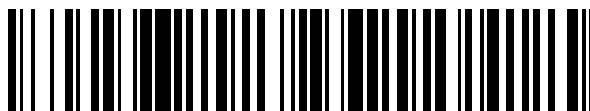


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 516**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/35** (2006.01) **A61Q 17/04** (2006.01)  
**A23L 1/30** (2006.01)  
**A61K 8/49** (2006.01)  
**A61Q 5/00** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61Q 19/02** (2006.01)  
**A61Q 19/08** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/352** (2006.01)  
**A61Q 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2004 E 04015739 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 1508327**

54 Título: **Utilización de 5,7-dihidroxi-2-metil-cromen-4-ona para el cuidado de la piel**

30 Prioridad:

**18.08.2003 DE 10337863**

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

**10.07.2014**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**CAROLA, CHRISTOPHE, DR. ;  
HUBER, SYLVIA ;  
ROSSKOPF, RALF y  
BUCHHOLZ, HERWIG, DR.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 475 516 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**

Utilización de 5,7-dihidroxi-2-metil-cromen-4-ona para el cuidado de la piel

5 La presente invención hace referencia a la utilización no terapéutica de derivados de cromen-4-ona para el cuidado, la conservación o el mejoramiento del estado general de la piel o del cabello, y para la profilaxis contra procesos de envejecimiento, inducidos por el tiempo y/o por la luz, de la piel humana o del cabello humano, y para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de la piel. La presente invención hace referencia además a preparaciones con un contenido activo de derivados de cromen-4-ona. En particular, la invención hace referencia a preparaciones cosméticas para la profilaxis contra procesos de envejecimiento en la piel.

10 La piel humana se encuentra sujeta a ciertos procesos de envejecimiento que parcialmente se atribuyen a procesos intrínsecos (envejecimiento debido al paso del tiempo) y parcialmente a factores exógenos (ambientales, por ejemplo fotoenvejecimiento). Adicionalmente pueden presentarse modificaciones transitorias o también permanentes de la piel, como acné, piel grasa o seca, queratosis, rosácea, reacciones vinculadas a la sensibilidad a la luz, inflamatorias, eritematosas, alérgicas o reactivas autoinmunes, como dermatosis y fotodermatosis.

15 Entre los factores exógenos figuran en particular la luz solar o fuentes artificiales de radiación con espectros comparables, así como compuestos que pueden producirse a través de la radiación, como fotoproductos reactivos indefinidos que además pueden ser radicales o iónicos. Entre estos factores figuran además el humo producido por los cigarrillos y los compuestos reactivos allí contenidos, como ozono, radicales libres, por ejemplo el radical hidroxilo, oxígeno singlete y otros compuestos de oxígeno o de nitrógeno que afectan la fisiología o la morfología naturales de la piel.

20 A través de la influencia de estos factores, entre otras cosas, pueden producirse daños directos en el ADN de las células de la piel, así como en las moléculas de colágeno, de elastina o de glicosaminoglicano de la matriz extracelular, las cuales son las responsables de la firmeza de la piel. Pueden influenciarse asimismo las cadenas de transducción de señales, en cuyo extremo tiene lugar la activación de las enzimas degradadoras de la matriz. Como representantes importantes de estas enzimas pueden mencionarse las metaloproteinasas de la matriz (MMPs, por ejemplo colagenasas, gelatinasas, estromelisininas), cuya actividad es regulada adicionalmente a través del TIMPs (tejido inhibidor de metaloproteinasas de la matriz).

25 Las consecuencias de los procesos de envejecimiento antes mencionados son el adelgazamiento de la piel, uniones más débiles de epidermis y dermis, reducción del número de células, así como de los vasos sanguíneos correspondientes. De este modo se produce la formación de líneas finas y arrugas, la piel se torna curtida y pueden presentarse alteraciones en la pigmentación.

30 Los mismos factores actúan también sobre el cabello, donde igualmente pueden producirse daños. El cabello se vuelve quebradizo, poco elástico y opaco. La estructura superficial del cabello se encuentra dañada.

35 Los productos cosméticos o dermatológicos para el cuidado de la piel o del cabello con propiedades que contrarrestan los procesos descritos o similares, o que disminuyen o anulan sus consecuencias perjudiciales, se caracterizan frecuentemente por las siguientes propiedades específicas - actuando como supresores de radicales, antioxidantes, antiinflamatorios o conservadores de humedad. Éstos impiden o reducen, entre otras cosas, la actividad de las enzimas degradadoras de la matriz o regulan la nueva síntesis de colágeno, elastina o proteoglicanos.

40 La utilización de antioxidantes o supresores de radicales en preparaciones cosméticas se conoce desde hace mucho tiempo. De este modo, es habitual el empleo de la vitamina E antioxidante en fórmulas para la protección solar. Sin embargo, también aquí el efecto logrado no corresponde aún al efecto deseado.

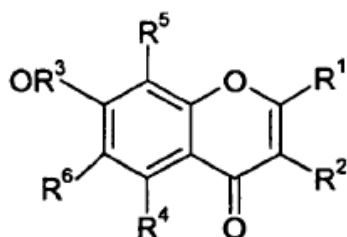
45 La vitamina A y los derivados de la vitamina A, como el ácido retinoico, retinol y retinol-éster, actúan sobre la diferenciación de células epiteliales, utilizándose por tanto para la profilaxis y el tratamiento de numerosos fenómenos perjudiciales para el estado de la piel; por ejemplo se ha descrito la utilización contra el acné, psoriasis, manchas de la edad, decoloraciones de la piel y arrugas. (véanse por ejemplo las solicitudes WO 93/19743, WO 02/02074).

