

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 148**

51 Int. Cl.:

A61K 8/44 (2006.01)

A61Q 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2006 E 06810679 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1928402**

54 Título: **Derivado de carnitina, sal del mismo, preparación externa para la piel y preparación cosmética**

30 Prioridad:

30.09.2005 JP 2005288462

22.02.2006 JP 2006045167

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

04.04.2014

73 Titular/es:

**SHOWA DENKO K.K. (100.0%)
13-9, SHIBA DAIMON 1-CHOME
MINATO-KU, TOKYO 105-8518, JP**

72 Inventor/es:

**AOKI, HIROBUMI;
KAMACHI, HARUMI y
KURATA, YOHEI**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 453 148 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

Derivado de carnitina, sal del mismo, preparación externa para la piel y preparación cosmética.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a preparaciones y cosméticos externos para la piel. Más particularmente, la invención se refiere a preparaciones y cosméticos externos para la piel que contienen derivados de carnitina y/o sales de los mismos y que estimulan el metabolismo de los lípidos. La invención se refiere además a nuevos derivados de carnitina y sales de los mismos.

Antecedentes de la invención

Es conocido que la carnitina desempeña un papel importante en el metabolismo de los lípidos en el ser humano. En las células, la carnitina se encuentra unida enzimáticamente a los ácidos grasos de las grasas y transporta los ácidos grasos al interior de la mitocondria, un orgánulo en el que se queman las grasas. De acuerdo con lo anterior, la carnitina presenta la función de portador de los ácidos grasos y resulta esencial para el metabolismo de los lípidos. Los ácidos grasos se β -oxidan en la mitocondria y se convierten en energía en forma de ATP en el organismo vivo.

Los lípidos resultan importantes no sólo como fuente de energía, sino también como constituyentes del cuerpo humano. Todas las membranas celulares están compuestas de lípidos. A escala macroscópica, los lípidos controlan la evaporación de la humedad del cuerpo en forma de sebo y lípidos intercelulares.

El exceso de lípidos conduce a la obesidad como resultado de la acumulación de grasa subcutánea y provoca muchos problemas cosméticos y de CDV (calidad de vida), incluyendo la formación de celulitis, la piel brillante y grasa debido al exceso de sebo, la dermatitis seborreica y la consecuente pérdida de pelo, acné, olor corporal y envejecimiento de la piel debido a una reducción del metabolismo de los lípidos.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el metabolismo de los lípidos requiere que los ácidos grasos sean transportados al interior de las mitocondrias, de lo que es responsable la carnitina. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, la tasa metabólica de los lípidos depende de la cantidad de carnitina en las células. El incremento de la concentración de carnitina en los tejidos diana estimula el metabolismo de los lípidos y evita y elimina el exceso de lípidos y problemas asociados.

Por dichos motivos se ha estudiado la absorción percutánea de diversas preparaciones externas para la piel que contienen carnitina y se ha propuesto que estimulan el metabolismo de los lípidos (documentos de patente nº 1 a nº 4). Sin embargo, dichas preparaciones para la piel externas, que contienen L-carnitina y sales de la misma, no han podido conseguir efectos satisfactorios. El motivo probablemente es que debido a que la L-carnitina y las sales de la misma se hidratan con bastante facilidad, su uso directo resulta en una afinidad para la piel y unas propiedades de absorción percutánea reducidas, y no llega suficiente carnitina al tejido en el que debe producirse el metabolismo de los lípidos.

Se proponen preparaciones adelgazantes externas para la piel, las cuales contienen una acilcarnitina de cadena lineal (en la que la carnitina ha sido modificada con un residuo ácido graso de cadena lineal) capaz de efectos dermatológicos más potentes que la carnitina misma. A título de ejemplo, una preparación adelgazante externa para la piel contiene palmitoil-L-carnitina (palmitato de L-carnitina), carnitina, cafeína y coenzima A (documento de patente nº 5).

[Documento de patente nº 1] patente japonesa nº 3434995

[Documento de patente nº 2] JP-A-H07-309711

[Documento de patente nº 3] JP-A-2000-16916

[Documento de patente nº 4] JP-A-2001-64147

[Documento de patente nº 5] patente francesa nº 2694195

El documento WO-A-00/04870 da a conocer preparaciones para la piel externas que comprenden derivados de carnitina tales como isobutirilcarnitina y alfa-metilbutirilcarnitina.

El documento WO-A-2005/115326 es técnica anterior según el art. 54(3) CPE y da a conocer derivados de carnitina contenidos en composiciones adelgazantes cosméticas utilizadas para estimular el metabolismo de los lípidos.

65

Exposición de la invención

[Problemas que debe resolver la invención]

5 La acilcarnitina de cadena lineal penetra en la piel y produce excelentes efectos de estimulación del metabolismo de los lípidos. Sin embargo, el grupo acilo de cadena lineal es susceptible de ser hidrolizado y resulta fácilmente descompuesto formando productos acuosos que son una forma frecuente de las preparaciones externas para la piel, particularmente cosméticos. En consecuencia, los productos presentan una estabilidad de almacenamiento reducida y una vida corta.

10 La presente invención se refiere a la resolución de los problemas indicados anteriormente. Por lo tanto, es un objetivo de la invención proporcionar preparaciones y cosméticos para la piel externos que presentan una excelente estabilidad de almacenamiento, vida del producto, afinidad para la piel y propiedades de absorción percutánea.

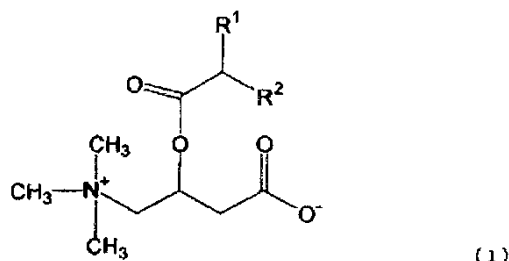
15 Es otro objetivo de la invención proporcionar nuevos derivados de carnitina y sales de los mismos que son resistentes a la hidrólisis en presencia de medios acuosos.

[Medios para resolver los problemas]

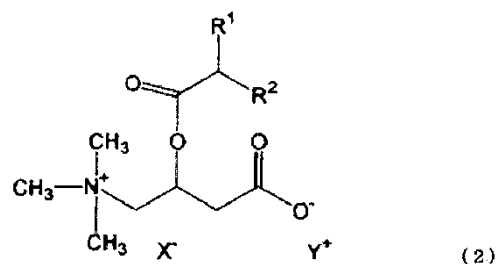
20 En el contexto de la presente invención se han realizado estudios exhaustivos y se ha descubierto que los derivados acilcarnitina α -ramificados, particularmente 2-hexildecanoato de L-carnitina, 2-metilpalmitato de L-carnitina y 2-butiloctanoato de L-carnitina, presentan una estabilidad superior en presencia de medios acuosos. La presente invención se ha completado basándose en este resultado.

25 La presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Una preparación externa para la piel que comprende un derivado de carnitina representado por la fórmula (1) y/o una sal de derivado de carnitina representada por la fórmula (2):



35 en la que una combinación de R^1 y R^2 se selecciona de entre metilo/isopropilo, metilo/n-hexilo, metilo/n-octilo, metilo/n-decilo, metilo/n-tetradecilo, metilo/n-hexadecilo, etilo/isopropilo, etilo/n-pentilo, etilo/n-hexilo, etilo/n-octilo, etilo/n-decilo, etilo/n-tetradecilo, etilo/n-hexadecilo, n-propilo/n-butilo, n-propilo/n-pentilo, n-propilo/n-hexilo, n-butilo/n-hexilo, n-butilo/n-octilo y n-hexilo/n-octilo,



40 en la que R^1 y R^2 son tal como se ha definido en la fórmula (1), X^- es un anión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte catiónica del derivado de carnitina, e Y^+ es un catión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte aniónica del derivado de carnitina.

45 [2] La preparación externa para la piel según [1], anteriormente, en la que X^- en la fórmula (2) es un anión seleccionado de entre el grupo que consiste en ion hidróxido, ion nitrato, ion sulfato, ion carbonato, ion hidrogenocarbonato, ion haluro, ion formato, ion acetato, ion citrato, ion tartrato, ion oxalato, ion fumarato, anión de ácido graso saturado o insaturado con 3 a 20 átomos de carbono que puede presentar una rama, anión carnitina, anión de derivado de carnitina, anión ascorbato, anión ascorbilfosfato y anión de derivado ascorbilfosfato.

[3] La preparación externa para la piel según [1] o [2], anteriormente, en la que Y^+ en la fórmula (2) es un catión

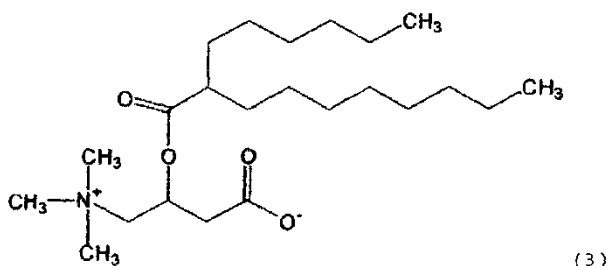
seleccionado de entre el grupo que consiste de ion hidrógeno, ion sodio, ion potasio, ion calcio, ion magnesio, ion cinc, ion amonio, catión carnitina y catión derivado de carnitina.

5 [4] La preparación externa para la piel según cualquiera de entre [1] y [3], anteriormente, en la que el derivado de carnitina representado por la fórmula (1) y/o la sal del derivado de carnitina representado por la fórmula (2) constituye 0,01% a 20% en masa de la preparación externa para la piel.

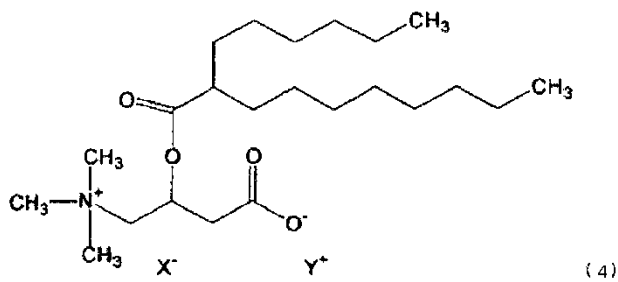
10 [5] Un cosmético que comprende 0,01% a 20% en masa del derivado de carnitina y/o de la sal del derivado de carnitina indicado en cualquiera de [1] a [4], anteriormente.

[6] Preparación según [5], anteriormente, para la utilización en el tratamiento de la obesidad asociado al exceso de lípidos y a una reducción del metabolismo de los lípidos, para prevenir la celulitis, la dermatitis seborreica y el acné.

15 [7] Un derivado de carnitina representado por la fórmula (3):



o una sal de derivado de carnitina representada por la fórmula (4):

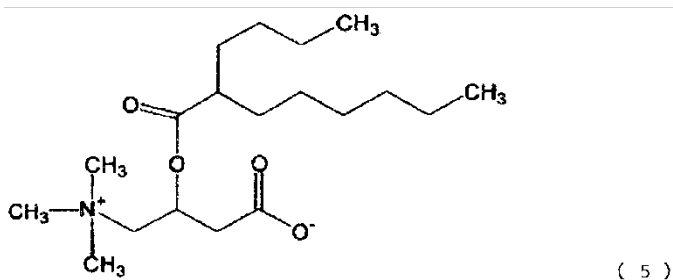


20 en la que X⁻ es un anión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte catiónica del derivado de carnitina, e Y⁺ es un catión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte aniónica del derivado de carnitina.

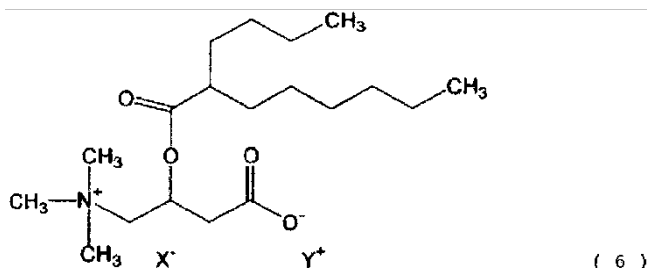
25 [8] La sal del derivado de carnitina según [7], anteriormente, en la que X⁻ en la fórmula (4) es un anión seleccionado de entre el grupo que consiste en ion hidróxido, ion nitrato, ion sulfato, ion carbonato, ion hidrogenocarbonato, ion haluro, ion formato, ion acetato, ion citrato, ion tartrato, ion oxalato, ion fumarato, anión de ácido graso saturado o insaturado con 3 a 20 átomos de carbono que puede presentar una rama, anión carnitina, anión de derivado de carnitina, anión ascorbato, anión ascorbilfosfato y anión de derivado de ascorbilfosfato.

30 [9] La sal del derivado de carnitina según [7] o [8], en la que Y⁺ en la fórmula (4) es un catión seleccionado de entre el grupo que consiste de ion hidrógeno, ion sodio, ion potasio, ion calcio, ion magnesio, ion cinc, ion amonio, catión carnitina y catión de derivado de carnitina.

35 [10] Un derivado de carnitina representado por la fórmula (5):



o una sal de derivado de carnitina representada por la fórmula (6):



5 en la que X⁻ es un anión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte catiónica del derivado de carnitina, e Y⁺ es un catión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte aniónica del derivado de carnitina.

10 [11] La sal del derivado de carnitina según [10], anteriormente, en la que X⁻ en la fórmula (6) es un anión seleccionado de entre el grupo que consiste de ion hidróxido, ion nitrato, ion sulfato, ion carbonato, ion hidrogenocarbonato, ion haluro, ion formato, ion acetato, ion citrato, ion tartrato, ion oxalato, ion fumarato, anión de ácido graso saturado o insaturado con 3 a 20 átomos de carbono que puede presentar una rama, anión carnitina, anión de derivado de carnitina, anión ascorbato, anión ascorbilfosfato y anión de derivado de ascorbilfosfato.

15 [12] La sal de derivado de carnitina según [10] o [11], anteriormente, en la que Y⁺ en la fórmula (6) es un catión seleccionado de entre el grupo que consiste de ion hidrógeno, ion sodio, ion potasio, ion calcio, ion magnesio, ion cinc, ion amonio, catión carnitina y catión de derivado de carnitina.

20 [Efectos de la invención]

Las preparaciones y cosméticos para la piel externos según la presente invención presentan una vida prolongada debido a que los derivados de la carnitina resistente a la descomposición en presencia de medios acuosos. En consecuencia, los derivados de carnitina, y los derivados de carnitina originados a partir de las sales de los derivados de carnitina en los productos producen efectos superiores (afinidad para la piel, propiedades de absorción percutánea y actividad estimuladora del metabolismo de los lípidos en los tejidos) establemente durante un periodo prolongado.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, las preparaciones y cosméticos externos para la piel pueden utilizarse convenientemente para estimular el metabolismo de los lípidos.

Los nuevos derivados de carnitina y sales de los mismos según la presente invención prácticamente no resultan hidrolizados en presencia de medios acuosos.

35 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra las concentraciones de derivados de carnitina y de carnitina libre originadas a partir de las sustancias de ensayo que han pasado a la cámara en el lado dermis tras 24 horas en el Ejemplo 1.

La figura 2 es un gráfico que muestra los cambios en el tiempo de la proporción residual de derivados de carnitina originados a partir de las sustancias de ensayo en soluciones acuosas en el Ejemplo 2.

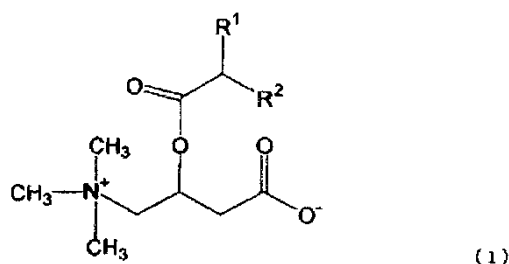
45 Formas de realización preferidas de la invención

A continuación en la presente memoria se describe en detalle la presente invención.

Las preparaciones y cosméticos externos para la piel de la presente invención contienen un derivado de carnitina específico y/o una sal del mismo. Es decir, las preparaciones y cosméticos externos para la piel pueden contener un derivado de carnitina específico o una sal del mismo o ambos.

