar los alcoholes grasos etoxilados del grupo que comprende alcoholes estearílicos etoxilados, alcoholes cetílicos y alcoholes cetilestearílicos (alcoholes ceterílicos). Son particularmente preferentes los siguientes:

éteres estearílicos de polietilenglicol (n) (estear-et-n) donde

$n = 13-20$,

éteres cetílicos de polietilenglicol (n) (cet-et-n) donde $n = 13-20$,

éteres isocetílicos de polietilenglicol (n) (isocet-et-n) donde $n = 13-20$,

15 éteres cetilestearílicos de polietilenglicol (n) (cete-et-n)

donde $n = 13-20$,

éteres isoestearílicos de polietilenglicol (m) (isoste-et-m) donde $m = 12-20$,

éteres oleílicos de polietilenglicol (k) (ole-et-k) donde $k = 12-15$,

lauriléter de polietilenglicol (12) (laure-et-12),

20 isolauriléter de polietilenglicol (12) (isolaure-et-12).

También es ventajoso seleccionar los ácidos grasos etoxilados del siguiente grupo:

estearatos de polietilenglicol (n) donde $n = 20-25$,

isoestearatos de polietilenglicol (m) donde $m = 12-25$,

oleatos de polietilenglicol (k) donde $k = 12-20$.

25 De forma ventajosa, se puede usar lauret-11 carboxilato de sodio como éter alquílico de ácido carboxílico etoxilado o una sal del mismo. De forma ventajosa se puede usar lauret 1-4 sulfato de sodio como sulfato de éter alquílico. De forma ventajosa, se pueden usar éter de colesterilo de polietilenglicol (30) como derivado etoxilado de colesterol. También se ha mostrado útil el sojasterol de polietilenglicol (25).

De forma ventajosa, se pueden usar glicéridos de polietilenglicol (60) de onagra como triglicéridos etoxilados.

30 También es ventajoso seleccionar los ésteres de glicerilo de ácidos grasos y polietilenglicol del grupo que comprende lauratos de glicerilo y polietilenglicol (n) donde $n = 20-23$, caprilato/caprato de glicerilo y polietilenglicol (6), oleato de glicerilo y polietilenglicol (20), isoestearato de glicerilo y polietilenglicol (20) y oleato/cocoato de glicerilo y polietilenglicol (18).

35 Del mismo modo, es favorable seleccionar los ésteres de sorbitano del grupo que comprende monolaurato de sorbitano y polietilenglicol (20), monoestearato de sorbitano y polietilenglicol (20), monoisoestearato de sorbitano y polietilenglicol (20), monopalmitato de sorbitano y polietilenglicol (20) y monooleato de sorbitano y polietilenglicol (20).

40 Se pueden usar los siguientes como emulsionantes Ag/Ac ventajosos: alcoholes grasos que tienen de 8 a 30 átomos de carbono, éteres de monoglicerol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 8 a 24 átomos de C, especialmente de 12 a 18 átomos de C, ésteres de diglicerol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 8 a 24 átomos de C, especialmente de 12 a 18 átomos de C, éteres de monoglicerol de alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 8 a 24 átomos de C, especialmente de 12 a 18 átomos de C, éteres de diglicerol de alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 8 a 24 átomos de C, especialmente de 12 a 18 átomos de C, ésteres de propilenglicol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 8 a 24 átomos de C, especialmente de 12 a 18 átomos de C, y ésteres de sorbitano de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 8 a 24

átomos de C, especialmente de 12 a 18 átomos de C.

Son emulsionantes Ag/Ac particularmente ventajosos monoestearato de glicerilo, monoisoestearato de glicerilo, monomiristato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de diglicerilo, monoisoestearato de diglicerilo, monoestearato de propilenglicol, monoisoestearato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monoisoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monocaprilato de sorbitano, monoisooleato de sorbitano, diestearato de sacarosa, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquidílico, alcohol behenílico, alcohol isobehenílico, alcohol selaquílico, alcohol quimílico, éter estearílico de polietilenglicol (2) (stearet-2), monolaurato de glicerilo, monocaprato de glicerilo y monocaprilato de glicerilo.

También se pueden usar mezclas de dichos sistemas activos.

- 10 Preferentemente, la cantidad total de compuestos de fórmula (I), absorbente de UV y (otras) sustancias que aclaran la piel en las formulaciones divulgadas en el presente documento es del 0,01 al 20 % en peso y, de forma particularmente preferente, del 0,05 al 15 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

- 15 Para su uso, las formulaciones tópicas divulgadas en el presente documento, especialmente las formulaciones para aclarar la piel y el cabello, se aplican a la piel y/o el cabello en una cantidad suficiente y de un modo habitual para las preparaciones cosméticas.

- 20 Otras mezclas preferentes, especialmente formulaciones cosméticas o farmacéuticas, son las que contienen lo siguiente en una cantidad sinérgicamente activa: uno o más filtros de UVB y/o UVA, uno o más antioxidantes, uno o más aclaradores de la piel o mezclas de dos o más de estas sustancias, (a) para reducir o evitar una translocación del AhR al interior del núcleo de una célula, (b) para reducir o evitar una expresión génica inducida por UVB, (c) para reducir una expresión génica inducida o inducible por hidrocarburos aromáticos policíclicos, preferentemente TCDD, y/o (d) para reducir o evitar el daño en la piel inducido por UVB o inducible por UVB, especialmente el cáncer de piel, el envejecimiento de la piel, las inflamaciones de la piel y las quemaduras solares, o para potenciar la protección UV o el aclaramiento de la piel.