50 No obstante, en documentos publicados se ha descrito un efecto irritante de la piel del retinol y derivados (por ejemplo, en la solicitud WO 94/07462). Debido a estos efectos secundarios la utilización de retinol se encuentra restringida a áreas muy limitadas, donde debe evitarse una dosis excesiva. Por lo tanto, existe una demanda de componentes activos que presenten un espectro de acción similar al del retinol, pero que no presenten los efectos secundarios descritos o que al menos los presenten en menor grado.

Debido a la demanda cada vez mayor de componentes activos para el tratamiento preventivo de la piel humana y del cabello humano contra procesos de envejecimiento e influencias ambientales nocivas, fue objeto de la presente invención proporcionar nuevos componentes activos que mostraran los efectos ya mencionados en la introducción, que fueran los suficiente estables en cuanto a la oxidación y fotoestables, así como que pudieran formularse sin dificultades. Asimismo, las preparaciones producidas de este modo deben presentar dentro de lo posible un potencial reducido de irritación para la piel, deben influenciar positivamente lo más posible la retención de agua en la piel, conservar o aumentar la elasticidad de la piel, favoreciendo así un alisamiento de la piel. Además, de manera preferente, durante la aplicación sobre la piel deben generar una sensación agradable.

De manera sorprendente se ha comprobado ahora que determinados derivados de cromen-2-ona (derivados de cromona) son adecuados como componentes activos con el perfil descrito.

Es posible la utilización de al menos un compuesto de la fórmula I



I

o de una preparación que contiene al menos un compuesto de la fórmula I,

donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de

- H, -C(=O)-R<sup>7</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>,

- grupos alquilo C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificados,

- grupos alqueno C<sub>3</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificados, grupos hidroxialquilo C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificados, donde el grupo hidroxilo puede estar ligado a un átomo de carbono primario o secundario y además la cadena de alquilo puede también estar interrumpida por oxígeno, y/o

- grupos cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub> y/o grupos cicloalqueno C<sub>3</sub> a C<sub>12</sub>, donde los anillos pueden ser puenteados respectivamente también a través de grupos -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> con n=1 a 3,

R<sup>3</sup> representa H o grupos alquilo C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificados,

R<sup>4</sup> representa H u OR<sup>8</sup>,

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de

- -H, -OH,

- grupos alquilo C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificados,

- grupos alqueno C<sub>3</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificados,

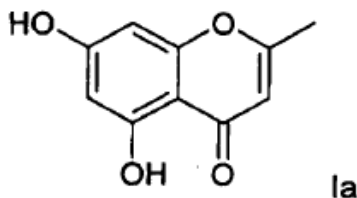
- grupos hidroxialquilo C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificados, donde el grupo hidroxilo puede estar ligado a un átomo de carbono primario o secundario y además la cadena de alquilo puede también estar interrumpida por oxígeno, y

R<sup>7</sup> representa H, grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificados, un enlace polihidroxi, preferentemente con un radical de ácido ascórbico o radicales glicosídicos y

R<sup>8</sup> representa H o grupos alquilo C<sub>1</sub>- a C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificados, donde al menos 2 de los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>-R<sup>6</sup> son distintos de H o al menos un sustituyente de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representa -C(=O)-R<sup>7</sup> o -C(=O)-OR<sup>7</sup>,

para el cuidado, la conservación o el mejoramiento del estado general de la piel o del cabello.

Un primer objeto de la presente invención consiste en la utilización no terapéutica del compuesto de la fórmula la



5 o de una preparación que contiene el compuesto de la fórmula la para la profilaxis contra las irregularidades de la piel o para reducir las mismas.

En principio, dentro del sentido de la presente invención, la denominación de compuesto según la fórmula la comprende también las sales de los compuestos según la fórmula la. Entre las sales consideradas como preferentes se encuentran en particular las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, así como las sales de amonio, en particular sin embargo las sales de sodio y de potasio.

10 Otro objeto de la presente invención consiste en una preparación que contiene al menos un compuesto según la fórmula la con radicales del modo arriba definido, así como al menos otro ingrediente para el cuidado de la piel y al menos un vehículo adecuado para aplicaciones tópicas.

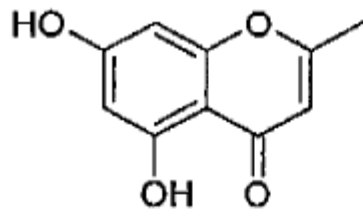
15 De acuerdo con la invención, las aplicaciones de los compuestos según la fórmula la, así como de preparaciones que contengan al menos un compuesto según la fórmula la, consideradas como preferentes son en particular la utilización para la profilaxis contra procesos de envejecimiento, inducidos por el tiempo y/o por la luz, de la piel humana o del cabello humano, en particular para la profilaxis contra la piel seca, la formación de arrugas y/o alteraciones en la pigmentación, y/o para la reducción o evitación de efectos dañinos de rayos ultravioletas sobre la piel, así como para la profilaxis contra las irregularidades en la piel, como arrugas, líneas finas, piel áspera o piel con poros grandes, o para reducir las mismas.