<Derivados de carnitina>

Los derivados de carnitina utilizados en las preparaciones y cosméticos externos para la piel de la invención se encuentran representados por la fórmula (1):



en la que una combinación de R^1 y R^2 se selecciona de entre:

- 5 metilo/isopropilo, metilo/n-hexilo, metilo/n-octilo, metilo/n-decilo, metilo/n-tetradecilo, metilo/n-hexadecilo, etilo/isopropilo, etilo/n-pentilo, etilo/n-hexilo, etilo/n-octilo, etilo/n-decilo, etilo/n-tetradecilo, etilo/n-hexadecilo, n-propilo/n-butilo, n-propilo/n-pentilo, n-propilo/n-hexilo, n-butilo/n-hexilo, n-butilo/n-octilo y n-hexilo/n-octilo.

10 La fracción carnitina en los derivados de carnitina es generalmente de tipo L. Los derivados de carnitina contienen un grupo acilo α -ramificado que presenta R^1 y R^2 . En el caso de que R^1 y R^2 sean diferentes, el átomo de carbono α en el punto de ramificación es un átomo de carbono asimétrico y resultan isómeros ópticos. Los isómeros ópticos no se encuentran particularmente limitados. En la invención pueden utilizarse cualesquiera isómeros ópticos y mezclas de dichos isómeros.

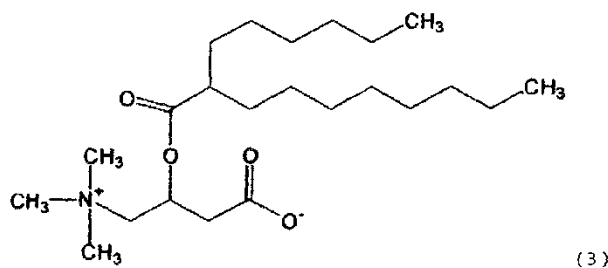
15 Los derivados de carnitina son estables durante un periodo prolongado probablemente debido a que contienen un grupo acilo α -ramificado que presenta R^1 y R^2 , y la cadena ramificada reduce la donación de electrones al enlace éster para dificultar la hidrólisis del grupo acilo en presencia de medios acuosos.

20 Las preparaciones y cosméticos para la piel externos de la invención pueden contener uno o más derivados de carnitina que presentan diferentes combinaciones de R^1 y R^2 .

Entre las formas de realización de los derivados de carnitina representados por la fórmula (1) se incluyen compuestos conocidos y nuevos compuestos. A continuación se describen nuevos derivados de carnitina representativos.

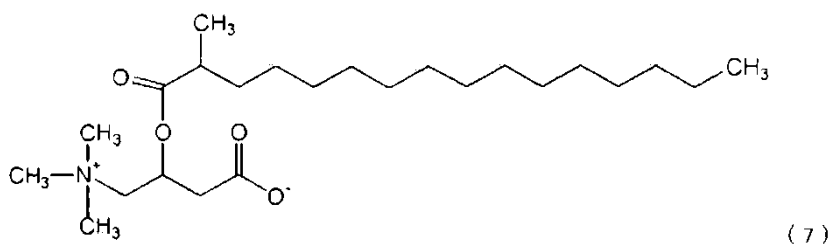
25 Preferentemente, uno de entre R^1 y R^2 en la fórmula (1) es un grupo alquilo lineal de 6 átomos de carbono, y el otro es un grupo alquilo lineal de 8 átomos de carbono. Es decir, el derivado de carnitina que presenta la combinación de n-hexilo y n-octilo, concretamente el 2-hexildecanoato de L-carnitina representado por la fórmula (3), posteriormente, resulta particularmente preferible. Este derivado de carnitina es excepcionalmente estable en presencia de medios acuosos.

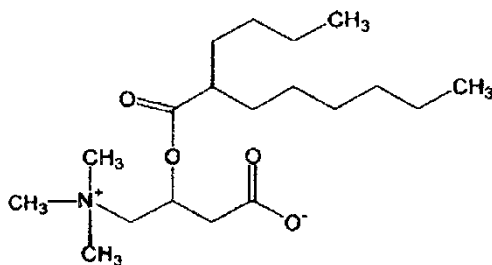
30



35 También preferentemente, uno de entre R^1 y R^2 en la fórmula (1) es un grupo metilo y el otro es un grupo alquilo lineal con 14 átomos de carbono (grupo n-tetradecilo). Concretamente, resulta preferible 2-metilpalmitato de L-carnitina representado por la fórmula (7). También preferentemente, uno de entre R^1 y R^2 en la fórmula (1) es un grupo alquilo lineal con 4 átomos de carbono y el otro es un grupo alquilo lineal con 6 átomos de carbono. Es decir, el derivado de carnitina que presenta la combinación de n-butilo y n-hexilo, concretamente resulta preferible 2-butiloctanoato de L-carnitina representado por la fórmula (5), posteriormente.

40

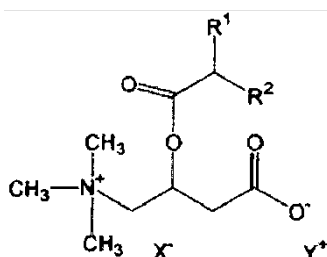




(5)

<Sales de derivados de carnitina>

5 Las sales de los derivados de carnitina utilizados en las preparaciones y cosméticos para la piel externos de la invención se encuentran representados por la fórmula (2):



(2)

10 En la fórmula (2), X⁻ es un anión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte catiónica del derivado de carnitina. Resultan preferidos los aniones médicamente admisibles, y entre los ejemplos de los mismos se incluyen iones inorgánicos tales como ion hidróxido, ion nitrato, ion sulfato, ion carbonato, ion hidrogenocarbonato e ion haluro, e iones orgánicos tales como ion formato, ion acetato, ion citrato, ion tartrato, ion oxalato, ion fumarato, anión ácido graso saturado o insaturado con 3 a 20 átomos de carbono que puede presentar una rama, anión carnitina, anión de derivado de carnitina, anión ascorbato, anión ascorbilfosfato y anión de derivado de ascorbilfosfato. De entre ellos resultan preferentemente ion hidróxido, ion haluro, ion citrato, anión carnitina y anión de derivado de carnitina, de acuerdo con la miscibilidad en las preparaciones externas para la piel, en particular cosméticos.

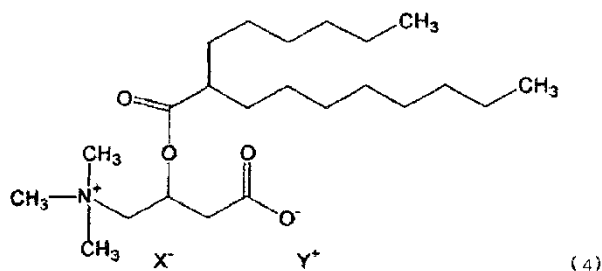
20 En la fórmula (2), Y⁺ es un catión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte aniónica del derivado de carnitina. Resultan preferidos los cationes médicamente admisibles y entre los ejemplos de los mismos se incluyen ion hidrógeno, ion sodio, ion potasio, ion calcio, ion magnesio, ion cinc, ion amonio, catión carnitina y catión de derivado de carnitina. De entre ellos resultan preferidos ion hidrógeno, ion sodio, ion potasio, catión carnitina y catión de derivado de carnitina, de acuerdo con la miscibilidad en preparaciones externas para la piel, particularmente cosméticos.

En la fórmula (2), R¹ y R² son tal como se define en la fórmula (1).

30 Las preparaciones y cosméticos para la piel externos de la invención pueden contener una o más sales de derivados de carnitina que presentan diferentes combinaciones de X⁻, Y⁺, R¹ y R².

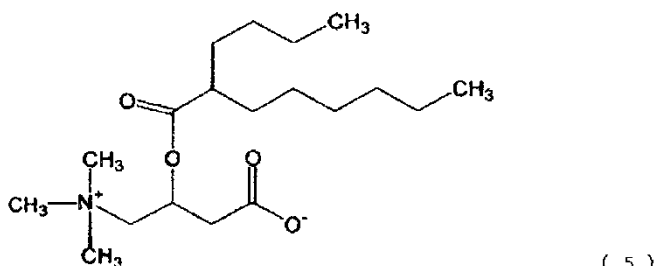
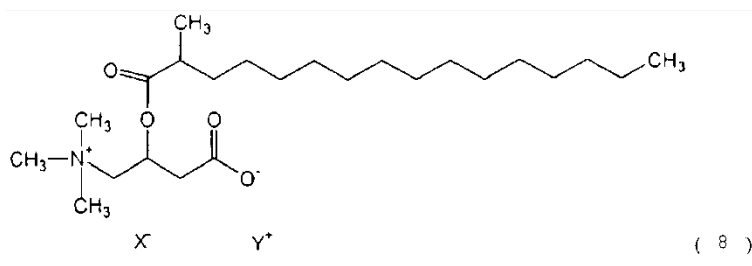
Entre las sales de derivados de carnitina representados por la fórmula (2) se incluyen compuestos conocidos y nuevos compuestos. Posteriormente se indican sales nuevas de derivados de carnitina representativas.

35 Preferentemente, uno de entre R¹ y R² en la fórmula (2) es un grupo alquilo lineal con 6 átomos de carbono y el otro es un grupo alquilo lineal con 8 átomos de carbono. Es decir, la sal del derivado de carnitina que presenta la combinación de n-hexilo y n-octilo, concretamente la sal de 2-hexildecanoato de L-carnitina representada por la fórmula (4), posteriormente, resulta particularmente preferida. El derivado de carnitina que se origina a partir de dicha sal es excepcionalmente estable en presencia de medios acuosos.



en la que X^- y Y^+ son tal como se define en la fórmula (2).

- 5 También preferentemente, uno de entre R^1 y R^2 en la fórmula (2) es un grupo metilo, y el otro es un grupo alquilo lineal con 14 átomos de carbono (grupo n-tetradecilo). Concretamente, resulta preferida la sal de 2-metilpalmitato de L-carnitina representada por la fórmula 8, posteriormente. También preferentemente, uno de entre R^1 y R^2 en la fórmula (2) es un grupo alquilo lineal con 4 átomos de carbono, y el otro es un grupo alquilo lineal con 6 átomos de carbono. Es decir, la sal del derivado de carnitina que presenta la combinación de n-butilo y n-hexilo, concretamente
- 10 resulta preferida la sal de 2-butiloctanoato de L-carnitina representada por la fórmula (5), posteriormente.



- 15 en la que X^- e Y^+ son tal como se define en la fórmula (2).

<Producción de derivados de carnitina y sales de los mismos>

- 20 Los derivados de carnitina y sales de los mismos utilizados en las preparaciones y cosméticos para la piel externos de la invención pueden sintetizarse a partir de L-carnitinas disponibles comercialmente, por ejemplo mediante la reacción de las L-carnitinas y cloruros de ácido graso.

- 25 A título de ejemplo, se describe posteriormente la síntesis de hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina. Se mezclan L-carnitina y cloruro de ácido 2-hexildecanoico en ácido trifluoroacético, seguido del calentamiento y la agitación a una temperatura de entre 50°C y 80°C para llevar a cabo la reacción. A continuación, se evapora el ácido trifluoroacético mediante destilación y se añade éter de petróleo al residuo para la recuperación del mismo, y se añade agua al residuo para desactivar el cloruro de ácido. A continuación, se añade etanol y éter dietílico al residuo para la extracción de los mismos y se separa la fase de agua-etanol. La fase de agua-etanol se combina con n-butanol y se lava con agua, según se requiera. A continuación, se elimina el n-butanol mediante destilación con el fin de obtener hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina.
- 30

- 35 Entre los ejemplos de las carnitinas como materias primas para producir los derivados de carnitina y sales de los mismos se incluyen sales internas, sales inorgánicas tales como hidrocloreuros y sales sódicas, y sales orgánicas tales como oxalatos, tartratos y fumaratos.

<Preparaciones y cosméticos para la piel externos>

Las preparaciones y cosméticos para la piel externos, en particular los cosméticos que mejoran el metabolismo de

- los lípidos, contienen los derivados de carnitina y/o sales de los mismos anteriormente indicados. Los cosméticos que mejoran el metabolismo de los lípidos son cosméticos destinados a mejorar y evitar problemas y el envejecimiento de la piel, así como la obesidad asociada al exceso de lípidos y un metabolismo reducido de los lípidos. Entre los ejemplos de los efectos deseados de los cosméticos se incluyen el adelgazamiento, la prevención de la celulitis, el estiramiento de la piel, la prevención de la piel brillante y grasa y del corrimiento del maquillaje debido al exceso de sebo, la mejora y prevención de la dermatitis seborreica y la consecuente caída del cabellos, la prevención del acné, la prevención del olor corporal y antienvjecimiento de la piel, la activación de la piel y el cuidado de la piel mediante la estimulación de la conversión de los lípidos en energía.
- 5
- 10 En la cantidad total de las preparaciones externas para la piel, el derivado de carnitina y/o la sal del mismo generalmente se encuentra contenida en una cantidad de entre 0,01% y 20% en masa, preferentemente de entre 0,05% y 12% en masa, más preferentemente de entre 0,1% y 5% en masa. Esta cantidad indica un contenido del derivado de carnitina o sal del mismo en el caso de que se utilice individualmente, y un contenido del derivado de carnitina y sal del mismo combinado en el caso de que se utilicen en combinación.
- 15
- En el caso de que las preparaciones externas para la piel contengan los derivados de carnitina y/o sales de los mismos en las cantidades anteriormente indicadas, los derivados de carnitina y/o sales de los mismos penetrarán rápidamente en la piel y producir los efectos deseados.
- 20 Los cosméticos y cosméticos que mejoran el metabolismo de los lípidos deseablemente contienen los derivados de carnitina y/o sales de los mismos en las cantidades indicadas anteriormente con respecto a las preparaciones externas para la piel.
- 25 Las preparaciones y cosméticos para la piel externos pueden contener otros componentes comunes en las preparaciones y cosméticos generales para la piel externos, y además mantener los efectos de la invención.
- Entre dichos componentes se incluyen:
- 30 hidrocarburos tales como ozoquerita, oligómeros α -olefina, isoparafina ligera, isoparafina líquida ligera, escualeno, escualano, escualano sintético, escualano vegetal, cerasina, parafina, polietileno en polvo, polibuteno, cera microcristalina, isoparafina líquida, parafina líquida, aceite mineral y vaselina,
- 35 grasas y aceites naturales, tales como ceras naturales, incluyendo aceite de jojoba, cera de carnauba, cera de candelilla, cera de salvado de arroz, shellac, lanolina, cera de aceite de visón, cera de ballena, cera de caña de azúcar, aceite de esperma, cera de abeja y cera montana; aceite de aguacate, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de oliva extra virgen, aceite de sésamo, aceite de salvado de arroz, aceite de arroz, aceite de germen de arroz, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de maíz, aceite pérsico, aceite de semilla de palma, aceite de palma, aceite de ricino, aceite de semilla de uva, aceite de semilla de algodón, aceite de coco, aceite de coco hidrogenado, sebo de buey, aceite hidrogenado, aceite de caballo, aceite de visón, aceite de yema de
- 40 huevo, aceite graso de yema de huevo, aceite de rosa mosqueta, aceite de nuez kukui, aceite de onagra, aceite de germen de trigo, aceite de cacahuete, aceite de camelia, aceite de Sasanqua, manteca de cacao, cera japonesa, grasa de hueso de buey, aceite de pata de buey, manteca de cerdo, grasa de caballo, sebo de carnero, manteca de karité, aceite de nuez de macadamia y aceite de shambrilla (*Limnanthes*),
- 45 ácidos grasos, tales como ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido oleico, ácido isoesteárico, ácido 12-hidroxiesteárico, ácido undecilénico y aceite graso de coco,
- 50 alcoholes superiores, tales como alcohol isoestearílico, octildodecanol, hexildecanol, colesterol, fitosterol, alcohol laurílico, alcohol mirístico, cetanol, alcohol estearílico, alcohol oleílico, alcohol behénico y alcohol cetoestearílico,
- ésteres de alquilglicerílico, tales como alcohol batílico, alcohol quimílico, alcohol selaquílico y éter isoestearilglicerílico,
- 55 ésteres, tales como miristato de isopropilo, miristato de butilo, palmitato de isopropilo, estearato de etilo, estearato de butilo, oleato de etilo, linoleato de etilo, linoleato de isopropilo, caprilato de cetilo, laurato de hexilo, miristato de isooctilo, miristato de decilo, miristato de miristilo, miristato de cetilo, miristato de octadecilo, palmitato de cetilo, estearato de estearilo, oleato de decilo, oleato de oleilo, ricinoleato de cetilo, laurato de isoestearilo, miristato de isotridecilo, miristato de isocetilo, miristato de isoestearilo, miristato de octildodecilo,
- 60 palmitato de 2-etilhexilo, palmitato de isocetilo, palmitato de isoestearilo, estearato de 2-etilhexilo, estearato de isocetilo, oleato de isodecilo, oleato de octildodecilo, ricinoleato de octildodecilo,
- 65 isoestearato de etilo, isoestearato de isopropilo, 2-etilhexanoato de cetilo, 2-etilhexanoato de cetoestearilo, 2-etilhexanoato de estearilo, isoestearato de hexilo, dioctanoato de etilenglicol, dioleato de etilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, di(caprato de caprilato) de propilenglicol, dicaprato de propilenglicol, dioleato de propilenglicol, dicaprato de neopentilglicol, dioctanoato de neopentilglicol, tricaprato de glicerilo, tri-2-etilhexanoato de glicerilo,