- 25 La invención se describe con mayor detalle a continuación con ayuda de los ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todos los datos son en peso. Las indanonas usadas para preparar los compuestos de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) de acuerdo con la invención se puede emplear de forma análoga a la del documento DE 100 55 940.

Ejemplo 1: Compuestos (Ia)

- 30 Se suspenden 11 g (0,17 mol) de hidróxido de potasio sólido en 100 g de éter dimetílicos de dietilenglicol y se añaden 89 g (0,40 mol) de 3,3-dimetil-5,6-dimetoxi-1-indanona. Después de calentar hasta 80 °C, se miden e introducen 65 g (0,60 mol) de benzaldehído durante una hora y se agita la mezcla durante otras 3 h a dicha temperatura. Se enfría hasta TA, se añade a 400 g de agua helada y se neutraliza con 30 g de ácido clorhídrico al 10 %. Tras la extracción con 400 g de éter metil-terc-butílico, se recristaliza el producto desde metanol. Rendimiento: 76 % del teórico (mezcla E/Z). Se pudo aislar el isómero (E) puro al repetir la recristalización.

Ejemplo 2: Compuestos (Ib)

- 35 De forma análoga al ejemplo 1, usando 3,3-dimetil-1-indanona y 3,4-dimetoxibenzaldehído como materiales de partida. Rendimiento: 50 % del teórico (mezcla E/Z).

Ejemplo 3: Compuestos (Ic)

De forma análoga al ejemplo 1, usando 3,3-dimetil-1-indanona y anisalaldehído como materiales de partida. Rendimiento: 50 % del teórico (mezcla E/Z).

- 40 **Ejemplo 4: Compuestos (Id)**

De forma análoga al ejemplo 1, usando 3,3,6-trimetil-5-butoxi-1-indanona y anisalaldehído como materiales de partida. Rendimiento: 70 % del teórico (mezcla E/Z).

Ejemplo 5:

Cultivo celular e irradiación

- 45 Se cultivaron queratinocitos HaCaT en DMEM que contenía suero fetal bovino al 10 %. Se irradiaron las células con UVB en PBS (solución salina tamponada con fosfato). Para la irradiación con UVB se usó una lámpara TL20W/12RS, que contiene cuatro tubos paralelos (Philips, Eindhoven, Países Bajos) y emite el grueso de su energía en el intervalo de UVB (290-320 nm). El máximo de emisión de la lámpara se sitúa a 310 nm. Las células de control se sometieron al mismo tratamiento, pero no se irradiaron. Para inhibir el AhR, se trataron las células con las sustancias de prueba 1 h antes de la irradiación.

Transfección de células HaCaT con el plásmido pEGFP-AhR

Se plaquearon células HaCaT en portaobjetos para microscopía compartimentados a una densidad celular de 5×10^4 células/compartimento. Se trataron algunas durante 1 h con las sustancias de prueba. Después de 24 h éstas se transfectaron con el plásmido pEGFP-AhR por medio del reactivo de transfección FuGene 6 (Roche, Mannheim, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de otras 24 h se irradiaron las células transfectadas con 100 J/m^2 de UVB. Después de 40 min se fijaron las células durante 10 min con paraformaldehído al 4 % y se lavaron con PBS. Se secaron los portaobjetos y se cubrieron con medio de montaje Vectashield (Vector Laboratories, Burlingame, CA, EE. UU.). Se visualizó el AhR acoplado a GFP por medio de un microscopio de fluorescencia (Olympus, Hamburgo, Alemania) y se fotografió con una cámara digital ColorView XS (Olympus).

Preparación de ARN, síntesis de ADNc y RT-PCR en tiempo real

Se irradiaron células HaCaT con 100 J/m^2 de UVB. Se pretrataron algunas células con las sustancias de prueba 1 h antes de la irradiación. Después de 4 h se preparó el ARN con un kit RNeasy (Qiagen, Hilden, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se llevó a cabo la transcripción inversa como se describe (Arch. Toxicol. (2005) PMID 16205913). Se amplificaron los fragmentos PCR por medio de PCR en tiempo real en un LightCycler (Roche, Mannheim, Alemania). La mezcla de PCR estaba compuesta de 1/10 en volumen de mezcla maestra de PCR verde QuantiTect[®] SYBR (Qiagen, Hilden, Alemania), 0,5 mmol/l del cebador apropiado, 2 µl de ADNc y H₂O tratada con DEPC (tratada con pirocarbonato de dietilo) en un volumen final de 20 µl. La PCR comenzó calentando durante 15 minutos a 95 °C para activar la polimerasa de ADN. Las condiciones de PCR fueron las siguientes: 40 ciclos de 15 s a 94 °C para la desnaturalización, 25 s a 60 °C para la unión del cebador, 30 s a 72 °C para la extensión y 2 s a 72 °C para medir la fluorescencia. Los cebadores de PCR para el CYP1A1 humano tenían las siguientes secuencias: 5'-TAGACACTGATCTGGCTGCAG para el cebador directo y 5'-GGGAAGGCTCCATCAGCATC para el cebador inverso (Cancer Res. 1990, 50, 4315), que formaron un fragmento de 146 pb después de la amplificación. Los productos de PCR se cuantificaron por medio de una curva de calibrado específica de fragmento usando el programa informático 3 del LightCycler. Se establecieron curvas de calibrado con de 10^2 a 10^6 copias/ml de ADNc de CYP1A1 y se amplificaron como se describe anteriormente.

Resultados

1) Microscopía de fluorescencia

El patrón 3-metoxi-4-nitroflavona inhibió la translocación del AhR al interior del núcleo celular en presencia y en ausencia de luz UVB, mostrando de este modo la acción esperada de acuerdo con la literatura.