20 De acuerdo con la invención, las aplicaciones no terapéuticas de los compuestos según la fórmula la, así como de preparaciones que contengan al menos un compuesto según la fórmula la, consideradas preferentes son además la utilización para la profilaxis y/o la evitación del envejecimiento prematuro de la piel, en particular para la profilaxis y/o la evitación de la formación de arrugas en la piel, asociada a la edad o a la exposición a la luz, para reducir las pigmentaciones y la queratosis actínica y para la profilaxis y/o el tratamiento de todas las enfermedades que se asocian al envejecimiento normal de la piel o al envejecimiento de la piel condicionado por la edad, así como para la  
 25 profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que se encuentran asociadas a un defecto de queratinización, con relación a la diferenciación y la proliferación celular, en particular para el tratamiento del acné vulgar, del acné comedónico, del acné polimorfo, del acné rosácea, del acné nodular, del acné conglobata, de los acnés asociados a la edad, de los acnés que se producen como un efecto secundario, como el acné solaris, del acné asociado a medicamentos o del acné profesional, para el tratamiento de otros defectos de la queratinización, en particular de las ictiosis, de los estados ictiosiformes, de la enfermedad de Darier, de la queratosis palmoplantar, de las leucoplasias, de los estados leucoplasiformes, de eczemas de la piel y de las mucosas (bucal) (liquen), para el tratamiento de otras enfermedades de la piel que se encuentran asociadas a un defecto de la queratinización y que poseen un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico, y en particular de todas las formas de la psoriasis que afectan la piel,  
 35 las mucosas y las uñas de los dedos de las manos o de los dedos de los pies, y del reumatismo psoriásico y de atopías de la piel o de la atopía respiratoria, o también de la hipertrofia de las encías, así como para la profilaxis y/o el tratamiento de todas las excrecencias benignas o malignas de la dermis o epidermis que eventualmente tienen un origen viral, como las verrugas comunes, verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis oral, papilomatosis florida, y de las excrecencias que pueden producirse a través de radiación UV, en particular del  
 40 epitelioma basocelular y del epitelioma espinocelular.

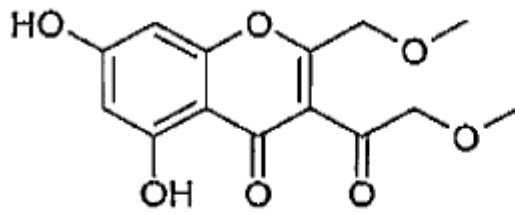
De este modo, la utilización de los compuestos según la fórmula la para producir preparaciones, respectivamente adecuadas con respecto a las utilidades arriba indicadas, es también objeto de la presente invención.

45 Las preparaciones consisten por lo general en preparaciones que pueden aplicarse tópicamente, por ejemplo fórmulas cosméticas o dermatológicas, o en alimentos, así como en suplementos dietéticos. En este caso, las preparaciones contienen un vehículo cosméticamente, dermatológicamente apropiado o adecuado para un uso en alimentos y, según el perfil de propiedades deseado, opcionalmente otros ingredientes adecuados.

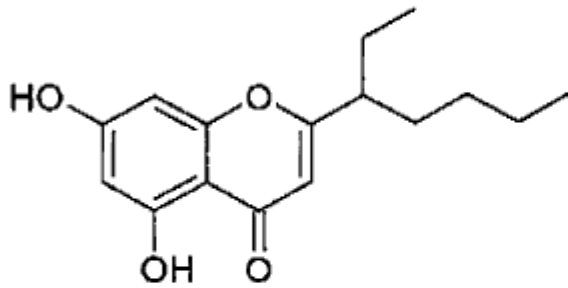
- 5 La utilización acorde a la invención de derivados de cromo-4-ona de la fórmula la en preparaciones brinda entre otras cosas una protección frente a daños que son producidos de forma directa o indirecta a través de la radiación UV o de procesos causados por compuestos reactivos, como por ejemplo el envejecimiento de la piel, la pérdida de humedad de la piel, la pérdida de la elasticidad de la piel, la formación de arrugas o pliegues, alteraciones en la pigmentación o manchas de la edad.
- Asimismo, la presente invención hace referencia a la utilización de las preparaciones antes indicadas para la prevención de modificaciones no deseadas de la piel, como por ejemplo el acné o la piel grasa, queratosis, reacciones vinculadas a la sensibilidad a la luz, inflamatorias, eritematosas, alérgicas o reactivas autoinmunes.
- 10 Los compuestos o preparaciones acordes a la invención se utilizan preferentemente también para calmar la piel sensible e irritada, para la regulación preventiva de la síntesis de colágeno, de ácido hialurónico y de elastina, para la estimulación de la síntesis de ADN, en particular en el caso de estados deficientes o hipoactivos de la piel, para la regulación de la transcripción y traducción de enzimas degradadoras de la matriz, en particular de las MMPs, para incrementar la renovación celular y la regeneración de la piel, para aumentar los mecanismos de protección y reparación propios de la piel para el ADN, lípidos y/o proteínas.
- 15 Los compuestos según la fórmula I se caracterizan porque  $R^3$  representa H y  $R^4$  OH, puesto que el potencial de efectividad de los representantes de esta clase de inventos es particularmente elevado, dentro del sentido antes mencionado. Si de manera adicional al menos uno de los radicales  $R^5$  y  $R^6$  representa OH, estos compuestos preferentes, junto con las propiedades antes mencionadas, poseen adicionalmente un potencial antioxidante. Por lo tanto, los mismos pueden actuar en las preparaciones al mismo tiempo como antioxidantes.
- 20 Otros compuestos según la fórmula I se caracterizan porque  $R^5$  y  $R^6$  representan H. En este caso, puede accederse libremente a los radicales  $R^3$  y  $R^4$ , lo cual, como se supone, es ventajoso para la interacción con las enzimas que participan en los efectos mencionados.
- Otros compuestos según la fórmula I se caracterizan porque uno de los radicales  $R^1$  o  $R^2$  representa H y el otro radical representa  $-C(=O)-R^7$ ,  $-C(=O)-OR^7$  o un grupo alquilo  $C_1-$  a  $C_{20}$  de cadena recta o ramificado.
- 25 De manera adicional, los compuestos presentan ventajas al ser incorporados en las preparaciones:
- los radicales mono- y/u oligo-glicosilo mejoran la solubilidad en agua de los compuestos acordes a la invención a ser utilizados;
  - los grupos alcoxi  $C_1$  a  $C_{20}$  de cadena recta o ramificados, en particular las funciones alcoxi de cadenas largas, como los grupos etil-hexil-oxi, aumentan la solubilidad en aceite de los compuestos;
- 30 es decir que seleccionando adecuadamente los sustituyentes puede controlarse la hidrofilia, así como lipofilia, de los compuestos acordes a la invención.
- Como radicales glicósidos se utilizan en particular radicales de mono- u oligosacáridos. Se consideran preferentes los radicales hexosilo, en particular los radicales ramosilo y los radicales glucosilo. De manera ventajosa, sin embargo, pueden utilizarse también otros radicales hexosilo, por ejemplo alosilo, altrosilo, galactosilo, gulosilo, idosilo, manosilo y talosilo. También puede resultar ventajoso emplear radicales pentosilo. Los radicales glicosilo pueden estar unidos  $\alpha$ - o  $\beta$ - glicosídicamente con el cuerpo base. Un disacárido considerado como preferente es por ejemplo el 6-O-(6-deoxi- $\alpha$ -L-manopiranosilo)- $\beta$ -D-glucopiranosido.
- 35 Asimismo, en formas de ejecución preferentes de la invención, sin embargo, las preparaciones acordes a la invención pueden contener también en la matriz de la preparación compuestos de la fórmula la insolubles o poco solubles. En ese caso, los compuestos se presentan preferentemente dispersos en la preparación cosmética en forma de partículas finas.
- 40 En particular, la utilización de compuestos seleccionados de los compuestos es posible con las fórmulas Ia-In:



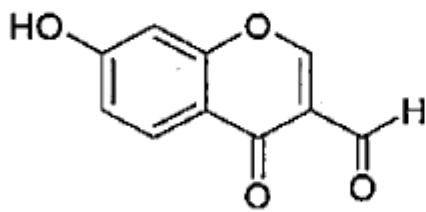
1a



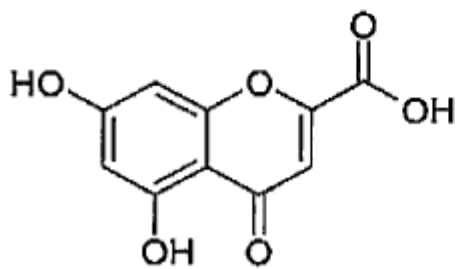
1b



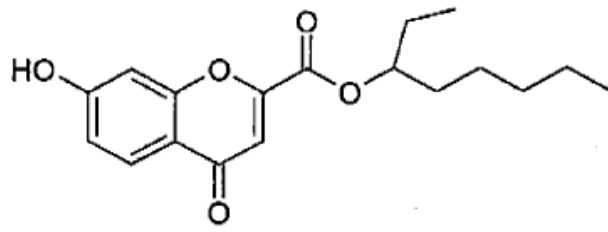
1c



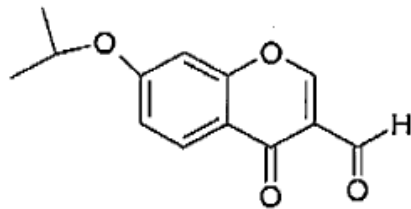
1d



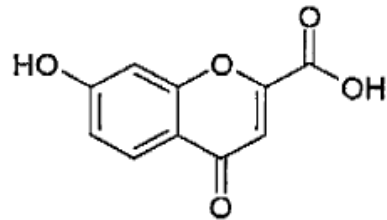
1e



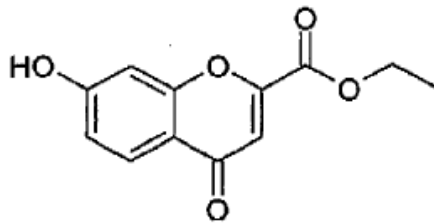
If



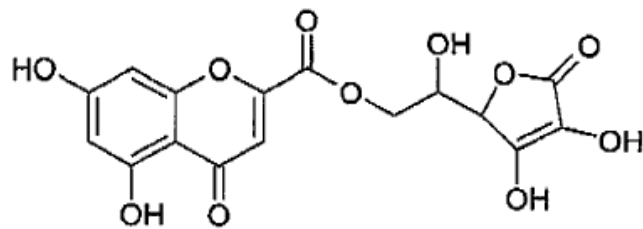
Ig



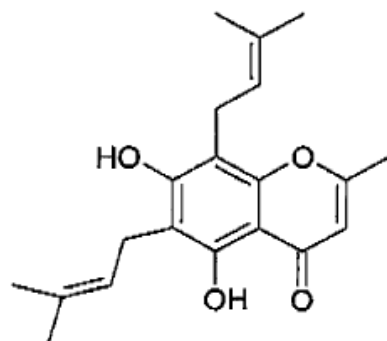
Ih



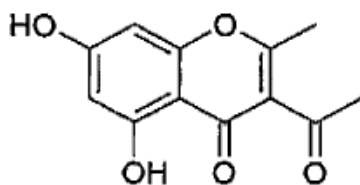
Ii



Ik



Im



In

En las publicaciones se conocen aplicaciones de compuestos estructuralmente emparentados:

La utilización de determinados derivados de cromen-4-ona sustituidos de 2-(alquil)carboxilo o 2-(alquil)fenilo en combinación con cinc bivalente en preparaciones farmacéuticas y cosméticas se conoce por la solicitud EP-A-0 304 802. Las preparaciones son adecuadas para el tratamiento de la piel, en particular para el tratamiento de dermatosis, e inclusive del eczema atópico.

Por la solicitud EP-A-0 424 444 se conoce la utilización de sales de ácido carboxílico de cromona dentro del área de la cosmética para combatir el envejecimiento de la piel. El compuesto muestra un efecto filtrante de los rayos ultravioletas y produjo los siguientes efectos en experimentos con animales: se incrementa la cantidad de lípidos ligados en la piel, se incrementa la cantidad de colágeno soluble en la piel, se incrementa la capacidad de resistencia de la piel con respecto a influencias de las proteasas fibroplásticas colagenasa y elastasa.