- tri(caprato de caprilato) de glicerilo, tri(caprato-estearato de caprilato) de glicerilo, triundecilato de glicerilo, triisopalmitato de glicerilo, triisoestearato de glicerilo, tri-2-etilhexanoato de trimetilolpropano, triisoestearato de trimetilolpropano, tetra-2-etilhexanoato de pentaeritrito, tetramiristato de pentaeritrito,
- 5 tetraisoestearato de pentaeritrito, tetraisoestearato de diglicerilo, neopentanoato de octildodecilo, octanoato de isocetilo, octanoato de isoestearilo, isopelargonato de 2-etilhexilo, dimetiloctanoato de hexildecilo, dimetiloctanoato de octildodecilo, isopalmitato de 2-etilhexilo, isoestearato de isocetilo, isoestearato de isoestearilo, isoestearato de octildodecilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, lactato de cetilo, lactato de octildodecilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo, citrato de triocetilo, citrato de triisocetilo, citrato de triocildodecilo, malato de diisoestearilo, hidroxiestearato de 2-etilhexilo, succinato de di-2-etilhexilo, adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, adipato de dioctilo, adipato de diheptilundecilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, sebacato de dioctilo,
- 10
- 15 estearato de colesterilo, isoestearato de colesterilo, hidroxiestearato de colesterilo, oleato de colesterilo, oleato de dihidrocolesterilo, isoestearato de fitoesterilo, oleato de fitoesterilo, 12-estearoilhidroxiestearato de isocetilo, 12-estearoilhidroxiestearato de estearilo, 12-estearoilhidroxiestearato de isoestearilo, acetato de cetil-éter de polioxietileno (3) polioxipropileno (1), acetato de isocetil-éter de polioxietileno (3) polioxipropileno (1), isononanoato de isononilo, isononanoato de octilo, isononanoato de tridecilo y isononanoato de isotridecilo,
- 20 aceites de silicona, tales como metilpolisiloxano, metilfenilpolisiloxano, metilhidrógenopolisiloxano, metilciclopolisiloxano, octametil-ciclotetrasiloxano, decametil-ciclopentasiloxano, dodecametil-ciclohexasiloxano, octametil-trisiloxano, decametil-tetrasiloxano, tetradecametil-hexasiloxano, metilpolisiloxano altamente polimerizado, copolímero dimetilsiloxano/metil(polioxietilén)siloxano/metil(polioxipropilén)siloxano, copolímero dimetilsiloxano/metil (polioxietilén)siloxano, copolímero dimetilsiloxano/metil(polioxipropilén)siloxano, copolímero dimetilsiloxano/metilcetiloxisiloxano, copolímero dimetilsiloxano/metilestearoxisiloxano, siliconas modificadas con poliéter, siliconas modificadas con alcohol, siliconas modificadas con alquilo y siliconas modificadas con amino,
- 25
- 30 polímeros, tales como alginato sódico, carragenano, agar, fucelerano, goma ciamoposis, semilla de *Pyrus cydonia*, manano konjac, goma tamarindo, goma tara, dextrina, goma garrofin, goma arábica, goma ghatti, goma karaya, goma tragacanto, arabinogalactano, pectina, marmelo, quitosano, almidón, curdlan, goma xantano, goma gelano, ciclodextrina, dextrano, pululano, celulosa microcristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboxi-almidón, celulosa cationizada, fosfato de almidón, goma cyamoposis cationizada, goma cyamoposis carboximetilo/hidroxipropilada, goma cyamoposis hidroxipropilada, albúmina, caseína, gelatina, poliácridato sódico, amida de ácido poliácrico, polímeros carboxivinilo, polietilenimina,
- 35
- 40 polietilenglicol altamente polimerizado, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, éter polivinílico, poliácridamida, copolímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido maleico, copolímeros de vinilpiridina, copolímeros de etileno/ácido acrílico, polímeros de vinilpirrolidona, copolímeros de alcohol vinílico/vinilpirrolidona, polímeros de acrilamida nitrogenada, siliconas modificadas con amino, polímeros cationizados, polímeros de dimetilacrilato-amonio, polímeros aniónicos basados en ácido acrílico, polímeros aniónicos basados en ácido metacrílico, siliconas modificadas, copolímero de ácido acrílico/alquil(C₁₀₋₃₀)-metacrilato y copolímero de polioxietileno/polioxipropileno,
- 45
- alcoholes inferiores, tales como etanol, alcohol isopropílico, 1-butanol, 2-butanol y alcohol bencílico,
- 50
- alcoholes polihídricos, tales como etilenglicol, dietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, polipropilenglicol, glicerina, diglicerina, poliglicerina, 1,3-butanodiol, trietilenglicol, dipropilenglicol, 3-metil-1,3-butanodiol, 1,2-pentanodiol, 1,4-pentanodiol, 1,5-pentanodiol, 2,4-pentanodiol, 2-metil-2,4-pentanodiol, 3-metil-1,5-pentanodiol, 1,2-hexanodiol y 1,6-hexanodiol,
- 55
- surfactantes aniónicos, tales como ácido graso de coco-potasio, ácido graso de coco-sodio, ácido graso de coco-trietanolamina, laurato potásico, laurato sódico, laurato de trietanolamina, miristato potásico, miristato sódico, miristato de isopropanolamina, palmitato potásico, palmitato sódico, palmitato de isopropanolamina, estearato potásico, estearato sódico, estearato de trietanolamina, oleato potásico, oleato sódico, ácido graso de aceite de ricino-sodio, undecilenato de cinc, laurato de cinc, miristato de cinc, miristato de magnesio, palmitato de cinc, estearato de cinc, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de aluminio, miristato de calcio, miristato de magnesio, dimiristato de aluminio, isoestearato de aluminio,
- 60
- 65 éter laurílico de polioxietileno-ácido acético, acetato de éter laurílico de polioxietileno sódico, éter tridecílico de polioxietileno-ácido acético, acetato de éter tridecílico de polioxietileno sódico, estearoil-lactato sódico, isoestearoil-lactato sódico, lauroilsarcosina sódica, ácido graso de coco-sarcosina, ácido graso de coco-sarcosina sódica, ácido graso de coco-sarcosin-trietanolamina, lauroil-sarcosina, lauroil-sarcosina potásica, lauroil-sarcosina de trietanolamina, oleoil-sarcosina, miristoil-sarcosina sódica, estearoil-glutamato sódico, ácido graso de coco-ácido acilglutámico, acilglutamato de ácido graso de coco-potasio, acilglutamato de ácido graso de coco sódico, acilglutamato de trietanolamina de ácido graso de coco, ácido lauroil-acilglutámico, lauroil-

acilglutamato potásico,

lauroilacilglutamato sódico, lauroil-acilglutamato de trietanolamina, ácido miristoil-acilglutámico, acilglutamato de miristoilo potásico, acilglutamato de miristoilo sódico, ácido estearoil-acilglutámico, acilglutamato de estearoilo potásico, acilglutamato de estearoilo disódico, acilglutamato de ácido graso de sebo hidrogenado sódico, ácido graso de coco sódico/acilglutamato de ácido graso de sebo hidrogenado, metilalanina-ácido graso de coco sódico, lauroil-metilalanina, lauroil-metilalanina sódica, lauroil-metilalanina-trietanolamina, miristoil-metilalanina sódica, lauroil-metiltaurina sódica, metiltaurina-ácido graso de coco potásico, metiltaurina-ácido graso de coco sódico, metiltaurina-ácido graso de coco-magnesio, metiltaurina de miristoilo sódico,

palmitoil-metiltaurina sódica, estearoil-metiltaurina sódica, oleil-metiltaurina sódica, alcanosulfonato sódico, tetradecenosulfonato sódico, sulfosuccinato dioctilsódico, sulfosuccinato de lauril-disodio, etilsulfonato sódico de éster de ácido de coco, laurilsulfato sódico, laurilsulfato de trietanolamina, cetilsulfato sódico, alquilsulfatos de trietanolamina (11, 13, 15), alquilsulfatos sódicos (12, 13), alquilsulfatos de trietanolamina (12, 13), alquilsulfatos amónicos (12, 14, 16), alquilsulfatos de dietanolamina (12, 13), alquilsulfatos de trietanolamina (12-14), alquilsulfatos de trietanolamina (12-15), cocalquilsulfato de trietanolamina-magnesio, laurilsulfato amónico, laurilsulfato potásico, laurilsulfato de magnesio, laurilsulfato de monoetanolamina, laurilsulfato de dietanolamina,

miristilsulfato sódico, estearilsulfato sódico, oleilsulfato sódico, oleilsulfato de trietanolamina, sulfato de lauril-éter de polioxietileno sódico, sulfato de lauril-éter de polioxietileno de trietanolamina, sulfato de alquil (11, 13, 15)-éter de polioxietileno (1) sódico, sulfato de alquil (11, 13, 15)-éter de polioxietileno (1) de trietanolamina, sulfato de alquil (11-15)-éter de polioxietileno (3) sódico, sulfato de alquil (12, 13)-éter de polioxietileno (2) sódico, sulfato de alquil (12-14)-éter de polioxietileno (3) sódico, sulfato de alquil (12-15)-éter de polioxietileno sódico (3), sulfato de lauril-éter de polioxietileno (2) sódico, sulfato de miristil-éter de polioxietileno (3) sódico, sulfato de alcanolamina de ácido graso superior sódico, ácido laurilfosfórico, laurilfosfato sódico,

cetilfosfato potásico, cetilfosfato de dietanolamina, oleil-éter de polioxietileno-ácido fosfórico, lauril-éter de polioxietileno-ácido fosfórico, fosfato de lauril-éter de polioxietileno sódico, cetil-éter de polioxietileno-ácido fosfórico, fosfato de cetil-éter de polioxietileno sódico, estearil-éter de polioxietileno-ácido fosfórico, oleil-éter de polioxietileno-ácido fosfórico, fosfato de oleil-éter de polioxietileno sódico, alquilfenil-éter de polioxietileno-ácido fosfórico, fosfato de alquilfenil-éter de polioxietileno sódico, fosfato de alquilfenil-éter de polioxietileno de trietanolamina, octil-éter de polioxietileno-ácido fosfórico, alquil (12, 13)-éter de polioxietileno (10)-ácido fosfórico, alquil (12-15)-éter de polioxietileno-ácido fosfórico, alquil (12-16)-éter de polioxietileno-ácido fosfórico, fosfato de lauril-éter de polioxietileno de trietanolamina y fosfato de oleil-éter de polioxietileno de dietanolamina,

surfactantes aniónicos, tales como dioctilamina, dimetilestearilamina, trilaurilamina, dietilaminoetilamida de ácido esteárico, cloruro de lauriltrimetilamonio, cloruro de cetiltrimetilamonio, bromuro de cetiltrimetilamonio, sacarina cetiltrimetilamonio, cloruro de estearil trimetilamonio, cloruro de alquil (20-22)-trimetilamonio, bromuro de lauriltrimetilamonio, cloruro de alquil (16, 18)-trimetilamonio, bromuro de esteariltrimetilamonio, esteariltrimetilamonio sacarina, cloruro de alquil (28)-trimetilamonio, cloruro de di(polioxietilén)oleilmetilamonio (2EO), cloruro de dipolioxietileneestearilmetilamonio, cloruro de dietilmetilamonio-polioxietileno (1)-polioxipropileno (25), cloruro de tri(polioxietilén)estearilamonio (5EO), cloruro de diestearildimetilamonio,

cloruro de dialquil (12-15)-dimetilamonio, cloruro de dialquil (12-18)-dimetilamonio, cloruro de dialquil (14-18)-dimetilamonio, cloruro de dicocoildimetilamonio, cloruro de dicetildimetilamonio, cloruro de isoestearil-laurildimetilamonio, cloruro de benzalconio, cloruro de miristildimetilbencilamonio, cloruro de laurildimetil(etilbencil)amonio, cloruro de estearildimetilbencilamonio, cloruro de laurilpiridinio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de lauroilcolaminoformilmetilpiridinio, cloruro de estearoilcolaminoformilmetilpiridinio, bromuro de alquilisoquinolio, cloruro de metilbencetonio y cloruro de bencetonio,

surfactantes anfotéricos, tales como 2-alquil-N-carboximetil-N-hidroxietyl-imidazolinio betaína, hidrocloreto de alquildiamonoetilglicina, laurildiamonoetilglicina sódica, undecilhidroxietylimidazolio-betaína sódica, undecil-N-carboximetilimidazolio-betaína, acil-N-carboxietil-N-hidroxietylendiamina disódica de éster de ácido graso de coco, acil-N-carboxietoxietil-N-carboxietilendiamina disódica de éster de ácido graso de coco, laurilaminopropionato sódico, laurilaminodipropionato sódico, laurilaminopropionato de trietanolamina, acil-N-carboxietil-N-hidroxietylendiamina sódica de éster de ácido graso de aceite de palma, laurildimetilaminoacetato de betaína, alquildimetilaminoacetato de aceite de coco-betaína, estearildimetilaminoacetato de betaína, estearildimetil-betaína sódica, éster de ácido graso cocoamidopropilbetaína, éster de ácido graso de aceite de palma amidopropilbetaína, propilacetato de amida betaína de ácido láurico, ricinoleato de amidopropilbetaína, estearildihidroxietyl-betaína y laurilhidroxisulfo-betaína,

surfactantes no iónicos, tales como alquil (12, 13)-eter de polioxietileno (10), lauril-éter de polioxietileno, cetil-éter de polioxietileno, estearil-éter de polioxietileno, oleil-éter de polioxietileno, alquil (12-14)-éter de polioxietileno (3, 7, 12), tridecil-éter de polioxietileno, miristil-éter de polioxietileno, sec-alquil (14)-éter de polioxietileno, isocetil-éter de polioxietileno, cetoestearil-éter de polioxietileno, isoestearil-éter de polioxietileno (2, 10, 20), oleilcetil-éter

de polioxietileno, araquil-éter de polioxietileno (20), octildodecil-éter de polioxietileno, behenil-éter de polioxietileno, octilfenil-éter de polioxietileno,

nonilfenil-éter de polioxietileno, dinonilfenil-éter de polioxietileno, cetil-éter de polioxietileno (1) polioxipropileno (1, 2, 4, 8), cetil-éter de polioxipropileno (1, 2, 4, 8) polioxietileno (5), cetil-éter de polioxipropileno (1, 2, 4, 8) polioxietileno (10), cetil-éter de polioxipropileno (1, 2, 4, 8) polioxietileno (20), lauril-éter de polioxipropileno polioxietileno, estearil-éter de polioxipropileno (34) polioxietileno (3), estearil-éter de polioxipropileno (30) polioxietileno (4), estearil-éter de polioxipropileno (23) polioxietileno (34), cetil-éter de polioxipropileno polioxietileno, deciltetradecil-éter de polioxipropileno polioxietileno,

monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de etilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, monooleato de polietilenglicol, éster de etilenglicol-ácido graso, monoestearato de etilenglicol autoemulsionante, laurato de dietilenglicol, miristato de polietilenglicol, palmitato de polietilenglicol, estearato de dietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol (2) autoemulsionante, isoestearato de polietilenglicol, dioctanoato de etilenglicol, dilaurato de dietilenglicol, dilaurato de polietilenglicol, dipalmitato de polietilenglicol (150), diestearato de etilenglicol, diestearato de dietilenglicol, diestearato de polietilenglicol, dioleato de etilenglicol, dioleato de polietilenglicol,

diricinoleato de polietilenglicol, monolaurato de polioxietilén (20)-sorbitán, monopalmitato de polioxietilén (20)-sorbitán, monoestearato de polioxietilén (6)-sorbitán, monoestearato de polioxietilén (20)-sorbitán, triestearato de polioxietilén (20)-sorbitán, monooleato de polioxietilén (6)-sorbitán, monooleato de polioxietilén (20)-sorbitán, trioleato de polioxietilén (20)-sorbitán, éster de polioxietilén (20)-sorbitán-ácido graso de coco, monolaurato de polioxietilén (10-80)-sorbitán, triestearato de polioxietilén-sorbitán, isoestearato de polioxietilén (20)-sorbitán, triestearato de polioxietilén (150)-sorbitán,

polioxietilén-aceite de ricino, polioxietilén-aceite de ricino hidrogenado, polioxietilén (10)-aceite de ricino hidrogenado (20), polioxietilén (40)-aceite de ricino hidrogenado, polioxietilén (50)-aceite de ricino hidrogenado, polioxietilén (60)-aceite de ricino hidrogenado, monoestearato de glicerilo lipofílico, monooleato de glicerilo lipofílico, monoestearato de glicerilo autoemulsionante, glicerilo de ácido graso de coco, laurato de glicerilo, miristato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, ricinoleato de glicerilo, monohidroxiestearato de glicerilo, oleato de glicerilo, linoleato de glicerilo, erucato de glicerilo, behenato de glicerilo, glicérido de ácido graso de aceite de germen de trigo, glicerilo de ácido graso de aceite de cártamo, glicerilo de ácido graso de soja hidrogenado, glicérido de ácido graso saturado,

glicerilo de ácido graso de aceite de semilla de algodón, monomiristato de glicerilo de ácido monoisoesteárico, glicérido de ácido graso mono-sebo, ácido graso de monogliceril-lanolina, sesquioleato de glicerilo, diestearato de glicerilo, diisoestearato de glicerilo, diaraquidato de glicerilo, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monoisoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, sesquiestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, triestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, sorbitán ácido graso de coco, isoestearato de sorbitán, sesquiisoestearato de sorbitán, diestearato de sorbitán, isopalmitato de diglicerilo, monolaurato de poli(4-10)-glicerilo, monomiristato de poli(10)-glicerilo, monoestearato de poli(2-10)-glicerilo, monoisoestearato de poli(2-10)-glicerilo, monooleato de poli(2-10)glicerilo, sesquioleato de diglicerilo,

diisoestearato de poli(2-10)-glicerilo, diestearato de poli(6-10)-glicerilo, triisoestearato de diglicerilo, triestearato de poli(10)-glicerilo, trioleato de poli(10)-glicerilo, tetraisoestearato de poli(2)-glicerilo, pentaestearato de decaglicerilo, pentaoleato de poli(6-10)-glicerilo, heptaestearato de poli(10)-glicerilo, decaestearato de decaglicerilo, decaoleato de poli(10)-glicerilo, ricinoleato de poli(6)-glicerilo condensado, éster de ácido graso de azúcar de caña, éster de ácido graso de coco-azúcar de caña, glucósido de alquilo, óxido de alquildimetilamina de aceite de coco, óxido de laurildimetilamina, óxido de dihidroxietillaurildimetilamina, óxido de estearildimetilamina, óxido de oleildimetilamina y óxido de alquildimetilamina de polioxietilén-aceite de coco,

surfactantes naturales, tales como saponina, lecitina, fosfolípido de soja, fosfolípido de soja hidrogenado, lisofosfolípido de soja, lisofosfolípido de soja hidrogenado, lecitina de yema de hueso, lisofosfatidilcolina de yema de huevo hidrogenada, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, esfingofosfolípido, esfingomielina, gangliósido, ácido biliar, ácido cólico, ácido desoxicólico, colato sódico, desoxicolato sódico, ácido espiculispórico, ramnolípido, lípido trehalosa, soforolípido y lípido manosileritrol,

absorbentes de la luz ultravioleta, incluyendo ácido para-aminobenzoico, derivados del ácido para-aminobenzoico, tales como para-aminobenzoato de etilo, para-aminobenzoato de glicerilo, para-dimetilaminobenzoato de amilo y para-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo, derivados del ácido cinámico, tales como cinamato de bencilo, mono-2-etilhexanoato de diparametoxicinamato de glicerilo, 2,4-diisopropilcinamato de metilo, 2,9-diisopropilcinamato de etilo, parametoxicinamato potásico, parametoxicinamato sódico, parametoxicinamato de isopropilo, parametoxicinamato de 2-etilhexilo, parametoxicinamato de 2-etoxietilo y paraetoxicinamato de etilo, ácido urocánico, derivados del ácido urocánico, tales como urocánato de etilo,

derivados de benzofenona, tales como 2,9-dihidroxibenzofenona, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-5-sulfobenzofenona-sodio, ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico, 2-hidroxi-4-

metoxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona y 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxi-5-sulfobenzofenona-sodio,

5 derivados del ácido salicílico, tales como salicilato de etilenglicol, salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de fenilo, salicilato de bencilo, salicilato de p-terc-butilfenilo, salicilato de homomentilo y salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo, 2-(2'-hidroxi-5'-metoxifenil)benzotriazol y 4-terc-butil-4'-metoxibenzoilmetano,

10 polvos y materiales de color, tales como caolín, anhídrido silícico, silicato de aluminio-magnesio, sericita, talco, nitruro de boro, mica, montmorillonita, celulosa de cáñamo en polvo, almidón de trigo, seda en polvo, almidón de maíz, pigmento nitro, pigmento azo, pigmento nitroso, pigmento trifenilmetano, pigmento xanteno, pigmento quinolina, pigmento antraquinona, pigmento índigo, pigmento pireno, pigmento ftalocianina,

15 pigmentos naturales, incluyendo flavonoide, quinona, porfirina, annatto soluble en agua, tinta de calamar en polvo, caramelo, guaiazuleno, azul de gardenia, amarillo de gardenia, extracto coqueinal, shiconina, clorofilina de cobre sódica, pigmento paprika, rojo de cártamo, amarillo de cártamo, ácido lacaico y butirato de riboflavina, negro de carbono, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, azul de hierro, azul ultramarino, óxido de cinc, óxido de cromo, óxido de titanio, óxido de titanio negro, óxido de circonio, hidróxido de cromo, alúmina, óxido de magnesio, sulfato de bario, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, titanato de litio-cobalto, violeta de manganeso y pigmento perla,

20 extractos vegetales, tales como extracto de *Angelica keiskei*, extracto de gambir, extracto de aguacate, extracto de hoja de *Hydrangea serrata*, extracto de *Gynostemma pentaphyllum*, extracto de *Althea*, extracto de *Arnica*, extracto de *Arnica* soluble en aceite, extracto de almendra, extracto de aloe, extracto de resina benzoína styrax, extracto de ginkgo, extracto de *Urtica*, extracto de raíz de orris, extracto de hinojo, extracto de cúrcuma, extracto del fruto de la rosa, extracto de la hoja de equinácea, extracto de la raíz de *Scutellaria baicalensis*, extracto de corteza de *Phellodendron*, extracto de rizoma de *Coptis*, extracto de semilla de *Hordeum vulgare*, extracto de gumbo, extracto de *Hypericum erectum*, extracto de *Hypericum erectum* soluble en aceite, extracto de flor de *Lamium album*, extracto de flor de *Lamium album* soluble en aceite, extracto de *Ononis*, extracto de *Nasturtium officinale*, agua de flor de azahar, tanino de caqui, extracto de *Puerariae radix*, extracto de valeriana, extracto de enea, extracto de manzanilla, extracto de avena, extracto de zanahoria, extracto de zanahoria soluble en aceite, aceite de zanahoria, extracto de *Artemisia capillaris*, extracto de regaliz, extracto de regaliz en polvo, flavonoide de regaliz, tintura de *Cantharis*, extracto de frambuesa, extracto de kiwi, extracto de corteza de *Cinchona*,

35 extracto de pepino, extracto de hueso de albaricoque, extracto de semilla de membrillo, extracto de gardenia, extracto de *Sasa veitchii*, extracto de *Sophora angustifolia*, extracto de cáscara de nuez, extracto de *Clematis*, extracto de azúcar moreno, extracto de *Chlorella*, extracto de morera, extracto de corteza de canela, extracto de genciana, extracto de geranio, extracto del té, extracto de nenúfar amarillo, extracto de raíz de *Arctium lappa*, extracto de raíz de *Arctium lappa* soluble en aceite, extracto de germen de trigo, trigo hidrolizado en polvo, extracto de salvado de arroz, extracto de fermentación del salvado de arroz, extracto de hierba consuelda, extracto de raíz de *Asiasarum*, extracto de azafrán, extracto de *Saponaria officinalis*, extracto de salvia soluble en aceite, extracto del fruto de *Crataegus cuneata*, extracto de *Xanthoxylum*, extracto de seta Shiitake, extracto de seta Shiitake en polvo, extracto de *Rehmannia glutinosa*, extracto de *Sycon*, extracto de *Sycon* soluble en aceite, extracto de albahaca japonesa, extracto de linden, extracto de linden soluble en aceite, extracto de *Filipendula multijuga*, extracto de fármaco en bruto, extracto de semilla de *Coil lacryma-jobi*, extracto de ginebra, extracto de ginebra soluble en aceite, tintura de ginebra, extracto de raíz de *Acorus calamus*, extracto de *Betula alba*, extracto de *Betula alba* soluble en aceite, savia de *Betula alba*, extracto de *Lonicera*, extracto de *Equisetum arvense*, extracto de *Equisetum arvense* soluble en aceite,

50 escordinina, extracto de *Stevia*, extracto de hiedra, extracto de *Crataegus oxyacantha*, extracto de flor de *Sambucus nigra*, extracto de *Juniperus communis*, extracto de *Achillea millefolium*, extracto de *Achillea millefolium* soluble en aceite, extracto de *Mentha piperita*, extracto de salvia, extracto de *Malva sylvestris*, extracto de apio, extracto de *Cnidium officinale*, agua de *Cnidium officinale*, extracto de *Swertia japonica*, extracto de soja, extracto de azufaifo, extracto de tomillo, extracto de hoja de *Camellia sinensis*, destilado seco de *Camellia sinensis*, extracto de semilla de *Camellia sinensis*, extracto de flor del clavo, extracto de peladura de *Citrus unshiu*, extracto de semilla de *Camellia japonica*, extracto de *Centella asiatica*, extracto de *Juglans regia* soluble en aceite, extracto de Duke, extracto de *Terminalia*, extracto de *Angelica acutiloba*, extracto de *Angelica acutiloba* soluble en aceite, agua de *Angelica acutiloba*, extracto de flor de *Calendula officinalis*, extracto de flor de *Calendula officinalis* soluble en aceite, leche de soja en polvo, extracto de *Prunus persica*, extracto de *Citrus aurantium-amara*, extracto de *Houttuynia cordata*, extracto de tomate, extracto de raíz de *Potentilla erecta*, extracto de natto, extracto de ginseng, extracto de ginseng soluble en aceite, extracto de ajo, extracto de fruta de *Rosa canina*,

65 extracto de fruta de *Rosa canina* soluble en aceite, extracto de malta, extracto de raíz de malta, extracto de tubérculo de *Ophiopogon*, extracto de perejil, concentrado de zumo de hoja de *Hordeum vulgare*, agua de menta destilada, agua de *Hamamelis*, extracto de *Hamamelis*, extracto de flor de *Rosa centifolia*, extracto de parietaria, extracto de *Isodonis japonicus*, extracto de hoja de *Eriobotrya japonica*, extracto de hoja de *Eriobotrya japonica*

- soluble en aceite, extracto de flor de la hierba farfara, extracto de *Poria cocos*, extracto de raíz de *Ruscus aculeatus*, extracto de raíz de *Ruscus aculeatus* en polvo, extracto de uva, extracto de hoja de vid, agua de uva, extracto de flor de heno, extracto de fruto de *Luffa cylindrica*, agua de fruto de *Luffa cylindrica*, extracto de cártamo, extracto de *Tilia miqueliana* soluble en aceite, agua de *Tilia miqueliana*, extracto de raíz de *Paeonia suffruticosa*, extracto de lúpulo, extracto de lúpulo soluble en aceite, extracto de piña de *Pinus sylvestris*, extracto de fruto de *Silybum marianum*, extracto de castaño de Indias, extracto de castaño de Indias soluble en aceite, extracto de peladura de *Sapindus mukurossi*, extracto de hoja de *Melissa officinalis*, extracto de *Melilotus officinalis*, extracto de hoja del melocotón, extracto de hoja del melocotón soluble en aceite, extracto de brotes de soja, extracto de flor de *Centaurea cyanus*, agua de flor de *Centaurea cyanus*, extracto de eucalipto, extracto de *Saxifraga sarmentosa*, extracto de bulbo de *Lilium candidum*, extracto de semilla de *Coix lacryma jobi*, extracto de semilla de *Coix lacryma-jobi* soluble en aceite, extracto de *Artemisia princeps*, agua de *Artemisia princeps*, extracto de lavanda, agua de lavanda, extracto de manzana, extracto de *Ganoderma lucidum*, extracto de lechuga, extracto de *Astragalus sinicus*, agua de rosa, extracto de romero, extracto de romero soluble en aceite, extracto de flor de *Anthemis nobilis* y extracto de raíz de *Sanguisorba officinalis*,
- aminoácidos y péptidos, tales como glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, fenilalanina, tirosina, triptófano, cistina, cisteína, metionina, hidroxiprolina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, histidina, ácido γ -aminobutírico, ácido DL-pirrolidonicarboxílico, ácido ϵ -aminocaproico, elastina hidrolizada, elastina soluble en agua, colágeno hidrolizado, colágeno soluble en agua, caseína, glutatión, péptido de trigo y péptido de soja,
- vitaminas y afectadores de las vitaminas, incluyendo la vitamina A, tal como retinol, retinal, ácido retinoico, acetato de retinol y palmitato de retinol, carotenoides tales como α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, δ -caroteno, licopeno, zeaxantina, criptoxantina, equinenona y astaxantina, vitaminas B1 tales como tiaminas, vitaminas B2 tal como riboflavina, vitaminas B6 tales como piridoxina, piridoxal y piridoxamina, vitaminas B12 tal como cianocobalamina,
- ácido fólico, ácido nicotínico, amida de ácido nicotínico, ácidos pantoténicos, biotinas, vitamina C tal como ácido L-ascórbico, L-ascorbato sódico, estearato de L-ascorbilo, palmitato de L-ascorbilo, dipalmitato de L-ascorbilo, tetraisopalmitato de L-ascorbilo, sulfato de L-ascorbato disódico, L-ascorbato de magnesio, fosfato de L-ascorbilo sódico, 2-fosfato de ácido ascórbico y 2-glucósido de ácido L-ascórbico, vitaminas D tales como ergocalciferol y colecalciferol, vitaminas E tales como d- α -tocoferol, DL- α -tocoferol, acetato de dl- α -tocoferol, succinato de dl- α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol y d- δ -tocoferol, ubiquinonas, vitamina K, carnitina, ácido ferúlico, γ -orizanol, ácido α -lipoico y ácido orótico,
- antisépticos, tales como ácido benzoico, benzoato sódico, ácido undecilénico, ácido salicílico, ácido sórbico, sorbato potásico, ácido dehidroacético, dehidroacetato sódico, paraoxibenzoato de isobutilo, paraoxibenzoato de isopropilo, paraoxibenzoato de etilo, paraoxibenzoato de butilo, paraoxibenzoato de propilo, paraoxibenzoato de bencilo, paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de metilsodio, fenoxietanol, agente fotosensible n° 101, agente fotosensible n° 201 y agente fotosensible n° 401,
- antioxidantes, tales como butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo, ácido eritórbico, eritorbato sódico, parahidroxianisol y galato de octilo,
- secuestrantes, incluyendo compuestos iónicos metálicos, tales como etilendiaminohidroxiethyltriacetato trisódico, ácido edético, edetato disódico, edetato trisódico, edetato tetrasódico, citrato sódico, ácido glucónico, ácido fítico, polifosfato sódico y metafosfato sódico,
- hidratantes, tales como ácido hialurónico, hialuronato sódico, condroitinsulfato sódico, lactato sódico, pirrolidonicarboxilato sódico, betaína, solución de cultivo bacteriano del ácido láctico, extracto de levadura y ceramida,
- agentes antiinflamatorios, tales como ácido glicirrizínico, glicirrizinato trisódico, glicirrizinato dipotásico, glicirrizinato monoamónico, ácido β -glicirretínico, gliciretinato de glicerilo, gliciretinato de estearilo, cloruro de lisozima, hidrocortisona y alantoína,
- ajustadores del pH, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico y trietanolamina,
- sales, tales como cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de magnesio y sulfato sódico,
- ácidos α -hidroxi, tales como ácido cítrico, ácido glicólico, ácido tartárico y ácido láctico,
- agentes blanqueadores, tales como arbutina, α -arbutina y extracto placentario,
- aceites esenciales, tales como aceite de angélica, aceite de Ylang ylang, aceite de elemí, aceite de manzanilla alemana, aceite de *Anthemis nobilis*, aceite de cardamomo, aceite de cálamo, aceite de gálbano, aceite de