2) Cuantificación de la inhibición del AhR a través de la determinación del ARNm de CYP1A1

Tabla 1

Sustancia	Concentración	Inhibición de CYP1A1 en presencia de luz UVB*	Inhibición de CYP1A1 en ausencia de luz UVB**
(Ia)	32 µM	97 %	94 %
(Ib)	32 µM	65 %	61 %
* con relación al control (PBS sin sustancias de prueba, que contenía DMSO al 0,1 %, irradiado con UVB)			
** con relación al control (PBS sin sustancias de prueba, que contenía DMSO al 0,1 % de DMSO, no irradiado)			

Los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib) inhibieron la inducción de CYP1A1 como consecuencia de la activación del AhR en presencia y ausencia de luz UVB.

Prueba de fotoestabilidad

Procedimiento

Se distribuyen uniformemente sobre portaobjetos para microscopía usando una pipeta, 20 µl de una solución al 1-3 % en peso de cada uno de los compuestos de prueba de fórmula (I) en un disolvente de baja volatilidad (p. ej., miristato de isopropilo, migliol o glicerol). Estos portaobjetos cargados se irradian después en un simulador solar con una intensidad de 40 W/m^2 (durante 2 h o 4 h en cada caso).

Cuando la irradiación ha finalizado, se disponen los portaobjetos por separado en una placa de vidrio que contiene un disolvente orgánico (metanol, isopropanol, etc.) y se separan las sustancias orgánicas presentes sobre ella en un baño ultrasónico. Se transfiere cada una de las soluciones resultantes a un matraz aforado de 10 ml o 25 ml y se llevan hasta el aforo con disolvente. Los portaobjetos no irradiados se tratan del mismo modo como referencias.

Evaluación

Las muestras (contenidos de los respectivos matraces aforados) se evalúan por cuantificación por HPLC. Estos valores se comparan con las referencias no irradiadas y la velocidad de degradación durante la irradiación se comunica en [% en peso] por unidad de tiempo, basado en la suma [isómero E + isómero Z].

5 Ejemplos

Sustancia	Degradación después de 2 h	Degradación después de 4 h
Ácido de vitamina A	95 %	100 %
Resveratrol (mezcla E/Z)	77 %	84 %
(Ia) (mezcla E/Z)	7 %	7 %
(Ib) (mezcla E/Z)	4 %	15 %
(Ic) (mezcla E/Z)	1 %	1 %
(Id) (mezcla E/Z)	7 %	11 %

La figura 1 muestra los espectros de absorción de UV de cada uno de los compuestos (Ia) por separado en forma del isómero (E) o (Z) (solución al 1 % en etanol, 1 cm de longitud de trayectoria).

La figura 2 muestra los espectros de absorción de UV de cada uno de los compuestos (Ib) por separado en forma del isómero (E) o (Z) (solución al 1 % en etanol, 1 cm de longitud de trayectoria).

Ejemplo 6 (acción despigmentante)

Se inoculan células de melanoma de ratón B16V en una placa de microvaloración de 96 pocillos en una concentración de 5×10^3 células/pocillo. Después de 24 h de cultivo a 37 °C y al 5 % de CO₂ en medio RPMI enriquecido con el 10 % de suero fetal bovino fetal, se añaden diferentes concentraciones de las sustancias de prueba, tirosina 0,3 mM y α -MSH (hormona estimulante de α -melanocitos) 10 nM y se continúa la incubación durante 96 h. Se incuban los patrones con ácido kójico en concentraciones de 0,01 mM, 0,1 mM y 1 mM, junto con tirosina y α -MSH. A los controles se les añade sólo tirosina y α -MSH. Después de la incubación, se añaden al medio de cultivo laurilsulfato de sodio y solución de hidróxido de sodio (concentraciones finales: 1 mM y 1 M respectivamente) y se mide la absorción (A) a 400 nm después de 3 h.

Las inhibiciones de la pigmentación en presencia de los compuestos de prueba o de ácido kójico se calcularon usando la siguiente ecuación:

$$\text{inhibición de la pigmentación (\%)} = 100 - [(A_{\text{compuesto de prueba}}/A_{\text{control}}) \times 100]$$

La inhibición de la pigmentación (%) en una serie de diluciones de compuestos de prueba se usa para calcular la CI₅₀ para cada compuesto de prueba. Esta es la concentración de un compuesto de prueba a la que se inhibe la pigmentación al 50 %.

Tabla 2

Sustancia de prueba	CI ₅₀ (μ M)
Ácido kójico	452,3
Compuesto (Ia)	2,67

Estos datos muestran que el efecto despigmentante del compuesto (Ia) de acuerdo con la invención sobre células de melanoma B16V es aproximadamente 170 veces mayor que el del ácido kójico.

Formulación 1: emulsión "agua en aceite" con protección UVA/B de banda ancha

Formulación 2: emulsión "aceite en agua" con protección UVA/B de banda ancha

Formulación 3: emulsión "aceite en agua" con protección UVA/B de banda ancha

Formulación 4: pulverizador solar sin aceites con protección UVA/B de banda ancha

Formulación 5: bálsamo con protección UVA/UVB

Formulación 6: espuma en aerosol con protección UVB/UVA

Formulación 7: espuma sin aerosol

Formulación 8: champú con protección UVB de las células

Formulación 9: acondicionador capilar con protección UVB/UVA

Formulación 10: crema de día Ac/Ag con protección UVB de las células

Formulación 11: crema de noche Ag/Ac con protección UVB de las células

Tabla 3 Composiciones de formulaciones (ejemplos 1-11)