Por la solicitud US 6,019,992 se conocen preparaciones cosméticas que contienen 4-cromanona y que son adecuadas para el tratamiento de piel envejecida, seca o con arrugas. En dicho documento se muestra que la 4-cromanona en cultivos de queratinocitos favorece la diferenciación de las células y estimula la producción de lípidos.

Por la solicitud EP-A-1 216 692 se conoce la utilización de derivados 2-metil-2-(β-carboxietil)-cromano en preparaciones cosméticas. Las preparaciones conocidas son adecuadas en particular para la profilaxis contra procesos de envejecimiento de la piel y del cabello, así como para la profilaxis contra la formación de arrugas y alteraciones en los pigmentos.

Por la solicitud de patente japonesa JP 05/301813 se conocen preparaciones para la aplicación tópica que contienen derivados de cromona, como por ejemplo cromona, 7-hidroxicromona, 7-metoxicromona, 5,7-dihidroxi-2-metil-cromona, 3-metil-2-buteniloxi-cromona, 3-acetil-5,7-dihidroxi-2-metil-cromona, 5-hidroxicromona, n-pentil-7-metoxicromona-2-carboxilato, n-undecilo-5-metoxicromona-2-carboxilato, 5-hidroxi-7-metoxi-2-metil-cromona, 7-metoxi-cromona-2-ácido carboxílico, n-pentil-cromona-2-ácido carboxílico, 5-metoxicromona y cromona-2-ácido carboxílico. Los derivados de cromona actúan como inhibidores de tirosinasa tolerados por la piel, los cuales reducen la hiperpigmentación de la piel.

Por la solicitud de patente japonesa JP 09/188608 se conoce la utilización de derivados de cromona sustituidos, como en particular 5,7-dihidroxi cromona, 7-metoxi cromona, 5-hidroxi-7-metoxi-2-metil-cromona y 5-hidroxi-2-metil-cromona, como componente activo contra los cabellos canosos. El efecto se atribuye a la activación de las células que forman los pigmentos de color y al aumento de la melanogénesis.

Por la solicitud JP 10/194919 se conoce un agente contra el envejecimiento de la piel que contiene derivados de cromona, los cuales en la posición 2 se encuentran sustituidos con alquilo C<sub>1-15</sub> y en la posición 7 presentan una sustitución H-, OH- o alcoxi, en combinación con derivados de aminopropanol.

Por la solicitud JP 10/114640 se conocen preparaciones cosméticas que contienen derivados de cromona, como por ejemplo 2-(1-etilpentil)-cromona, 5,7-dihidroxicromona, 7-metoxicromona, 5-hidroxi-7-metoxi-2-metil-cromona y 5-hidroxi-2-metil-cromona y compuestos aromáticos con un punto de fusión de -10°C o por encima de éste. De este modo, el derivado de cromona facilita la incorporación del compuesto aromático en la fórmula cosmética.

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula se utilizan por lo general en cantidades desde 0,01 a 20 % en peso, preferentemente en cantidades desde 0,1 % en peso a 10 % en peso, y de forma especialmente preferente en cantidades desde 1 a 8 % en peso. De este modo, para el experto no se presentan dificultades al tener que seleccionar las cantidades de modo correspondiente en función del efecto buscado con la preparación.

El efecto de protección contra el estrés oxidativo, así como contra la influencia de radicales, puede por tanto mejorarse aún más si las preparaciones contienen uno o varios antioxidantes, donde para el experto no es dificultoso seleccionar antioxidantes que actúen de forma adecuada con rapidez o con un retardo de tiempo.

En una forma de ejecución preferente de la presente invención al menos un ingrediente adicional para el cuidado de la piel consiste en uno o en varios antioxidantes y/o vitaminas.



En base a los motivos antes mencionados se considera en particular como preferente que la preparación no contenga ningún derivado de retinol.

Existen muchas sustancias conocidas por publicaciones y probadas que pueden utilizarse como antioxidantes, por ejemplo aminoácidos (por ejemplo glicina, histidina, tirosina, triptofano) y sus derivados, imidazoles, (por ejemplo ácido urocánico) y sus derivados, péptidos como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (por ejemplo anserina), carotinoide, caroteno (por ejemplo,  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno, licopeno) y sus derivados, ácido clorogénico y sus derivados, ácido lipoico y sus derivados (por ejemplo ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo tiorreoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres de glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoilo, oleilo,  $\gamma$ -linoleilo, colesterilo y glicerilo), así como sus sales, tioldipropionato de dilaurilo, tioldipropionato de distearilo, ácido tioldipropiónico y sus derivados (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales), así como compuestos de sulfoximina (por ejemplo butionina sulfoximina, homocisteína sulfoximina, butionina sulfona, penta-, hexa-, heptationina sulfoximina) en dosis tolerables muy reducidas (por ejemplo pmol hasta  $\mu$ mol/kg), además (metal-) quelantes, (por ejemplo  $\alpha$ -ácidos grasos hidroxilados, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina),  $\alpha$ -ácidos hidroxilados (por ejemplo ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados, vitamina C y derivados (por ejemplo palmitato de ascorbilo, fosfato de magnesio ascorbilo, acetato de ascorbilo), tocoferoles y derivados (por ejemplo acetato de vitamina E), así como benzoato de coniferilo de la resina benzoe, ácido rutínico y sus derivados,  $\alpha$ -glucosilrutina, ácido ferúlico, furfuralideno glucitol, carnosina, butil hidroxitolueno, butil hidroxianisol, ácido nordihidroguaiarético, trihidroxibutirofenona, quercitina, ácido úrico y sus derivados, manosa y sus derivados, cinc y sus derivados (por ejemplo ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), selenio y sus derivados (por ejemplo seleniomietionina), estilbeno y sus derivados (por ejemplo óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno).