alcanfor, aceite de semilla de zanahoria, aceite de salvia romana, aceite de clavo, aceite de corteza de canela, aceite de coriandro, aceite de ciprés, aceite de sándalo, aceite de cedro, aceite de *Citronella*, aceite de hoja de canela, jazmín absoluto, aceite de baya de enebro, extracto de ginebra, aceite de menta verde, aceite de salvia, aceite de cedro, aceite de geranio, aceite de tomillo, aceite del árbol del té, aceite de nuez moscada, aceite de Niaouli, aceite neroli, aceite de pino, aceite de albahaca, aceite de hierbabuena, aceite de patchouli, aceite de palmarosa, aceite de hinojo, aceite Petitgrain, aceite de pimienta negra, aceite de incienso, aceite Vetivert, aceite de hierbabuena, aceite de bergamota, aceite de benzoína, aceite de *Aniba rosaeodora*, aceite de mejorana, aceite de mirra, aceite de melissa, aceite de eucalipto, aceite de *Ravensara*, aceite de lavandín, aceite de lavanda, aceite de lindano, aceite de rosa, aceite de palo de rosa, aceite de romero y aceite de llantén,

terpenos, tales como pineno, terpineno, terpinoleno, mirceno y longifoleno,

perfumes y agua.

Las formulaciones y formas de las preparaciones y cosméticos para la piel externos no se encuentran particularmente limitados con la condición de que se utilicen directamente en la piel. Resulta más preferido que las preparaciones y cosméticos para la piel externos se apliquen en la piel en proximidad al sitio en donde se desee el metabolismo de la grasa subcutánea. En sentido amplio, entre las preparaciones y cosméticos para la piel externos se incluyen cualesquiera formulaciones que se utilicen directamente sobre la piel, tales como leches corporales, cremas para la piel, bases de maquillaje, cremas para masaje, cremas limpiadoras, espumas de afeitado, espumas limpiadoras, tonificadores de la piel, lociones, paquetes, barras de labios, coloretes, sombras de ojos, cremas de manos, jabones, champús para cuerpo, jabones de manos, champús, acondicionadores, tónicos capilares, acondicionadores para tratamientos, cremas para el pelo, sprays para el pelo, tonificadores para el crecimiento del pelo, remedios para la calvicie, pigmentos para el pelo, tintes para el pelo, "spritz" de fijado del pelo, depilatorios, agentes anticasca, pastas dentífricas, adhesivos para dentaduras, lavados bucales, agentes onduladores permanentes del pelo, agentes de rizado del pelo, agentes fijadores, pomadas, parches adhesivos para la piel, agentes de vendaje, agentes de baño, antitranspirantes y agentes de protección solar. Las preparaciones y cosméticos para la piel externos pueden utilizarse con independencia del sexo y edad del usuario, y pueden utilizarse para la piel animal además de la piel humana.

Las preparaciones y cosméticos para la piel externos según la presente invención pueden encontrarse en cualesquiera formas, incluyendo sólidos, líquidos, semisólidos, gases, polvos, gránulos, tabletas, geles y espumas.

Aunque no resulta obligatorio, preferentemente se seleccionan formulaciones y formas que incluyen medios acuosos debido a que la presente invención resulta particularmente eficaz para mejorar la baja estabilidad de los derivados de carnitina y sales de los mismos convencionales en preparaciones acuosas. En este caso, el agua convenientemente puede constituir 0,01% a 99,99% en masa de las preparaciones o cosméticos para la piel externos.

Los cosméticos según la presente invención pueden contener además ingredientes cosméticos existentes diferentes de los componentes anteriormente indicados, consiguiendo sin embargo los efectos de la invención. Entre los ejemplos de estos ingredientes se incluyen los listados en *The Japanese Standards of Cosmetic Ingredients*, 2a edición (editado por la Society of Japanese Pharmacopeia y publicado por Yakuji Nippo, Ltd., 1984), *The Japanese Cosmetic Ingredients Codex* (editado por Ministry of Health and Welfare, Pharmaceutical Examination Division y publicado por Yakuji Nippo, Ltd., 1993), el suplemento del *The Japanese Cosmetic Ingredients Codex* (editado por Ministry of Health and Welfare, Pharmaceutical Examination Division y publicado por Yakuji Nippo, Ltd., 1993), *The Comprehensive Licensing Standards of Cosmetics by Category* (editado por Ministry of Health and Welfare, Pharmaceutical Examination Division y publicado por Yakuji Nippo, Ltd., 1997), *Dictionary of Cosmetic Ingredients* (Nikko Chemicals, Co., Ltd., 1991) y *300 Latest Cosmetic Functional Materials* (CMS Publishing Co., Ltd., 2002).

Las preparaciones y cosméticos para la piel externos de la presente invención pueden producirse mediante métodos comunes según las formulaciones, por ejemplo mediante disolución, mezcla o dispersión de los ingredientes anteriormente indicados en cantidades predeterminadas.

La presente invención se describe con mayor detalle mediante los ejemplos a continuación. En los ejemplos, los % son en masa, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplos

[Ejemplo sintético 1]

Síntesis de hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina

En un baño de hielo se disolvieron 45,6 g (0,283 moles) de L-carnitina en 150 ml de ácido trifluoroacético. A la solución resultante se le añadieron gota a gota durante un periodo de 10 minutos 116,6 g (0,425 moles) de cloruro de ácido 2-hexildecanoico, seguido de calentamiento y agitación a 80°C durante 4 horas. Se eliminó el solvente

mediante destilación bajo presión reducida. La sustancia aceitosa marrón oscuro resultante que pesaba 264,6 g se lavó con 200 ml de n-hexano tres veces y se recogieron 200 ml de una sustancia aceitosa negra. Se sometieron a extracción con 20 ml de etanol, 30 ml de n-butanol y 60 ml de agua 3,0 g de la sustancia aceitosa. La fase orgánica obtenida se lavó con 60 ml de agua y con una mezcla de 20 ml de etanol y 60 ml de agua. La fase orgánica se lavó con 60 ml de agua, se recogió y se secó. La eliminación mediante destilación del solvente resultó en 2,0 g de hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina.

La estructura del compuesto obtenido se identificó mediante RMN, cromatografía líquida-espectroscopía de masas (CL-EM) y análisis elemental tal como se indica en el Ejemplo sintético 1.

<RMN>

RMN-¹H (CDCl₃): 0,90 ppm (6H, t, 7,0 Hz), 1,29-1,62 ppm (24H, m), 2,41 ppm (1H, m), 2,76 ppm (2H, d, 6,0 Hz), 3,21 ppm (9H, s), 3,75 ppm (1H, d, 14,6 Hz), 3,92 ppm (1H, dd, 8,2, 14,6 Hz), 5,60-5,64 (1H, m).

Aparato de RMN: Burker Advanced 500

Concentración de la muestra: 40 mg de muestra/422 mg de cloroformo pesado

Temperatura: ambiente

<Cromatografía líquida-espectroscopía de masa (CL/EM)>

EM (IEP) m/z: 400,5 [M⁺] (CL/EM)

Cromatografía líquida (CL): Agilent 1100 series

Columna: Shodex de sílice C8-5B

Temperatura de la columna: 40°C

Solución de elución: solución acuosa 20 mM de acetato amónico/acetoneitrilo (30/70)

Caudal: 1,0 ml/min

Concentración de la muestra y cantidad inyectada: 10 µl x 5 mg/ml de solución de elución

Detección: matriz de fotiodos UV 200-700 nm

Espectrómetro de masas (EM): Thermoquest LCQ Advantage

Método de ionización: IEP (ionización por electropulverización)

Intervalo de barrido: m/z 50-1000 (cargas positivas y negativas alternadas)

EM/EM energía de colisión: 40%

<Análisis elemental>

Análisis elemental: C: 62,8%, H: 10,6%, N: 3,5%, O: 14,9%, Cl: 8,2%.

C, H, N y O: analizador elemental orgánico CHNS-932 y opción de análisis de oxígeno VTF-900 (fabricado por LECO)

Referencias: difeniltiurea sim. (para el análisis de C, H y N) y p-nitroanilina (para el análisis del O)

Cl: cromatografía iónica (se mezcló exactamente 1 mg de la muestra con una solución de elución (Na₂CO₃ 1,8 mM + NaHCO₃ 1,7 mM) hasta un volumen constante de 100 ml y se analizó con un cromatógrafo de aniones (DIONEX DX-500) para determinar el Cl en la muestra).

Columna: Shodex SI-90 4E

Caudal: 1,0 ml/min

Cantidad inyectada: 25 µl

Detector: detector de conductividad eléctrica

Supresor: ASRS-I

[Ejemplo sintético 2]

Síntesis de hidrocloreuro de 2-metilpalmitato de L-carnitina

En un baño de hielo se disolvieron 45,6 g (0,283 moles) de L-carnitina en 150 ml de ácido trifluoroacético. A la solución resultante se le añadieron gota a gota durante un periodo de 10 minutos 122,4 g (0,425 moles) de cloruro de ácido 2-metilpalmítico, seguido de calentamiento y agitación a 80°C durante 4 horas. Se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida. La sustancia aceitosa marrón oscuro resultante que pesaba 278,0 g se lavó con 200 ml de n-hexano tres veces y se recogieron 200 ml de una sustancia aceitosa negra. Se sometieron a extracción con 20 ml de etanol, 30 ml de n-butanol y 60 ml de agua 3,0 g de la sustancia aceitosa. La fase orgánica obtenida se lavó con 60 ml de agua y con una mezcla de 20 ml de etanol y 60 ml de agua. La fase orgánica se lavó con 60 ml de agua, se recogió y se secó. La eliminación mediante destilación del solvente resultó en 2,2 g de hidrocloreuro de 2-metilpalmitato de L-carnitina.

La estructura del compuesto obtenido se identificó mediante RMN, cromatografía líquida-espectroscopía de masas (CL-EM) y análisis elemental tal como se indica en el Ejemplo sintético 1.

5 <RMN>

RMN-¹H (CDCl₃): 2,50 ppm (1H, m), 2,75 ppm (1H, dd, 6,2, 1,5 Hz), 2,80 ppm (1H, m), 3,73 ppm (1H, d, 14,4 Hz), 3,91 ppm (1H, dd, 14,4, 8,5 Hz), 5,61-5,65 ppm (1H, m)

10 <Cromatografía líquida-espectroscopía de masas (CL/EM)>

EM (IEP) m/z: 414,5 [M⁺]

<Análisis elemental>

15

C: 64,3%, H: 10,3%, N: 3,2%, O: 14,2%, Cl: 8,0%

[Ejemplo sintético 3]

20 Síntesis de hidrocloreuro de 2-butiloctanoato de L-carnitina

En un baño de hielo se disolvieron 45,6 g (0,283 moles) de L-carnitina en 150 ml de ácido trifluoroacético. A la solución resultante se le añadieron gota a gota durante un periodo de 10 minutos 92,7 g (0,425 moles) de cloruro de ácido 2-butiloctanoico, seguido de calentamiento y agitación a 80°C durante 4 horas. Se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida. La sustancia aceitosa marrón oscuro resultante que pesaba 250,0 g se lavó con 200 ml de n-hexano tres veces y se recogieron 200 ml de una sustancia aceitosa negra. Se sometieron a extracción con 20 ml de etanol, 30 ml de n-butanol y 60 ml de agua 3,0 g de la sustancia aceitosa. La fase orgánica obtenida se lavó con 60 ml de agua y con una mezcla de 20 ml de etanol y 60 ml de agua. La fase orgánica se lavó con 60 ml de agua, se recogió y se secó. La eliminación mediante destilación del solvente resultó en 1,6 g de hidrocloreuro de 2-butiloctanoato de L-carnitina.

30

La estructura del compuesto obtenido se identificó mediante RMN, cromatografía líquida-espectroscopía de masas (CL-EM) y análisis elemental tal como se indica en el Ejemplo sintético 1.

35 <RMN>

RMN-¹H (CDCl₃): 2,76 ppm (1H, d, 6,0 Hz), 2,80 ppm (1H, m), 3,76 ppm (1H, d, 14,4 Hz), 3,94 ppm (1H, dd, 14,4, 8,2 Hz), 5,60-5,64 ppm (1H, m)

40 <Cromatografía líquida-espectroscopía de masas (CL/EM)>

EM (IEP) m/z: 344,5 [M⁺]

<Análisis elemental>

45

C: 60,1%, H: 9,5%, N: 3,5%, O: 16,7%, Cl: 10,2%

[Ejemplo 1]

50 Propiedades de absorción percutánea

Se sometieron a ensayo las cinco sustancias siguientes:

- 1) hidrocloreuro de L-carnitina (Sigma-Aldrich)
- 2) hidrocloreuro de palmitato de L-carnitina (Sigma-Aldrich)
- 3) hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina (Ejemplo sintético 1)
- 4) hidrocloreuro de 2-metilpalmitato de L-carnitina (Ejemplo sintético 2)
- 5) hidrocloreuro de 2-butiloctanoato de L-carnitina (Ejemplo sintético 3)

60 Las sustancias de ensayo (1) y (2) eran referencias estándares.

Cada una de las sustancias de ensayo se disolvió en PBS de Dulbecco (-) que contenía 5% en masa de 1,2-hexanodiol, seguido de la adición de NaOH 1N para ajustar el pH a 7. En consecuencia, se prepararon soluciones de 0,3% en masa de las sustancias de ensayo. Se separaron dos cámaras por un modelo tridimensional de tejido de piel humana (TESTSKIN TM LSD-d, disponible de Toyobo Co., Ltd.). Se introdujeron 3 ml de cada solución de sustancia de ensayo en una cámara en el lado de la epidermis y 3 ml de PBS de Dulbecco (-) en una cámara en el

65

lado de la dermis. Se agitaron utilizando agitadores magnéticos a 35°C durante 24 horas.