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA (FABRICANTE)	INCI	% en peso										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Antagonistas del AhR												
Bencilidenindanona (Ia)			5,0	0,05	0,2	1,0	0,5	0,1		0,2	1,0	0,2
Bencilidenindanona (Ia)		0,1		0,05							0,5	0,2
Otros ingredientes												
Abil 100 [®] (Goldschmidt)	Dimeticona		1,0	0,3								
Abil 350 (Degussa-Goldschmidt)	Dimeticona										0,5	
Alfa-bisabolol, natural (Symrise)	Bisabolol										0,3	0,2
Concentrado en gel de Aloe Vera 10/1 (Symrise)	Agua (Aqua), jugo de hoja de Aloe de Barbados											
Alugel 34 TH (Baerlocher)	Estearato de aluminio											1,0
Arbutina (Sabinsa)	β-Arbutina										1,0	
Arlypon F	Lauret-2								2,0			
Aceite Baysilone M10 (GE Bayer)	Dimeticona							1,0				
Aceite Baysilone PK 20 (GE Bayer)	Feniltrimeticona					5,0						
Bentone Gel M IO [®] (Rheox)	Aceite mineral y quaternium-18-hectorita y carbonato de propileno, estearato de glicerilo y alcohol cetílico		3,0									
Alfa-bisabolol (Symrise)	Bisabolol	0,1		0,1		0,2	0,1	0,1	0,1			
1,3-Butilenglicol	1,3-Butilenglicol			3,0								
Carbopol 2050 [®] (B.F. Goodrich)	Carbómero			0,2			0,1					

(continuación)

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA (FABRICANTE)	INCI	% en peso										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Carbopol ETD2001 (Noveon)	Carbómero					0,5						
Ceramida 2 (Sederma)	Ceramida 2										0,1	
Ceramida SL (Sino Lion)	Hidroxietil palmitil oxihidroxipropil palmitamida											0,1
Cetiol SN® (Cognis)	Isononanoato de cetilo y estearilo	5,0	4,0	5,0								
Cetiol OE (Cognis)	Éster de dicaprililo						3,0					
Ácido cítrico	Ácido cítrico								0,1			
Coferol 1250® (Cognis)	Acetato de tocoferol	1,0		0,5		0,5	0,5					
Corapan TQ® (Symrise)	1,6-naftalato de dietilhexilo			3,0								
Crinipan® AD (Symrise)	Climbazol							0,5				
Croteína Q (Croda)	Hidroxipropil trimonio hidrolizado								1,0			
Cutina CBS® (Cognis)	Estearato de glicerilo y alcohol cetílico y alcohol estearílico y palmitato de cetilo y glicérido de coco		2,0									
Dehymuls PGPH® (Cognis)	poliglicerol-2-dipolihidroxiestearato	3,0										
Dehyquart SP	Quaternium-52								0,5			
Dehyton K	Betaina de cocamidopropilo							12,0				
Dow Corning® 193 (Dow Corning)	Dimeticona-polioil				1,0							
Fluido Dow Corning 200 (Dow Corning)	Dimeticona											
D-Pantenol (BASF)	Pantenol				0,5			0,5	0,4			
Dracorin 100 s.e.® (Symrise)	Estearato de glicerilo (y) estearato de PEG-100		3,0									

(continuación)

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA (FABRICANTE)	INCI	% en peso										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Dracorin CE (Symrise)	Citrato de estearato de glicerilo										5,0	
Dragocid líquido (Symrise)	Fenoxietanol (y) metilparabeno (y) etilparabeno (y) butilparabeno (y) propilparabeno (e) isobutilparabeno	0,3	0,3	0,3		0,3	0,3			0,5		0,8
Drago-Beta-Glucan (Symrise)	Agua (Aqua), butilenglicol, glicerol, extracto de grano de Avena sativa (avena)										0,3	
Dragodem (Symrise)	Glicerol, gluten de Triticum vulgare (trigo), agua (Aqua)							2,0				
Dragophos S (Symrise)	Fosfato de dihidroxicetilo de sodio											
Dragorin GMS (Symrise)	Estearato de glicerilo			2,0			2,0					
Dragosan líquido Ag/Ac (Symrise)	Poligliceril-3-poliricinoleato, isoestearato de sorbitano											1,0
Dragosan Ag/Ac P (Symrise)	Isoestearato de sorbitano, aceite de ricino hidrogenado, ceresina, cera de abejas (Cera Alba)											6,0
Dragoxat EH (Symrise)	Etilhexanoato de etilhexilo										3,0	
Edeta BD® (BASF)	EDTA disódico	0,1	0,1	0,1		0,1	0,1	0,1				
Emulgin B2® (Cognis)	Cetearet-20		1,0							0,7		
Emulsiphos (Symrise)	Fosfato de cetilo, glicéridos de palma hidrogenados			1,5			1,5					
Etanol (al 96 %)	Alcohol etílico				13,0	50						
EuxilK100® (Schulke & Mayr)	Metilcloroisotiazolinona, metilisotiazolinona				0,1							
Extrapon Aloe Vera (Symrise)	Aqua, Aloe barbadensis, propilenglicol, alcohol				1,0							

(continuación)