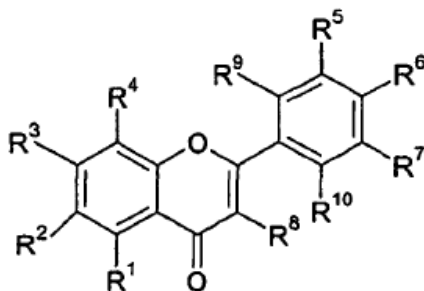
Las mezclas de antioxidantes son igualmente adecuadas para la utilización en las preparaciones cosméticas acordes a la invención. Por ejemplo, mezclas conocidas y comerciales son las que contienen como ingrediente activo lecitina, L-(+)-palmitato de ascorbilo y ácido cítrico (por ejemplo Oxynex® AP), tocoferoles naturales, L-(+)-palmitato de ascorbilo, L-(+)-ácido ascórbico y ácido cítrico (por ejemplo Oxynex® K LIQUID), extractos de tocoferol de fuentes naturales, L-(+)-palmitato de ascorbilo, L-(+)-ácido ascórbico y ácido cítrico (por ejemplo Oxynex® L LIQUID), DL- $\alpha$ -tocoferol, L-(+)-palmitato de ascorbilo, ácido cítrico y lecitina (por ejemplo Oxynex® LM) o butilhidroxitolueno (BHT), L-(+)-palmitato de ascorbilo y ácido cítrico (por ejemplo Oxynex® 2004). Los antioxidantes de este tipo se utilizan con compuestos de la fórmula I en las composiciones de esta clase por lo general en proporciones que se ubican dentro del rango de 1000:1 a 1:1000, preferentemente en cantidades de 100:1 a 1:100.

Como ingrediente adicional, las preparaciones acordes a la invención pueden contener vitaminas. De manera preferente, las vitaminas y los derivados de vitaminas seleccionados del grupo constituido por vitamina B, cloruro dihidrocloruro de tiamina (vitamina B<sub>1</sub>), riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>), amida de niacina, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D, ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), vitamina E, DL- $\alpha$ -tocoferol, tocoferol-E-acetato, tocoferol hidrógeno succinato, vitamina K<sub>1</sub>, esculina (vitamina P-principio activo), tiamina (vitamina B<sub>1</sub>), ácido nicotínico (niacina), piridoxina, piridoxal, piridoxamina, (vitamina B<sub>6</sub>), ácido pantoténico, biotina, ácido fólico y cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>), se encuentran contenidos en las preparaciones cosméticas acordes a la invención, en particular preferentemente la vitamina C y sus derivados, DL- $\alpha$ -tocoferol, tocoferol-E-acetato, ácido nicotínico, ácido pantoténico y biotina. Las vitaminas de este tipo se utilizan con compuestos de la fórmula I por lo general en proporciones que se ubican dentro del rango de 1000:1 a 1:1000, preferentemente en cantidades de 100:1 a 1:100.

Entre los fenoles con acción antioxidante se consideran especialmente interesantes para aplicaciones dentro del área farmacéutica, cosmética o relacionada con los alimentos los polifenoles que se presentan parcialmente como sustancias naturales. Por ejemplo, los flavonoides o bioflavonoides, conocidos principalmente como pigmentos vegetales, presentan con frecuencia un potencial antioxidante. Los efectos del modelo de sustitución de mono- y dihidroxiflavyonas fueron estudiados por K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, I.M.C.M. Rietjens; Current Topics en Biophysics 2000, 24(2), 101-108. En dicha publicación se observó que las dihidroxiflavyonas con un grupo OH, junto con la función cetónica o grupos OH en la posición 3'4'- ó 6,7- ó 7,8, presentan propiedades antioxidantes, mientras que otras mono- y dihidroxiflavyonas parcialmente no presentan propiedades antioxidantes.

Con frecuencia se menciona como antioxidante particularmente activo a la quercetina (cianidanol, cianidenolona 1522, meletina, soforetina, ericina, 3,3',4',5,7-pentahidroxiflavyona) (por ejemplo C.A. Rice-Evans, N.J. Miller, G. Paganga, Trends in Plant Science 1997, 2(4), 152-159). K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, A.E.M.F. Soffers, I.M.C.M. Rietjens; Free Radical Biology&Medicine 2001, 31 (7), 869-881 investigan la dependencia del pH del efecto antioxidante de hidroxiflavyonas. En todo el rango de pH, la quercetina muestra la actividad más elevada de las estructuras analizadas.

Asimismo, son antioxidantes adecuados los compuestos de la fórmula II



II

donde  $R^1$  a  $R^{10}$  pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de