Tras un periodo de 24 horas, se recogió 1 ml de la solución tampón en la cámara del lado dermis y 0,5 ml de la solución recogida se analizó para determinar el nivel de carnitina libre. La parte restante de la solución recogida se ajustó a pH 11 con NaOH 1N, se encapsuló en un vial enroscable de 1,5 ml y se dejó en reposo a 80°C durante 6 horas, seguido de enfriamiento. Se ajustó el pH de la solución a 7 con HCl 1N, observando que la totalidad de los derivados acilcarnitina se habían descompuesto en carnitina libre. Cada una de estas soluciones se combinó con 0,02 ml de ácido clorhídrico 1N, 0,1 ml de solución al 1,6% en masa de 1-aminoantraceno en acetona y 0,1 ml de solución acuosa al 16% en masa de EDC (hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), seguido de agitación suficiente. Se dejaron las soluciones en reposo a temperatura ambiente durante 20 minutos y se lavaron con 3 ml de éter dietílico. Se filtraron las fases acuosas y se analizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RPHPLC) (columna: Phenomenex Synergi-RP, solución de elución: acetonitrilo al 45%, caudal: 1,0 ml/min) para determinar las intensidades de los picos asignados a carnitina modificada con 1-aminoantraceno (longitud de onda de excitación: 248 nm, longitud de onda fluorescente: 418 nm). Las concentraciones de los derivados de carnitina y de carnitina libre originados a partir de las sustancias de ensayo en la solución en la cámara en el lado dermis se calcularon y se determinaron a partir de las intensidades de pico anteriormente indicadas. La muestra tratada con álcali y con calor indicó que la concentración conjunta de carnitina libre y derivados de carnitina. La muestra no tratada indicaba la concentración de carnitina libre.

Se proporcionan los resultados en la figura 1.

La figura 1 muestra que 2-hexildecanoato de L-carnitina, 2-metilpalmitato de L-carnitina y 2-butiloctanoato de L-carnitina penetraron en la piel y alcanzaron concentraciones comparables o superiores de L-carnitina que las obtenidas con palmitato de L-carnitina.

[Ejemplo 2]

Estabilidad

Se sometieron a ensayo las cinco sustancias siguientes:

- 1) Hidrocloruro de acetil-L-carnitina (Sigma-Aldrich),
- 2) hidrocloruro de palmitato de L-carnitina (Sigma-Aldrich),
- 3) hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina (Ejemplo sintético 1),
- 4) hidrocloruro de 2-metilpalmitato de L-carnitina (Ejemplo sintético 2),
- 5) hidrocloruro de 2-butiloctanoato de L-carnitina (Ejemplo sintético 3).

Las sustancias de ensayo (1) y (2) eran las referencias estándares.

Se disolvió cada una de las sustancias de ensayo en PBS de Dulbecco (-) que contenía 5% en masa de 1,2-hexanodiol, seguido de la adición de NaOH 1N para ajustar el pH a 7. A continuación se prepararon soluciones al 0,3% en masa de las sustancias de ensayo. Las soluciones se encapsularon herméticamente en viales de vidrio y se sometieron a condiciones de temperatura controlada de 80°C en un baño de agua.

Tras el periodo predeterminado, se recogieron las soluciones y se analizaron mediante RPHPLC (columna: Shodex C8-5B, solución de elución: acetonitrilo al 70%, caudal: 1,0 ml/min). Los derivados de carnitina restantes originados a partir de las sustancias de ensayo se determinaron a partir de la intensidad de absorción de UV a 210 nm. La figura 2 muestra los cambios con el tiempo de la proporción residual de derivados de carnitina originados a partir de las sustancias de ensayo.

La figura 2 muestra que los derivados de carnitina que presentaban un grupo acilo α -ramificado: 2-hexildecanoato de L-carnitina, 2-metilpalmitato de L-carnitina y 2-butiloctanoato de L-carnitina indicaban una proporción residual más alta y eran excepcionalmente más estables en soluciones acuosas que las acilcarnitinas con un grupo acilo de cadena lineal.

[Ejemplo 3]

Estimulación de la degradación de grasas

Se sembraron preadipocitos humanos (disponibles de Toyobo Co., Ltd.) en una microplaca de 96 pocillos y se incubaron a 37°C y 5% de CO₂ utilizando medio de crecimiento de preadipocitos humanos TAGM (disponible de Toyobo Co., Ltd.), renovando el medio cada dos días. El medio de crecimiento se cambió a medio de diferenciación de adipocitos humanos TADM (disponible de Toyobo Co., Ltd.) y se llevó a cabo la incubación durante 5 días. A continuación, se cambió el medio a un medio de evaluación, tal como se muestra en la Tabla 1, posteriormente, sin o con 50 μ M de cualquiera de las sustancias de ensayo indicadas posteriormente. La incubación se llevó a cabo durante 5 días.

Se sometieron a ensayo las cinco sustancias siguientes:

- 5 1) hidrocloreuro de L-carnitina (Sigma-Aldrich),
- 2) hidrocloreuro de palmitato de L-carnitina (Sigma-Aldrich),
- 3) hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina (Ejemplo sintético 1),
- 4) hidrocloreuro de 2-metilpalmitato de L-carnitina (Ejemplo sintético 2),
- 5) hidrocloreuro de 2-butiloctanoato de L-carnitina (Ejemplo sintético 3).

10 Las sustancias de ensayo (1) y (2) eran referencias estándares.

Tabla 1

(Medio de evaluación)	
Componentes	Concentración (g/l)
Dihidrato de cloruro de calcio	0,265
Nonahidrato de nitrato de hierro	0,0001
Sulfato de magnesio	0,09767
Cloruro potásico	0,4
Carbonato sódico	3,7
Cloruro sódico	6,4
Dihidrogenofosfato sódico	0,109
Hidrocloreuro de L-arginina	0,084
Hidrocloreuro de L-cistina	0,0626
L-glutamina	0,584
Glicina	0,030
Hidrato de hidrocloreuro de L-histidina	0,042
L-iso-leucina	0,105
L-leucina	0,105
Hidrocloreuro de L-lisina	0,146
L-metionina	0,030
L-fenilalanina	0,066
L-serina	0,042
L-treonina	0,095
L-triptófano	0,016
Dihidrato de L-tirosina disodio	0,10379
L-valina	0,094
Hidrocloreuro de colina	0,004
Ácido fólico	0,004
Mio-inositol	0,0072
Niacinamida	0,004
D-pantotenato de calcio	0,004
Hidrocloreuro de piridoxina	0,004
Riboflavina	0,0004
Hidrocloreuro de tiamina	0,004
Rojo fenol sódico	0,0159
Piruvato sódico	0,11
pH	7,3

15 Los adipocitos se lavaron con PBS de Dulbecco (-) tres veces y se fijaron con formalina. Los adipocitos se tiñeron con una solución de Rojo Aceite/agua-isopropanol (1/1) y se extrajeron con isopropanol. Los triglicéridos acumulados en los adipocitos se determinaron mediante un método colorimétrico. La Tabla 2 muestra la acumulación de triglicéridos obtenida con las sustancias de ensayo en comparación con los adipocitos no tratados (100).

20

Tabla 2

Sustancias de ensayo	Acumulación de triglicéridos
No añadidas	100
Hidrocloreuro de L-carnitina	98
Hidrocloreuro de palmitato de L-carnitina	87
Hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	89
Hidrocloreuro de 2-metilpalmitato de L-carnitina	89
Hidrocloreuro de 2-butiloctanoato de L-carnitina	90

La Tabla 2 muestra que, al igual que las acilcarnitinas, 2-hexildecanoato de L-carnitina, 2-metilpalmitato de L-carnitina y 2-butiloctanoato de L-carnitina presentaron efectos positivos de estimulación del metabolismo de las grasas.

[Ejemplo 4]

Se preparó un cosmético que contenía hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina según la Tabla 3. El cosmético se almacenó a 40°C durante 3 meses y demostró ser estable sin separación ni precipitación.

Tabla 3

Componentes	%
Cloruro sódico	0,2
EDTA tetrasódico	0,2
1,2-hexanodiol	4,0
Glicirrizinato dipotásico	0,1
Solución acuosa al 1% de hialuronato sódico	4,0
Hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	0,3
Agua purificada	Hasta el total

Nota: los valores se proporcionan en % en masa respecto al 100% en total.

[Ejemplo 5]

Preparación de tonificadores de la piel

Se prepararon tonificadores de la piel según los Ejemplos de formulación 1 a 4, posteriormente, en los que el total de los componentes A y B era de 100%.

[Ejemplo de formulación 1]

A.	Glicirrizinato dipotásico	0,2%
	Hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	1,0%
	Ácido cítrico	0,1%
	Citrato sódico	0,3%
	Agua purificada	Hasta el total
B.	Tetraoleato de polioxietilén-sorbitol	0,9%
	Monooleato de sorbitán	0,1%
	Aceite de oliva	0,1%
	Dipropilenglicol	5,0%
	Metilparabén	0,1%
	Etanol	10,0%

(Ejemplo de formulación 2)

A.	Citrato sódico	0,1%
	Glicerina	8,0%
	Pirrolidoncarboxilato sódico	1,0%
	Trehalosa	0,03%
	1,3-butilenglicol	5,0%
	Agua purificada	Hasta el total
B.	Deciltetradecil-éter de polioxipropileno-polioxietileno	0,6%
	Metilparabén	0,1%
	Etanol	10,0%
	Hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	0,3%

(Ejemplo de formulación 3)

A.	Alcohol polivinílico	0,1%
----	----------------------	------

	Polímero de carboxivinilo	0,2%
	Glicerina	3,0%
	Edetato trisódico	0,1%
	Hidróxido sódico	0,05%
	2-amino-2-metil-1-propanol	0,06%
	Cafeína	0,1%
	Agua purificada	Hasta el total
B.		
	Etanol	20,0%
	Oleil-éter de polioxietileno	0,3%
	Metilparabén	0,1%
	Mentol	0,1%
	Hidrocloruro de 2-metilpalmitato de L-carnitina	0,1%

5 En los ejemplos de formulación 1, 2 y 3, se mezclaron los ingredientes de A y B separadamente y se calentaron a 50°C, proporcionando soluciones. A continuación, mientras se agitaba A, se añadieron pequeñas porciones de B a A y se disolvieron en el mismo. La solución resultante se enfrió bajo agitación. Al alcanzar 30°C, se detuvo la agitación y se dejó la solución en reposo, proporcionando un tonificador de la piel.

(Ejemplo de formulación 4)

A.		
	1,3-Butilenglicol	5,02%
	Glutamato de di(colesteril/behenil/octildodecil)lauroilo	5%
	Trehalosa	0,03%
	Trioctanoína	0,03%
	Isoestearato de aceite de ricino hidrogenado PEG-58	1,5%
	Aceite de ricino hidrogenado PEG-60	0,5%
	Metilparabén	0,2%
	Propilparabén	0,01%
	Tocoferol	0,05%
	Hidrocloruro de 2-butiloctanoato de L-carnitina	0,3%
B.		
	Malato sódico	0,1%
	Ácido málico	Cantidad moderada
	Agua purificada	Hasta el total

10 Se mezclaron los ingredientes de A y B separadamente y se calentaron a 60°C, proporcionando soluciones. A continuación, mientras se agitaba A, se mezcló B con A y la mezcla se enfrió, formando un tonificador uniforme de la piel.

[Ejemplo 6]

15 Preparación de leches corporales

20 Se prepararon leches para la piel según los Ejemplos de formulación 5 a 7. En los Ejemplos de formulación 5 y 6, el total de los componentes A y B era de 100%. En el Ejemplo de formulación 7, el total de los componentes A a C era de 100%.

(Ejemplo de formulación 5)

A.		
	Escualano	10,0%
	Isoesterato de polioxietilén-glicerilo	3,5%
	Triisostearato de polioxietilén-aceite de ricino hidrogenado	6,5%
	Isoestearato de piroglutamato de polioxietilén-aceite de ricino hidrogenado	12,0%
	Metilparabén	0,1%
B.		
	Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	0,5%
	Agua purificada	Hasta el total

25 Se mezclaron los ingredientes de A y B separadamente, y se calentaron A y B a 70°C y a 50°C, respectivamente, proporcionando soluciones. A continuación, mientras se agitaba A, se añadieron porciones pequeñas de B a A, formando una emulsión. Se enfrió la emulsión bajo agitación, obteniendo producto emulsificado, y el producto emulsificado se diluyó diez veces con agua purificada, proporcionando una leche corporal.

(Ejemplo de formulación 6)

A.	Parafina líquida	10,6%
	Miristato de isopropilo	0,6%
	Alcohol oleílico	1,2%
	Estearil-éter de polioxietileno	3,4%
	Distearato de PEG	1,9%
	Tetradecil-éter de polioxipropileno polioxietileno	0,4%
	Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	0,3%
B.	Estearoilglutamato sódico	0,1%
	Propilenglicol	1,4%
	Metilparabén	0,1%
	PEG-400	0,2%
	Agua purificada	Hasta el total

5 Se mezclaron separadamente los ingredientes de A y B y se calentaron A y B a 70°C y a 75°C, respectivamente, proporcionando soluciones. A continuación, mientras se agitaba B, se añadieron porciones pequeñas de A a B, formando una emulsión. Se enfrió la emulsión bajo agitación, proporcionando una leche corporal.

(Ejemplo de formulación 7)

A.	Monoestearato de polioxietilén-sorbitán	1,0%
	Tetraoleato de polioxietilén-sorbitán	0,5%
	Monoestearato de sorbitán	1,0%
	Ácido esteárico	0,5%
	Alcohol behenílico	0,5%
	Cera de abeja	0,5%
	Escualano	10,0%
	Tri-2-etilhexanoato de glicerilo	10,0%
	Decaoleato de decaglicerilo	3,0%
	1,3-butilenglicol	7,0%
	Metilparabén	0,1%
	Hidrocloruro de 2-metilpalmitato de L-carnitina	0,3%
B.	Goma xantano	0,04%
	Polímero carboxivinilo	0,08%
	Agua purificada	Hasta el total
C.	Trietanolamina	0,05%
	Agua purificada	4,95%

10 Se mezclaron separadamente los ingredientes de A, B y C, y se calentaron A y B a 80°C, proporcionando soluciones, mientras que C se homogeneizó a temperatura ambiente. A continuación, mientras se agitaba A, se añadió B a A, formando una emulsión, a la que se añadió C. El enfriamiento bajo agitación formó un líquido lechoso a prácticamente 40°C. La composición de líquido lechoso se enfrió hasta la temperatura ambiente, proporcionando una leche corporal.

15

[Ejemplo 7]

Preparación de geles

20 Se prepararon geles según los Ejemplos de formulación 8 a 13. En el Ejemplo de formulación 8, el total de los componentes A y B era de 100%. En el Ejemplo de formulación 9, el total de los componentes A a E era de 100%. En los Ejemplos de formulación 10 a 13, el total de los componentes A a C era de 100%.

25 **(Ejemplo de formulación 8)**

A.	Agar	2,0%
	Goma xantano	0,2%
	Cafeína	0,1%
	Agua purificada	50,0%
B.		

Glicerina	7,0%
PEG-1500	8,0%
Metilparabén	0,1%
Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	0,8%
Agua purificada	Hasta el total

5 Se mezclaron separadamente los ingredientes de A y B, y se calentaron A y B a 90°C y a 50°C, respectivamente, proporcionando dispersiones. A continuación, se enfrió A hasta 50°C. Mientras se agitaba A, se añadió B a A y la mezcla se gelificó mediante enfriamiento hasta una temperatura no superior a 30°C bajo agitación. Tras solidificarse suficientemente el gel, se trituró formando un microgel mediante la utilización de un dispositivo de dispersión, seguido de la desaireación, produciendo un gel uniforme (semitransparente).