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA (FABRICANTE)	INCI	% en peso										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Extrapon Kamille (Symrise)	Glicerol, agua (Aqua), extracto de flores de Chamomilla recutita (matricaria)				1,0							
Extrapon Hamamelis (Symrise)	Propilenglicol, agua de Hamamelis virginiana (olmo escocés), agua (Aqua), alcohol, extracto de corteza/hojas/brotes de Hamamelis virginiana (olmo escocés)				1,0							
Glicerol al 85 %	Glicerol									3,0	2,0	
Glicerol al 99 %	Glicerol	4,0	3,0		4,5		3,0	4,0				
Hidrolite-5 (Symrise)	Triisononanoína de 1,2-pentanodiol					4,0		5,0				
Isodragol (Symrise)												
Miristato de isopropilo (Symrise)	Miristato de isopropilo											
Palmitato de isopropilo (Symrise)	Palmitato de isopropilo									4,0		
Karion F (Merck)	Sorbitol										20	
Keltrol RD (CP-Kelco)	Goma xantana									0,2		
Keltrol T® (Calgon)	Goma xantana			0,2	0,2	0,3						
Ácido kójico (Cosmetochem)	Ácido kójico									1,0		
Lanette E® (Cognis)	Cetearilsulfato de sodio			0,7								
Lanette O® (Cognis)	Alcohol cetílico y estearílico		1,1						2,5			
Lanette 16® (Cognis)	Alcohol cetílico			1,2			0,5			1,0		
Lanette 18 (Care Chemicals)	Alcohol estearílico									4,5		
Lara Care A-200 (Rahn)	Galactoarabinano							0,2				
Ascorbilfosfato de Mg	Ascorbilfosfato de magnesio									3,0		

(continuación)

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA (FABRICANTE)	INCI	% en peso										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Cloruro de magnesio (Merck)												0,7
Monomuls 90-O 18® (Cognis)	Oleato de glicerilo	1,0										
Myrtilol 318® (Cognis)	Triglicéridos de caprílico/cáprico	6,0	5,0									
Solución ac. de NaOH al 10 %	Hidróxido de sodio			2,8		2,2	2,9	0,6				
Ascorbil-fosfato de sodio (EMD Chemicals)	Ascorbilfosfato de sodio										2,0	
Natrosol 250 HHR (Aqualon)	Hidroximetilcelulosa		0									
Neo-Dragecid polvo (Symrise)	Metilparabeno, ácido sórbico, ácido dehidroacético, propilparabeno											
Neo Heliopan® AP (Symrise), 15 % como sal sódica	Tetrasulfonato de fenildibencimidazol disódico	10,0		22,0								
(Symrise), solución ac. al 10 % neutralizada con NaOH	Tetrasulfonato de fenildibencimidazol disódico				22,0							
Neo Heliopan® AV (Symrise)	Metoxicinamato de etilhexilo	4,0				5,0	6,0	2,0				
Neo Heliopan® BB (Symrise)	Benzofenona-3		1,0									
Neo Heliopan® 303 (Symrise)	Octocrileno		7,0									
Neo Heliopan® 357 (Symrise)	Butilmetoxidibenzoilmetano			2,0		1,5	1,5	0,5	0,5			

(continuación)

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA (FABRICANTE)	INCI	% en peso										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Neo Heliopan® E 1000 (Symrise)	p-metoxicinamato de isoamilo	4,0				5,0		6,0		2,0		
Neo Heliopan® HMS (Symrise)	Homosalato			5,0								
Neo Heliopan® Hydro (solución ac. al 15 % neutralizada con NaOH) (Symrise)	Fenilbencimida de ácido zolesulfónico				33,3	10,0	13,3		3,3			
Neo Heliopan® MA (Symrise)	Antranilato de mentilo		3,0									
Neo Heliopan® MBC (Symrise)	4-metil-bencilidencanfor	2,0				2,0	4,0	3,0				
Neo Heliopan® OS (Symrise)	Salicilato de etilhexilo	3,0										
Aceite neutro (Symrise)	Triglicéridos de caprílico/cáprico			5,0			2,0				6,0	
Octitriazona	Etilhexitriazona	1,0										
Oxynex 2004 (Merck)	BHT											0,1
Aceite de parafina 5 calidad E (Paraf fluid)	Parafina líquida											
Aceite perfumado (Symrise Fragrance)	Perfume (fragancia)	0,3	0,3	0,3		0,3	0,4	0,2	0,5	0,4	0,3	0,4
PCL líquido (Symrise)	Etilhexanoato de cetearilo, miristato de isopropilo											12,0
PCL líquido 100 (Symrise)	Etilhexanoato de cetearilo										3,0	
Pemulen TR 2 (Novion)	Acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C 10-30							0,2				
Permulgin 2550® (Koster Keunen)	Cera de abejas	1,0										

(continuación)

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA (FABRICANTE)	INCI	% en peso										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Fenoxietanol (Symrise)	Fenoxietanol	0,7		0,7		0,7	0,7					
Polimero JR 400	Polyquaternium-10							0,4				
1,2-propilenglicol	Propilenglicol											
Palmitato de retinilo en aceite (DSM Nutritional Products)	Palmitato de retinilo											0,2
Softigen 767	Glicéridos de PEG-6 caprílico/cáprico							2,5				
Solubilizante (Symrise)	Aceite de ricinio hidrogenado PEG 40, tndecet-9, propilenglicol, agua							3,0				
Aceite de girasol (Wagner)	Aceite de semilla de Helianthus annuus (girasol)											5,0
Aceite de almendras dulces (Wagner)	Prunus dulcis											5,0
SymCalmin	Butilenglicol, pentilenglicol, ácid hidroxifenilpropamidobenzoico			0,5								
Symdiol 68 (Symrise)	1,2-hexanodiol, caprililglicol			0,5						0,5		
SymMatrix (Symrise)	Maltodextrina, extracto de hoja de Rubus fruticosus (mora)											1,0
SymWhite 377	4-(1-feniletil)- 1,3-bencenodiol									0,5		
Tegosoft TN® (Goldschmidt)	Benzoatos de alquilo C12-C15	6,0				4,0	2,0					
Texapon N 70 (Cognis)	Lauret sulfato de sodio						0,1	0,5				
Texapon NSO BZ (Cognis)	Lauret sulfato de sodio							27,0				
Dióxido de titanio microfine	Dióxido de titanio		5,0									