- H

-  $OR^{11}$

- 5 - grupos alquilo  $C_1$ - a  $C_{20}$  de cadena recta o ramificados,  
 - grupos alquenilo  $C_3$ - a  $C_{20}$  de cadena recta o ramificados,  
 - grupos hidroxialquilo  $C_1$ - a  $C_{20}$  de cadena recta o ramificados, donde el grupo hidroxilo puede estar ligado a un átomo de carbono primario o secundario de la cadena y además la cadena de alquilo puede también estar interrumpida por oxígeno, y/o
- 10 - grupos cicloalquilo  $C_3$  a  $C_{10}$  y/o grupos cicloalquenilo  $C_3$  a  $C_{12}$ , donde los anillos pueden ser puenteados respectivamente también a través de grupos  $-(CH_2)_n$  con  $n=1$  a 3,  
 - donde todos los  $OR^{11}$ , de forma independiente unos con respecto a otros, representan  
 - OH  
 - grupos alquilo  $C_1$ - a  $C_{20}$  de cadena recta o ramificados,
- 15 - grupos alquenilo  $C_3$ - a  $C_{20}$  de cadena recta o ramificados,  
 - grupos hidroxilo alcoxilo  $C_1$ - a  $C_{20}$  de cadena recta o ramificados, donde lo(s) grupo(s) hidroxilo pueden estar ligados a un átomo de carbono primario o secundario de la cadena y además la cadena de alquilo puede también estar interrumpida por oxígeno, y/o
- 20 - grupos cicloalquilo  $C_3$  a  $C_{10}$  y/o grupos cicloalquenilo  $C_3$  a  $C_{12}$ , donde los anillos pueden ser puenteados respectivamente también a través de grupos  $-(CH_2)_n$  con  $n=1$  a 3, y/o  
 - radicales mono- y/u oligo-glicosilo,
- con la condición de que al menos 4 radicales de  $R^1$  a  $R^7$  representen OH y de que en la molécula se encuentren presentes al menos 2 pares de grupos -OH contiguos,  
 - o  $R^2$ ,  $R^5$  y  $R^6$  representan OH y los radicales  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^{7-10}$  representan H,
- 25 del modo que se encuentra descrito en la antigua solicitud de patente alemana DE 10244282.7.

Junto con las ventajas antes indicadas, las composiciones acordes a la invención que contienen al menos un antioxidante presentan en particular las ventajas del efecto antioxidante y de la buena compatibilidad con la piel. De manera adicional, los compuestos preferentes aquí descritos son incoloros o sólo presentan un color tenue, de modo que no producen coloraciones en las preparaciones o sólo las producen en un grado ínfimo. Se considera particularmente ventajoso el perfil de acción de los compuestos según la fórmula II, el cual en un ensayo DPPH manifiesta una elevada capacidad para captar radicales ( $EC_{50}$ ), una acción retardada en el tiempo ( $T_{EC50} > 120$  min) y, con ello, una actividad anti-radical (AE) de intermedia a elevada. Asimismo, los compuestos según la fórmula II reúnen en la molécula propiedades antioxidantes con absorción UV dentro del rango UVA y/o B. Por lo tanto, se consideran también como preferentes las preparaciones que contienen al menos un compuesto de la fórmula II,

caracterizado porque al menos dos radicales contiguos de los radicales R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> representan OH y al menos dos radicales contiguos de los radicales R<sup>5</sup> a R<sup>7</sup> representan OH. Las preparaciones especialmente preferentes contienen al menos un compuesto de la fórmula II, caracterizado porque al menos tres radicales contiguos de los radicales R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> representan OH, donde preferentemente los radicales R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> representan OH.

5 Para que los compuestos de la fórmula I puedan desplegar su efecto positivo de manera adecuada, puede ser preferente hacer penetrar los compuestos de la fórmula I en las capas más profundas de la piel. Para ello existen varias posibilidades. Por una parte, los compuestos de la fórmula I pueden presentar una lipofilia suficiente para poder avanzar a través de la capa externa de la piel hacia las capas epidérmicas. Como otra posibilidad, en la preparación pueden proporcionarse también transportadores correspondientes, por ejemplo liposomas, los cuales  
10 posibilitan un transporte de los compuestos de la fórmula I a través de las capas externas de la piel. Por último puede considerarse también un transporte sistémico de los compuestos de la fórmula I. La preparación puede realizarse de modo que sea apropiada para una toma oral.

También es ventajoso administrar los compuestos de la fórmula II en forma encapsulada, por ejemplo como cápsulas de celulosa o de quitina, en gelatina, así como en matrices de cera o con ciclodextrinas.

15 Se estima que el compuesto de la fórmula I puede actuar también como inhibidor enzimático. Probablemente inhiben proteínasas, elastase, aldosa-reductasa, así como hialuronidasa, posibilitando por tanto mantener la integridad de la sustancia principal de las capas vasculares. Se estima también que inhiben catecol-o-metiltransferasa no específica, debido a lo cual aumenta la cantidad de catecolaminas y, con ello, la resistencia de los vasos. Se supone que inhiben también la AMP-fosfodiesterasa, gracias a lo cual las sustancias presentan un  
20 potencial para la inhibición de la agregación de trombocitos.

Gracias a estas propiedades, las preparaciones acordes a la invención son adecuadas en general para la inmunoprotección y para proteger el ADN y el ARN. Las preparaciones acordes a la invención son adecuadas en particular para la protección del ADN y del ARN frente a agresiones oxidativas, frente a daños debido a radiación, en particular radiación UV. Otra ventaja de las preparaciones acordes a la invención reside en la protección de las  
25 células, en particular en la protección de células de Langerhans frente a daños producidos a través de las influencias antes mencionadas. Todas estas utilizaciones, así como la utilización de los compuestos de la fórmula I para producir preparaciones que pueden emplearse de forma correspondiente, constituyen explícitamente también el objeto de la presente invención.