(Ejemplo de formulación 9)

A.	Polímero carboxivinilo	0,35%
	Agua purificada	50,0%
B.	Hidróxido sódico	0,1%
	Agua purificada	10,0%
C.	Solución acuosa al 1% de hialuronato sódico	6,0%
	Agua purificada	Hasta el total
D.	Tetradecil-éter de polioxipropileno-polioxietileno	0,3%
	Etanol	5,0%
	Metilparabén	0,1%
	Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	0,3%
E.	Perfluoropoliéter	0,2%

10 Se mezclaron separadamente los ingredientes de A, B, C y D. Se dejó que A y B formasen soluciones a temperatura ambiente, y se calentaron C y D a 50°C y a 40°C, respectivamente, proporcionando soluciones. A continuación, mientras se agitaba A, se añadió B a A y se gelificó la mezcla. A continuación, se añadieron C, D y E al gel y se mezclaron mediante agitación, seguido de desaireación, produciendo un gel uniforme (semitransparente).

15 **(Ejemplo de formulación 10)**

A.	Polímero carboxivinilo	0,5%
	Agua purificada	40,0%
B.	Hidróxido potásico	0,1%
	Agua purificada	10,0%
C.	Dipropilenglicol	10,0%
	Metilparabén	0,1%
	Glicirrizinato dipotásico	0,05%
	Colágeno hidrolizado	0,05%
	Hidrocloruro de 2-metilpalmitato de L-carnitina	0,5%
	Agua purificada	Hasta el total

20 Los ingredientes de A, B y C se mezclaron separadamente. Se dejó que A y B formasen soluciones a temperatura ambiente y se calentó C a 50°C, proporcionando una solución. A continuación, mientras se agitaba A, se añadió B a A y se gelificó la mezcla. Seguidamente, se añadió C al gel y se mezcló mediante agitación, seguido de desaireación, produciendo un gel uniforme (semitransparente).

25 **(Ejemplo de formulación 11)**

A.	Glicerina	10,0%
	1,3-Butilenglicol	6,0%
	Dimeticona	2,0%
	Aceite de ricino hidrogenado PEG-60	0,6%
	Laureth-2	0,1%
	Laureth-21	0,1%

	Metilparabén	0,26%
	Propilparabén	0,1%
	Etilparabén	0,1%
	Fenoxietanol	0,1%
	Acetato de tocoferol	0,1%
	Succinamida de quitosano	0,01%
	Extracto de levadura	0,1%
	Etanol	0,01%
	Perfume	0,01%
	Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	0,3%
B.	Polímero carboxivinilo	0,5%
	Urea	0,02%
	Hidrocloruro de glucosamina	0,01%
	Edetato disódico	0,01%
	Agua purificada	50,0%
C.	Arginina	0,63%
	Agua purificada	Hasta el resto

- 5 Se mezclaron separadamente los ingredientes de A, B y C. Se calentó A a 60°C, proporcionando una solución, y se dejó que B y C formasen soluciones a temperatura ambiente. A continuación, mientras se agitaba A, se añadió B a A y se gelificó la mezcla. Seguidamente, se añadió C al gel y se mezcló bajo agitación, seguido de enfriamiento hasta la temperatura ambiente, produciendo un gel uniforme (semitransparente).

(Ejemplo de formulación 12)

A.	Glicerina	50,0%
	Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	0,5%
	Tourmalina	5,0%
	Aceite de oliva	1,0%
	PEG-12	28,0%
	PEG-75	7,5%
	Laurato de poliglicerilo	1,0%
	Etanol	0,49%
	Copolímero de ácido acrílico/alquil (C ₁₀₋₃₀)-acrilato	0,11%
	Metilparabén	0,11%
	Propilparabén	0,02%
	Extracto de ginkgo	0,02%
	Extracto de té	0,02%
	Extracto de castaño de Indias	0,02%
	Extracto de algas pardas	0,02%
B.	Polímero carboxivinilo	0,07%
	Agua purificada	3,0%
C.	Hidróxido sódico	0,01%
	Agua purificada	Hasta el resto

- 10 Se mezclaron separadamente los ingredientes de A, B y C. Se calentó A a 60°C, proporcionando una solución, y se dejó que B y C formasen soluciones a temperatura ambiente. A continuación, mientras se agitaba A, se añadió B a A y se gelificó la mezcla. Seguidamente, se añadió C al gel y se mezcló bajo agitación, seguido de enfriamiento hasta la temperatura ambiente, produciendo un gel uniforme (semitransparente).

15 (Ejemplo de formulación 13)

A.	Decametilciclopentasiloxano	20,0%
	Ascorbato potásico	3,0%
	Hidrocloruro de 2-butiloctanoato de L-carnitina	0,3%
B.	Escualano	50,0%
	Isoparafina líquida ligera	Hasta el total
	Palmitato de dextrina	8,0%
C.		

Parametoxicinamato de octilo	1,0%
Fenoxietanol	0,5%
A-tocoferol	0,1%

5 Se pesaron separadamente los ingredientes de A, B y C. Los ingredientes de A se amasaron a temperatura ambiente con un molino de bolas. Se calentaron los ingredientes de B, proporcionando una solución uniforme. Se dejó que los ingredientes de C formasen una solución a temperatura ambiente. A continuación, mientras se agitaba B, se añadió C a B. Se homogeneizó la mezcla y se enfrió hasta la temperatura ambiente bajo agitación. Seguidamente, se añadió A y la mezcla se agitó suficientemente para producir un gel uniforme (semitransparente).

[Ejemplo 8]

10 Preparación de sueros

Se prepararon sueros según los Ejemplos de formulación 14 a 16. En el Ejemplo de formulación 14, el total de los componentes A a D era de 100%. En el Ejemplo de formulación 15, el total de los componentes A y B era de 100%. En el Ejemplo de formulación 16, el total de los componentes A a C era de 100%.

15

(Ejemplo de formulación 14)

A.	Goma xantano	0,4%
	Hidroxietilcelulosa	0,1%
	Polímero carboxivinilo	0,1%
	1,3-Butilenglicol	5,0%
	Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	0,3%
	Agua purificada	50,0%
B.	Hidróxido potásico (solución acuosa al 1%)	2,5%
	Agua purificada	10,0%
C.	Cafeína	1,0%
	Agua purificada	Hasta el total
D.	Metilparabén	0,1%
	Etanol	3,0%

20 Se mezclaron separadamente los ingredientes de A, B, C y D. Se dejó que A, B y D formasen soluciones a temperatura ambiente y se calentó C a 50°C, proporcionando una solución. A continuación, mientras se agitaba A, se añadió B a A, formando un líquido viscoso. Seguidamente, se añadieron C y D a lo anterior y se mezclaron mediante agitación, produciendo un líquido uniforme (suero).

25

(Ejemplo de formulación 15)

A.	1,3-Butilenglicol	10,0%
	Glicerina	5,0%
	Hialuronato sódico	0,2%
	Goma xantano	0,2%
	Glicirrizinato dipotásico	0,02%
	Hidrocloruro de 2-metilpalmitato de L-carnitina	0,3%
	Agua purificada	Hasta el total
B.	Etanol	3,0%
	Lecitina hidrogenada	0,5%
	Trioctanoína	0,3%
	Difenildimeticona	0,2%
	Metilparabén	0,22%
	Fenoxietanol	0,08%
	Aceite de ricino hidrogenado PEG-50	0,1%
	Aceite de ricino hidrogenado PEG-60	0,1%
	α-tocoferol	0,01%
	Miristato de poliglicerilo-10	0,05%

Se mezclaron separadamente los ingredientes de A y B y se calentaron A y B a 50°C, proporcionando soluciones. A continuación, mientras se agitaba A, se mezcló B con A bajo agitación y la mezcla se enfrió bajo agitación,

produciendo un líquido uniforme (suero).

(Ejemplo de formulación 16)

A.	Goma xantano	0,4%
	Hidroxietilcelulosa	0,4%
	1,3-Butilenglicol	3,0%
	Glicerina	3,0%
	Metilparabén	0,1%
	Agua purificada	Hasta el total
B.	Hidrocloruro de 2-butiloctanoato de L-carnitina	0,3%
	1,2-hexanodiol	4,0%
	Agua purificada	50,0%
C.	Sal de magnesio de ácido ascórbico-2-fosfato	1,5%
	Sal de sodio de ácido ascórbico-2-fosfato	1,5%
	Citrato sódico	0,5%
	Edetato tetrasódico	0,1%
	Agua purificada	9,4%

5 Se mezclaron separadamente los ingredientes de A, B y C. Se dejó que A y C formasen soluciones a temperatura ambiente y se calentó B a 50°C, proporcionando una solución. A continuación, mientras se agitaba A, se añadió B a A, formando un líquido viscoso. Seguidamente, se mezcló C bajo agitación, produciendo un líquido uniforme (suero).

10 **[Ejemplo 9]**

Preparación de cremas

15 Se prepararon cremas según los Ejemplos de formulación 17 a 19, en los que el total de los componentes A y B era de 100%.

(Ejemplo de formulación 17)

A.	Alcohol de aceite de colza hidrogenado	4,2%
	Isononanoato de isononilo	6,0%
	Escualano	9,6%
	Miristato de octildodecilo	4,8%
	Monoestearato de poliglicerilo	2,0%
	Estearato de glicerilo	1,0%
	Propilparabén	0,05%
	Goma xantano	0,1%
	α-tocoferol	0,5%
B.	1,3-Butilenglicol	4,8%
	Glicerina	4,8%
	Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	0,8%
	Sal de sodio de 6-palmitato de ácido ascórbico-2-ácido fosfórico	1,0%
	Metilparabén	0,1%
	Agua purificada	Hasta el total

20 Se mezclaron separadamente los ingredientes de A y B y se calentaron A y B a 85°C, proporcionando soluciones. A continuación, mientras se agitaba A, se añadió B a A, proporcionando una emulsión. Se enfrió la emulsión bajo agitación. Al alcanzar la temperatura 40°C, se detuvo la agitación y se desaireó la emulsión, produciendo una crema.

25 **(Ejemplo de formulación 18)**

Se preparó una crema según el Ejemplo de formulación 17, excepto en que se sustituyó hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina por hidrocloruro de 2-metilpalmitato de L-carnitina.

30 **(Ejemplo de formulación 19)**

Se preparó una crema según el Ejemplo de formulación 17, excepto en que se sustituyó hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina por hidrocloruro de 2-butiloctanoato de L-carnitina.

[Ejemplo 10]

Preparación de paquetes cosméticos de tipo lámina

5 Se prepararon paquetes cosméticos de tipo lámina según los Ejemplos de formulación 20 a 23, en los que el total de los componentes A y B era de 100%.

(Ejemplo de formulación 20)

10

A.	Glicerina	30,0%
	Hidróxido de alúmina-magnesio	1,0%
B.	Diisopropanolamina	1,0%
	Poliacrilato sódico	2,0%
	Copolímero de ácido acrílico/acrilato sódico (proporción molar 50/50)	2,0%
	Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	0,3%
	Sal de magnesio de ácido ascórbico-2-fosfato	3,0%
	Agua purificada	Hasta el total

(Ejemplo de formulación 21)

A.	1,3-Butilenglicol	30,0%
	Coprecipitado de gel de hidróxido de aluminio/hidrogenocarbonato sódico	0,05%
B.	Copolímero de acrilato sódico/ácido acrílico (proporción molar 70/30)	1,0%
	Ácido poliacrílico	1,0%
	Copolímero de N-vinilacetamida/acrilato sódico (proporción en peso 9/1)	3,0%
	Lactato de aluminio	0,05%
	Solución acuosa al 10% de amonio	0,01%
	Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	2,0%
	Sal de magnesio de ácido ascórbico-2-fosfato	0,01%
	Agua purificada	Hasta el total

15 En los Ejemplos de formulación, anteriormente, se mezclaron separadamente los ingredientes de A y B. Se dejó que A formase una dispersión a temperatura ambiente y se calentó B a 50%, proporcionando una solución. A continuación, se enfrió B hasta la temperatura ambiente bajo agitación y se añadió gradualmente A a B mientras se amasaba. El sol resultante se aplicó sobre un soporte de polipropileno con un recubridor de cuchilla con espacios de 0,5 mm. A continuación, se unió un tejido no tejido al sol y éste se introdujo en una bolsa laminada de aluminio que seguidamente se selló térmicamente. Tras tres días de envejecimiento, se obtuvo un paquete cosmético de tipo lámina.

20

(Ejemplo de formulación 22)

25 Se preparó un paquete cosmético de tipo lámina según el Ejemplo de formulación 20, excepto en que se sustituyó hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina por hidrocloreuro de 2-metilpalmitato de L-carnitina.

(Ejemplo de formulación 23)

30 Se preparó un paquete cosmético de tipo lámina según el Ejemplo de formulación 20, excepto en que se sustituyó hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina por hidrocloreuro de 2-butiloctanoato de L-carnitina.

[Ejemplo 11]

Preparación de paquetes

35 Se prepararon paquetes (paquetes despegables) según los Ejemplos de formulación 24 a 26, en los que el total de los componentes A y B era de 100%.

(Ejemplo de formulación 24)

A.	Alcohol polivinílico	13,0%
	Carragenano	0,5%

B.	Agua purificada	Hasta el total
	1,3-Butilenglicol	3,0%
	Metilparabén	0,1%
	Etanol	8,0%
	Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	1,0%

5 Se mezclaron separadamente los ingredientes de A y B. Se provocó el hinchado de A mediante calentamiento a 50°C y se dejó que B formase una solución a temperatura ambiente. A continuación, mientras se agitaba A, se añadió gradualmente B a A y se mezclaron entre sí. La mezcla se enfrió bajo agitación. Tras alcanzar la temperatura aproximadamente 30°C, se detuvo la agitación y se dejó la mezcla en reposo, produciendo un paquete despegable.

(Ejemplo de formulación 25)

10 Se preparó un paquete despegable según el Ejemplo de formulación 24, excepto en que se sustituyó hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina por hidrocloruro de 2-metilpalmitato de L-carnitina.

(Ejemplo de formulación 26)

15 Se preparó un paquete despegable según el Ejemplo de formulación 24, excepto en que se sustituyó hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina por hidrocloruro de 2-butiloctanoato de L-carnitina.

[Ejemplo 12]

20 Preparación de agentes de baño

Se prepararon agentes de baño según los Ejemplos de formulación 27 y 28, en los que el total de los ingredientes era de 100%.

(Ejemplo de formulación 27)

25	Tetraoleato de polioxietilén-sorbitol	14,0%
	Oleil-éter de polioxietileno	3,0%
	Sesquioleato de sorbitán	3,0%
	Escualano	10,0%
	Aceite de jojoba	20,0%
	Aceite de aguacate	5,0%
	Propilparabén	0,1%
	Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	1,0%
	Parafina líquida	Hasta el total

(Ejemplo de formulación 28)

	Hidrogenocarbonato sódico	35,5%
	Ácido cítrico	37,1%
	Polietilenglicol	2,1%
	Óxido de magnesio	1,1%
	α-tocoferol	1,2%
	Sal sódica de ácido ascórbico-2-fosfato	1,5%
	Ácido ascórbico-2-glucósido	1,5%
	Hidrocloruro de 2-metilpalmitato de L-carnitina	0,5%

30 En los Ejemplos de formulación, anteriormente, se agitaron los ingredientes a temperatura ambiente hasta la uniformidad, produciendo agentes de baño.

[Ejemplo 13]

35 Preparación de agentes limpiadores faciales

Se prepararon agentes limpiadores faciales según los Ejemplos de formulación 29 a 31. En los Ejemplos de formulación 29 y 30, el total de los componentes A a C era de 100%. En el Ejemplo de formulación 31, el total de los componentes A y B era de 100%.

40

(Ejemplo de formulación 29)

A.	Ácido mirístico	15,0%
	Ácido palmítico	5,0%
	Ácido esteárico	3,0%
	Cera de abeja	3,0%
	PEG-6000	2,0%
	Diestearato de etilenglicol	2,0%
	Dietanolamida de ácido graso de coco	3,0%
	Glicerina concentrada	15,0%
B.	Hidróxido potásico	5,5%
	Agua purificada	14,5%
C.	N-lauroilsarcosina sódica	10,0%
	Agua purificada	Hasta el total

5 Se mezclaron separadamente los ingredientes de A, B y C. Se calentaron A y B a 80°C, proporcionando soluciones y se dejó que C formase una solución a temperatura ambiente. A continuación, mientras se agitaba A, se añadió gradualmente B a A y después se añadió C. La mezcla se enfrió bajo agitación. Al alcanzar la temperatura aproximadamente 30°C, se detuvo la agitación y se dejó la solución en reposo. De esta manera, se obtuvo un agente limpiador facial.