(continuación)

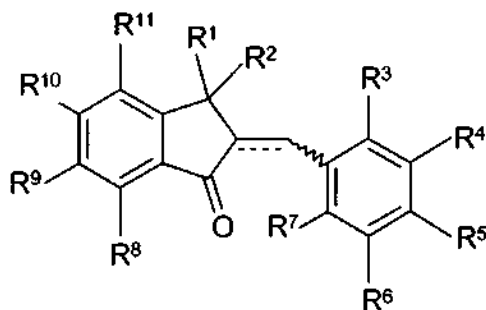
NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA (FABRICANTE)	INCI	% en peso										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Acetato de tocoferol (DSM Nutritional Products)	Acetato de tocoferilo											3,0
Unimer U-151 (Induchem)	Copolimero de PVP/hexadeceno					0.5						
Veegum ultra® (Vanderbilt)	Sulfato de magnesio y aluminio		1,0									
Destilado de olmo escocés (Symrise)	Hamamelis virginiana (olmo escocés)							1,0				
Óxido de cinc neutro (Symrise)	Óxido de cinc	7,0										
Agua, dest.	Aqua (agua)	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

Listado de secuencias

<110> Symrise GmbH & Co. KG
 <120> Antagonistas del receptor de Ah
 <130> SA 6080-04EP
 5 <140> PCT/EP2007/054203<141> 30-04-2007
 <150> US 60/796.855<151> 03-05-2006
 <160> 2
 <170> PatentIn versión 3.3
 10 <210> 1
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> artificial
 <220>
 <223> cebador directo de CYP1A1
 15 <400> 1
 tagacactga tctggctgca g 21
 <210> 2
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> artificial
 <220>
 <223> cebador inverso CYP1A1
 <400> 2
 gggaaggctc catcagcatc 20
 25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):

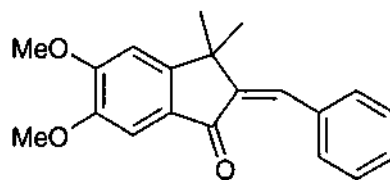
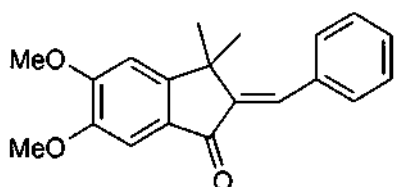


(I)

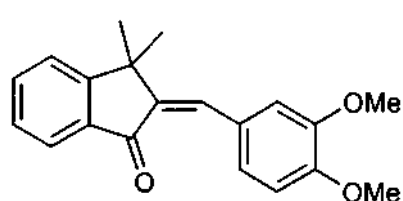
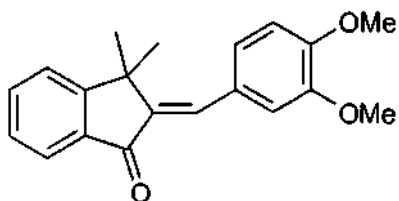
en la que

- 5 R^1 y R^2 , independientemente entre sí, son alquilo C_1-C_{12} ,
 R^3 a R^{11} , independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} , hidroxilo o alcoxi C_1-C_{12} y
la línea discontinua representa un doble enlace o dos hidrógenos,
para su uso como fármaco.

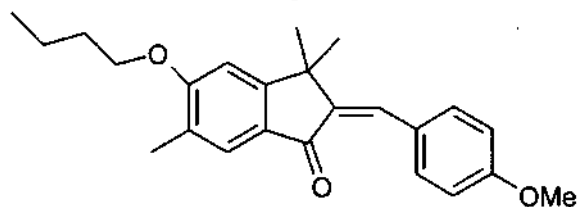
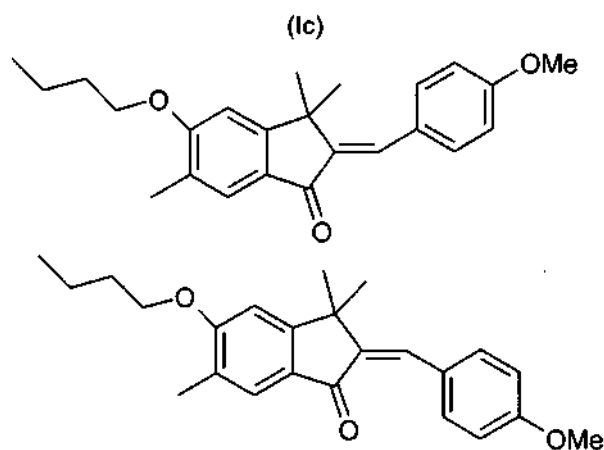
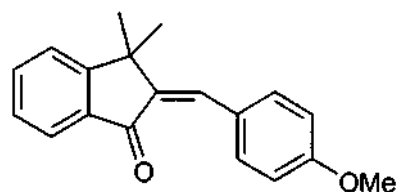
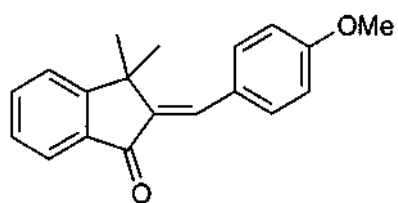
10 2. Compuestos para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en los que los compuestos están seleccionados del grupo que consiste en compuestos de acuerdo con las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id):



(Ia)

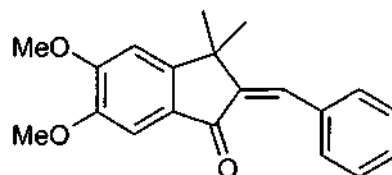
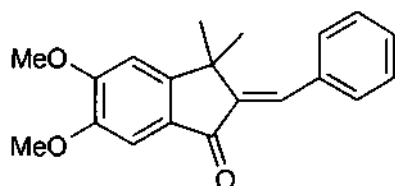


(Ib)



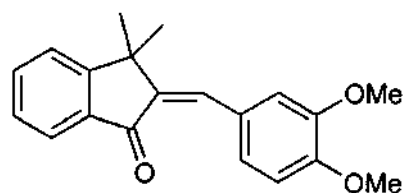
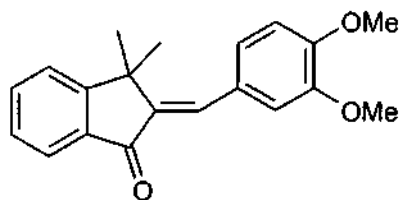
(Id)

3. Compuestos de fórmula (Ia), (Ib) o (Id):

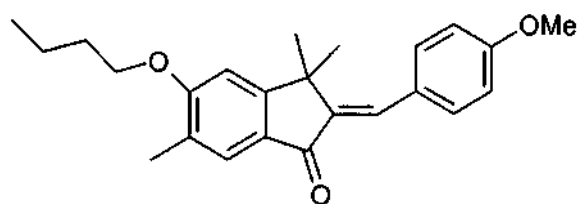


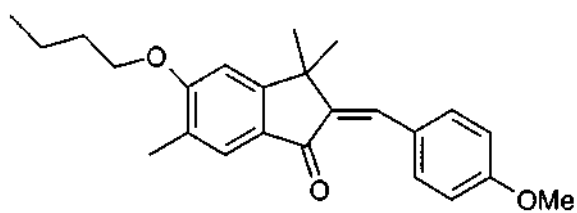
(Ia)

5



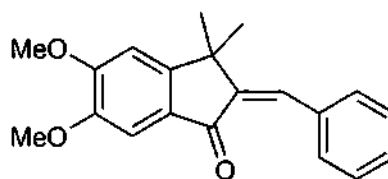
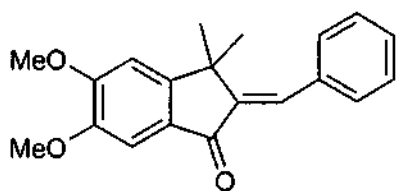
(Ib)



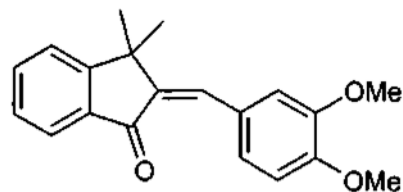
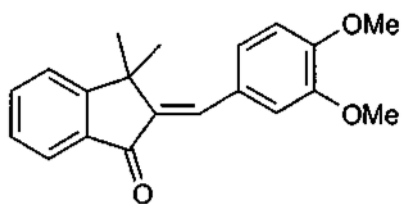


(Id)

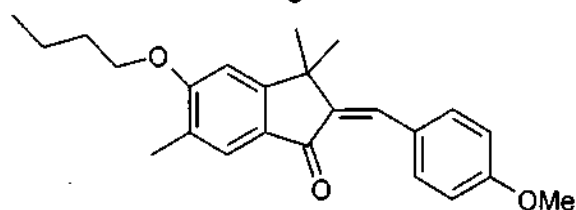
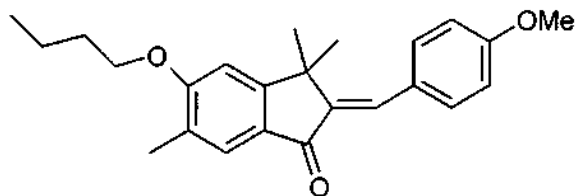
4. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (Ia), (Ib) o (Id):



(Ia)



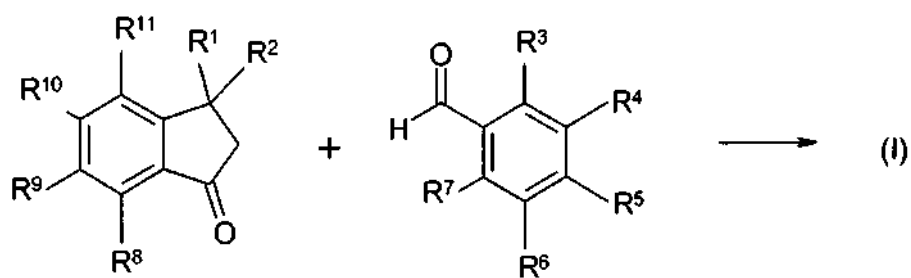
(Ib)



(Id)

que comprende las etapas:

hacer reaccionar una indanona y un aldehído aromático de acuerdo con el esquema



en las que los radicales R¹ a R¹¹ son

para la fórmula (Ia): R¹ y R² = CH₃; R³-R⁸ y R¹¹ = H; R⁹ y R¹⁰ = metoxi,

para la fórmula (Ib): R¹ y R² = CH₃; R³, R⁶-R¹¹ = H; R⁴ y R⁵ = metoxi,

5 para la fórmula (Id): R¹, R² y R⁹ = CH₃; R³, R⁴, R⁶-R⁸ y R¹¹ = H; R¹⁰ = butoxi; R⁵ = metoxi.