10 **(Ejemplo de formulación 30)**

Se preparó un agente limpiador facial según el Ejemplo de formulación 29, excepto en que hidrocloreuro de 2-hexildecanoato de L-carnitina se sustituyó por hidrocloreuro de 2-metilpalmitato de L-carnitina.

15 **(Ejemplo de formulación 31)**

A.	Ácido láurico	2,0%
	Ácido mirístico	17,0%
	Ácido palmítico	4,0%
	Ácido esteárico	4,0%
	Sal de potasio de ácido graso de coco	8,0%
	Dietanolamida de ácido graso de coco	3,0%
	N-cocoilmetiltaurina sódica	10,0%
	Glicerina concentrada	10,0%
	1,3-Butilenglicol	10,0%
	Hidrocloreuro de 2-butiloctanoato de L-carnitina	1,0%
B.	Hidróxido potásico	5,5%
	Edetato tetrasódico	0,2%
	Agua purificada	Hasta el total

20 Se mezclaron separadamente los ingredientes de A y B. Se calentó A a 80°C, proporcionando una solución y se dejó que B formase una solución a temperatura ambiente. A continuación, mientras se agitaba A, se añadió gradualmente B a A. La mezcla se enfrió bajo agitación. Tras alcanzar la temperatura aproximadamente 30°C, se detuvo la agitación y se dejó la solución en reposo. De esta manera se obtuvo un agente limpiador facial.

[Ejemplo 14]

25 Preparación de champús

Se prepararon champús según los Ejemplos de formulación 32 a 34, en los que el total de los componentes era de 100%.

30 **(Ejemplo de formulación 32)**

Sulfato de lauril-éter de POE (2) sódico	30,0%
Sulfato de lauril-éter de POE (2) amónico	20,0%
Laurildimetilaminoacetato de betaína	6,0%
Cloruro de O-[2-hidroxi-3-(trimetilamonio)propil]hidroxietilcelulosa	0,25%

Dietanolamida de ácido graso de coco	4,0%
Diestearato de etilenglicol	2,0%
1,3-Butilenglicol	3,0%
Edetato disódico	0,2%
Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	1,0%
Agua purificada	Hasta el total

Se mezclaron los ingredientes y se calentaron a 80°C, seguido de agitación, proporcionando una emulsión. La emulsión se enfrió bajo agitación. Al alcanzar la temperatura aproximadamente 30°C, se detuvo la agitación y se dejó la emulsión en reposo. De esta manera se obtuvo un champú.

5

(Ejemplo de formulación 33)

Se preparó un champú según el Ejemplo de formulación 32, excepto en que se sustituyó hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina por hidrocloruro de 2-metilpalmitato de L-carnitina.

10

(Ejemplo de formulación 34)

Se preparó un champú según el Ejemplo de formulación 32, excepto en que se sustituyó hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina por hidrocloruro de 2-butiloctanoato de L-carnitina.

15

[Ejemplo 15]

Preparación de tonificadores capilares

20

Se prepararon tonificadores capilares según los Ejemplos de formulación 35 a 37, en los que el total de los ingredientes era de 100%.

(Ejemplo de formulación 35)

Ácido salicílico	0,3%
Mentol	0,2%
Etanol	60,0%
Glicerina	5,0%
Hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina	1,0%
Agua purificada	Hasta el total

25

Se mezclaron los ingredientes y se dejó que diesen lugar a una solución a temperatura ambiente. En consecuencia, se obtuvo un tonificador capilar.

(Ejemplo de formulación 36)

30

Se preparó un tonificador capilar según el Ejemplo de formulación 35, excepto en que se sustituyó hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina por hidrocloruro de 2-metilpalmitato de L-carnitina.

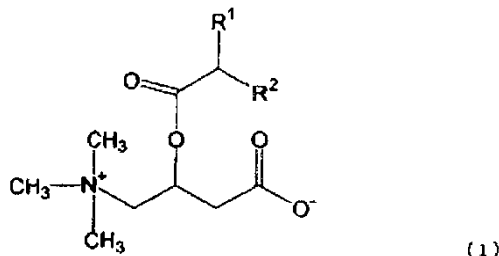
(Ejemplo de formulación 37)

35

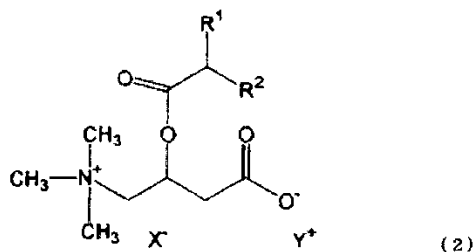
Se preparó un tonificador capilar según el Ejemplo de formulación 35, excepto en que se sustituyó hidrocloruro de 2-hexildecanoato de L-carnitina por hidrocloruro de 2-butiloctanoato de L-carnitina.

REIVINDICACIONES

1. Preparación externa para la piel que comprende un derivado de carnitina representado por la fórmula (1) y/o una sal de derivado de carnitina representada por la fórmula (2):



10 en la que una combinación de R¹ y R² se selecciona de entre metilo/isopropilo, metilo/n-hexilo, metilo/n-octilo, metilo/n-decilo, metilo/n-tetradecilo, metilo/n-hexadecilo, etilo/isopropilo, etilo/n-butilo, etilo/n-pentilo, etilo/n-hexilo, etilo/n-octilo, etilo/n-decilo, etilo/n-tetradecilo, etilo/n-hexadecilo, n-propilo/n-butilo, n-propilo/n-pentilo, n-propilo/n-hexilo, n-butilo/n-hexilo, n-butilo/n-octilo y n-hexilo/n-octilo;



15 en la que R¹ y R² son tal como se define en la fórmula (1), X⁻ es un anión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte catiónica del derivado de carnitina, e Y⁺ es un catión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte aniónica del derivado de carnitina.

20 2. Preparación externa para la piel según la reivindicación 1, en la que X⁻ en la fórmula (2) es un anión seleccionado de entre el grupo que consiste en ion hidróxido, ion nitrato, ion sulfato, ion carbonato, ion hidrogenocarbonato, ion haluro, ion formato, ion acetato, ion citrato, ion tartrato, ion oxalato, ion fumarato, anión de ácido graso saturado o insaturado con 3 a 20 átomos de carbono que puede presentar una ramificación, anión carnitina, anión de derivado de carnitina, anión ascorbato, anión ascorbilfosfato y anión de derivado de ascorbilfosfato.

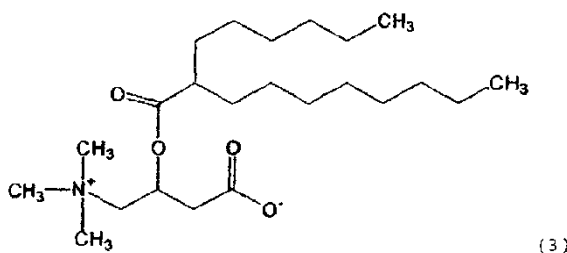
25 3. Preparación externa para la piel según la reivindicación 1 o 2, en la que Y⁺ en la fórmula (2) es un catión seleccionado de entre el grupo que consiste en ion hidrógeno, ion sodio, ion potasio, ion calcio, ion magnesio, ion cinc, ion amonio, catión carnitina y catión de derivado de carnitina.

30 4. Preparación externa para la piel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el derivado de carnitina representado por la fórmula (1) y/o la sal de derivado de carnitina representada por la fórmula (2) representa 0,01 a 20% en masa de la preparación externa para la piel.

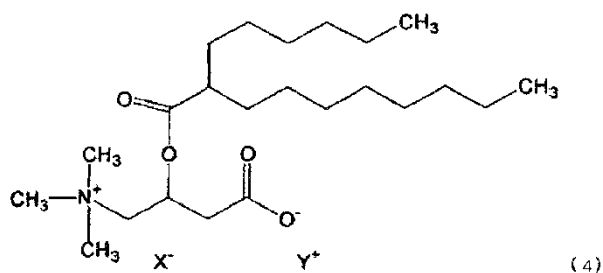
35 5. Cosmético que comprende 0,01 a 20% en masa del derivado de carnitina y/o de la sal de derivado de carnitina descritos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Preparación según la reivindicación 5 para la utilización en el tratamiento de la obesidad asociada a un exceso de lípidos y un metabolismo reducido de los lípidos, la prevención de la celulitis, la dermatitis seborreica y el acné.

40 7. Derivado de carnitina representado por la fórmula (3)



o una sal de derivado de carnitina representada por la fórmula (4):

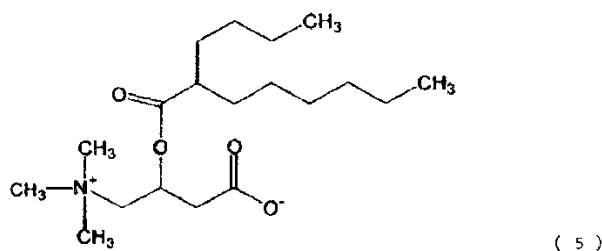


5 en la que X^- es un anión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte catiónica del derivado de carnitina, e Y^+ es un catión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte aniónica del derivado de carnitina.

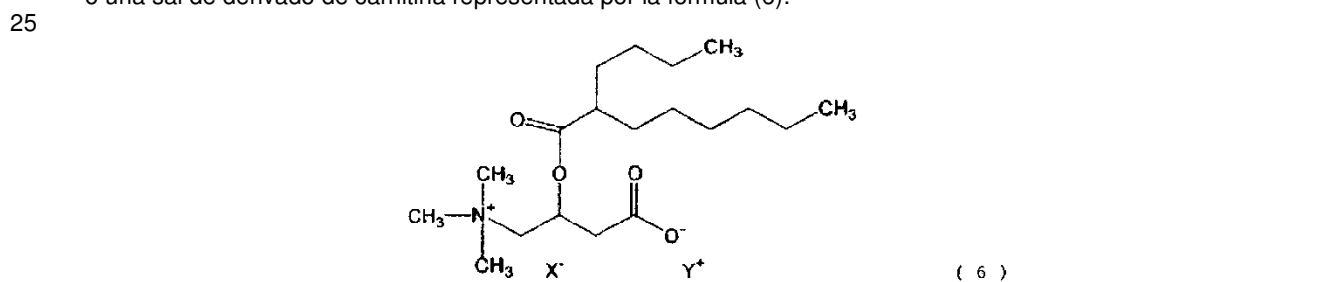
10 8. Sal de derivado de carnitina según la reivindicación 7, en la que X^- en la fórmula (4) es un anión seleccionado de entre el grupo que consiste en ión hidróxido, ion nitrato, ion sulfato, ion carbonato, ion hidrogenocarbonato, ion haluro, ion formato, ion acetato, ion citrato, ion tartrato, ion oxalato, ion fumarato, anión de ácido graso saturado o insaturado con 3 a 20 átomos de carbono que puede presentar una ramificación, anión carnitina, anión de derivado de carnitina, anión ascorbato, anión ascorbilfosfato y anión de derivado de ascorbilfosfato.

15 9. Sal de derivado de carnitina según la reivindicación 7 o 8, en la que Y^+ en la fórmula (4) es un catión seleccionado de entre el grupo que consiste en ion hidrógeno, ion sodio, ion potasio, ion calcio, ion magnesio, ion cinc, ion amonio, catión carnitina y catión de derivado de carnitina.

20 10. Derivado de carnitina representado por la fórmula (5):



o una sal de derivado de carnitina representada por la fórmula (6):



30 en la que X^- es un anión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte catiónica del derivado de carnitina, e Y^+ es un catión inorgánico u orgánico que mantiene la neutralidad eléctrica con una parte aniónica del derivado de carnitina.

35 11. Sal de derivado de carnitina según la reivindicación 10, en la que X^- en la fórmula (6) es un anión seleccionado de entre el grupo que consiste en ión hidróxido, ion nitrato, ion sulfato, ion carbonato, ion hidrogenocarbonato, ion haluro, ion formato, ion acetato, ion citrato, ion tartrato, ion oxalato, ion fumarato, anión de ácido graso saturado o insaturado con 3 a 20 átomos de carbono que puede presentar una ramificación, anión carnitina, anión de derivado de carnitina, anión ascorbato, anión ascorbilfosfato y anión de derivado de ascorbilfosfato.

40 12. Sal de derivado de carnitina según la reivindicación 10 o 11, en la que Y^+ en la fórmula (6) es un catión seleccionado de entre el grupo que consiste en ion hidrógeno, ion sodio, ion potasio, ion calcio, ion magnesio, ion cinc, ion amonio, catión carnitina y catión de derivado de carnitina.

Fig.1

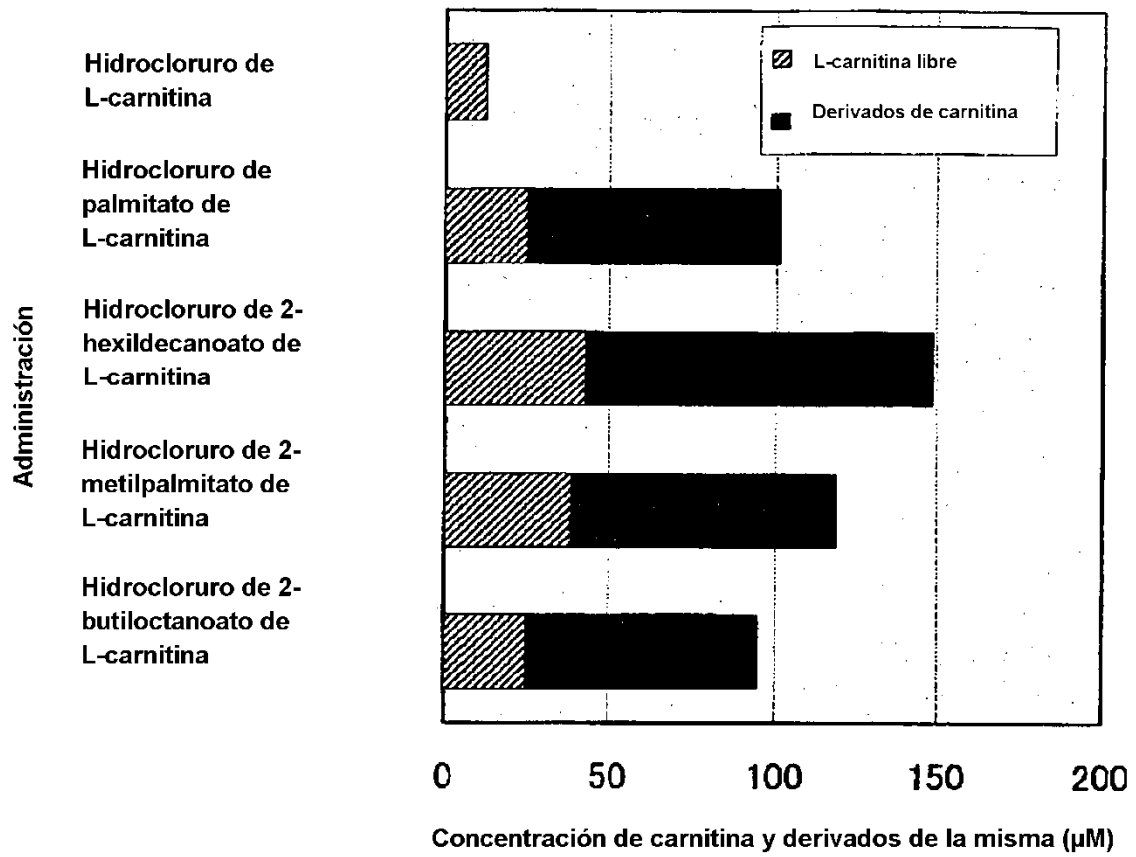


Fig.2