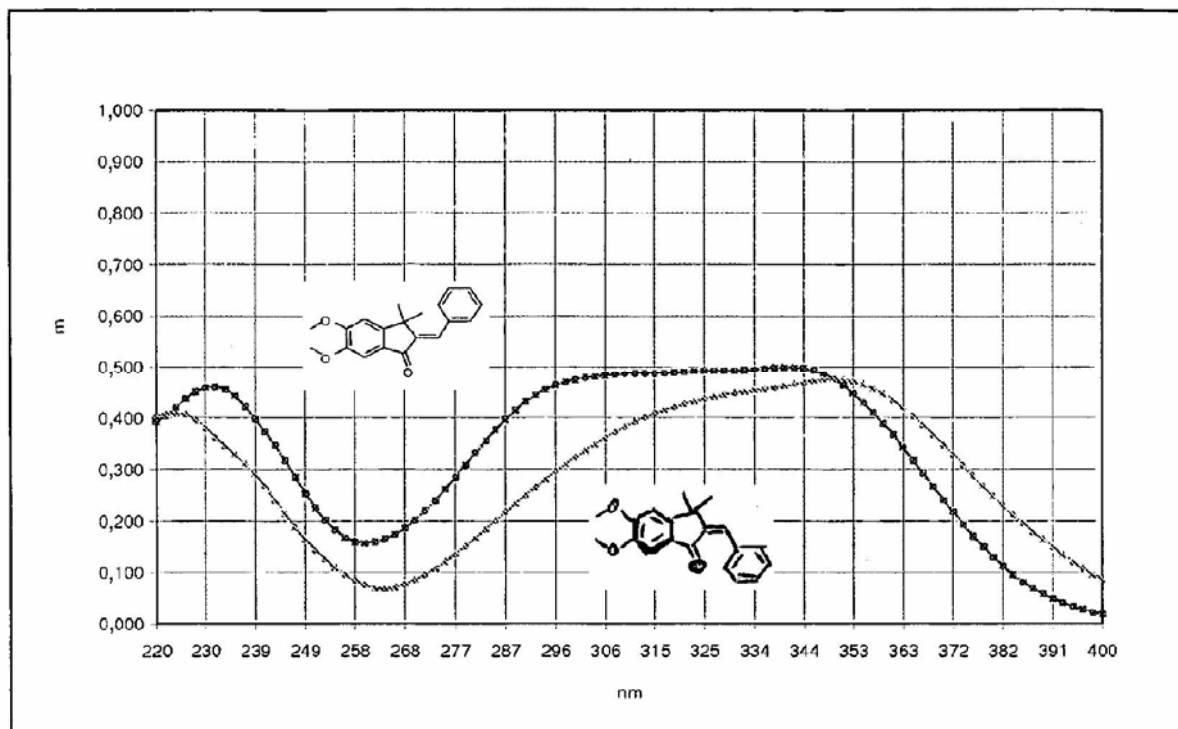


Figura 1

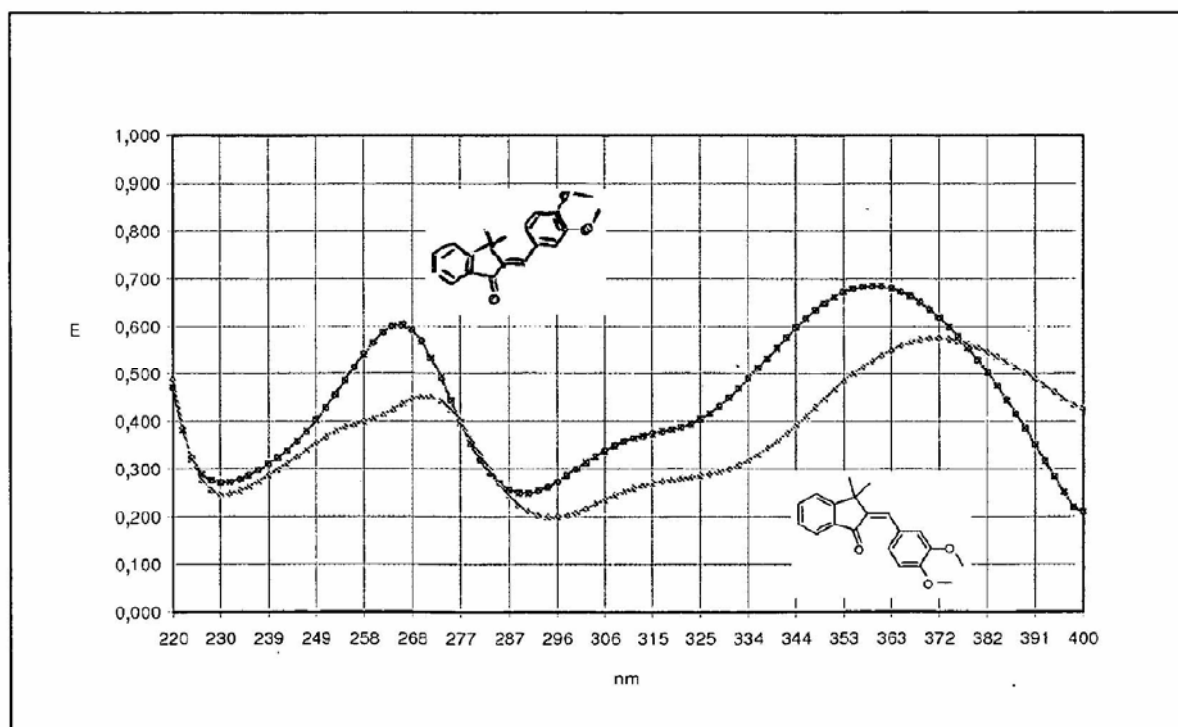


Figura 2