Las composiciones preferentes acordes a la invención son adecuadas en particular también para el tratamiento de enfermedades de la piel que se encuentran asociadas a un defecto de queratinización, con relación a la diferenciación y la proliferación celular, en particular para el tratamiento del acné vulgar, del acné comedónico, del acné polimorfo, del acné rosácea, del acné nodular, del acné conglobata, de los acnés asociados a la edad, de los acnés que se producen como un efecto secundario, como el acné solaris, del acné asociado a medicamentos o del acné profesional, para el tratamiento de otros defectos de la queratinización, en particular de las ictiosis, de los estados ictiosiformes, de la enfermedad de Darier, de la queratosis palmoplantar, de las leucoplasias, de los estados leucoplasiformes, de eczemas de la piel y de las mucosas (bucal) (liquen), para el tratamiento de otras enfermedades de la piel que se encuentran asociadas a un defecto de la queratinización y que poseen un componente inflamatorio y/o inmuoalérgico, y en particular de todas las formas de la psoriasis que afectan la piel, las mucosas y las uñas de los dedos de las manos o de los dedos de los pies, y del reumatismo psoriásico y de atopias de la piel o de la atopía respiratoria, o también de la hipertrofia de las encías, donde los compuestos pueden utilizarse además en el caso de algunas inflamaciones que no se relacionan con un defecto de queratinización, para el tratamiento de todas las excrecencias benignas o malignas de la dermis o epidermis que eventualmente tienen un origen viral, como las verrugas comunes, verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis oral, papilomatosis florida, y de las excrecencias que pueden producirse a través de radiación UV, en particular del  
30 epiteloma basocelular y del epiteloma espinocelular, para el tratamiento de otras enfermedades de la piel, como la dermatitis bullosa y enfermedades relacionadas con el colágeno, para el tratamiento de determinadas enfermedades oculares, en particular de las enfermedades de la córnea, para eliminar o combatir el envejecimiento de la piel asociado con la exposición a la luz y a la edad, para reducir las pigmentaciones y la queratosis actínica y para el tratamiento de todas las enfermedades relacionadas con el envejecimiento normal o con el envejecimiento vinculado a la exposición a la luz, para prevenir o para curar heridas/cicatrices de las atrofiadas de la epidermis y/o de la dermis que son causadas por corticoesteroides aplicados localmente o sistémicamente, y de todas las clases de atrofia de la piel, para prevenir o tratar trastornos de la curación de las heridas, para evitar o eliminar estrías producidas durante el embarazo o también para favorecer la curación de las heridas, para combatir trastornos de la producción de sebo, como hiperseborrea en el acné o seborrea simple, para combatir o prevenir estados cancerosos o estados precancerosos, en particular leucemias promielocíticas, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como artritis, para el tratamiento de todas las enfermedades de la piel o de otras zonas del cuerpo asociadas a virus, para la prevención o para el tratamiento de la alopecia, para el tratamiento de enfermedades de la piel o de enfermedades de otras zonas del cuerpo con un componente inmunológico, para el tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular, como la arterioesclerosis o hipertensión, así como de la diabetes no dependiente de insulina, para el tratamiento de problemas de la piel que son causados por radiación UV.  
35  
40  
45  
50  
55  
60

Las preparaciones particularmente preferentes acordes a la invención, junto con los compuestos de la fórmula Ia, contienen también filtro UV.

Al utilizar como filtros UVA derivados de dibenzoilmetano especialmente preferentes en combinación con los compuestos de la fórmula Ia resulta una ventaja adicional: Los derivados de dibenzoilmetano sensibles a los rayos UV son estabilizados adicionalmente a través de la presencia de los compuestos de la fórmula Ia. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de los compuestos según la fórmula Ia para estabilizar derivados de dibenzoilmetano en preparaciones.

En principio todos los filtros UV se consideran para una combinación con los compuestos acordes a la invención de la fórmula Ia. Se consideran como especialmente preferentes aquellos filtros UV que ya se han comprobado como fisiológicamente aceptables. Tanto para los filtros UVA como también UVB existen muchas sustancias probadas y conocidas por publicaciones, como por ejemplo derivados de bencilidenalcanfor como 3-(4'-metilbencilideno)-DL-alcanfor (por ejemplo Eusolex® 6300), 3-bencilidenalcanfor (por ejemplo Memoryl® SD), polímeros de N-((2 y 4)-[(2-oxoborn-3-iliden)metil]bencilfacrilamida (por ejemplo Mexoryl® SW), N,N,N-trimetil- 4-(2-oxoborn-3-ilidenmetil)anilina metilsulfato (por ejemplo Mexoryl® SK) o (2-oxoborn-3-iliden)tolueno-4-ácido sulfónico (por ejemplo Mexoryl® SL), benzoil-o dibenzoilmetanos como 1-(4-terc.-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona (por ejemplo Eusolex® 9020) o 4-isopropildibenzoilmetano (por ejemplo Eusolex® 8020), benzofenonas como 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (por ejemplo Eusolex® 4360) o 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona- 5-ácido sulfónico y su sal de sodio (por ejemplo Uvinul® MS-40), ésteres de ácido metoxicinámico, como octiléster de ácido metoxicinámico (por ejemplo Eusolex® 2292), isopentiléster de de ácido 4- metoxicinámico, por ejemplo como mezcla de los isómeros (por ejemplo Neo Heliopan® E 1000), derivados de salicilato, como 2-etilhexilsalicilato (por ejemplo Eusolex® OS), 4-isopropilbencilsalicilato (por ejemplo Megasol®) o 3,3,5- trimetilciclohexilsalicilato, (por ejemplo Eusolex® HMS), ácido 4-aminobenzoico y derivados como ácido 4-aminobenzoico, ácido 4-dimetilaminobenzoico-2-etilhexiléster (por ejemplo Eusolex® 6007), éster etílico etoxilado de ácido 4-aminobenzoico (por ejemplo Uvinul® P25), fenilbencimidazol-ácidos sulfónicos, como 2-fenilbencimidazol-5-ácido sulfónico, así como sus sales de potasio, sodio y trietanolamina (por ejemplo Eusolex® 232), 2,2-(1,4-fenileno)-bisbencimidazol-4,6-ácido disulfónico, así como sus sales (por ejemplo Neoheliopan ® AP) o 2,2-(1,4-fenileno)-bisbencimidazol-6-ácido sulfónico;

y otras sustancias como

- 2-ciano-3,3-difenil-ácido acrílico-2-etilhexiléster (por ejemplo Eusolex® OCR),

- 3,3'-(1,4-fenilendimetilen)-a-(7,7-dimetil-2-oxobiciclo-[2.2.1]hept-1-il-ácido metanosulfónico, así como sus sales (por ejemplo Mexoryl® SX) y

- 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etilhexil-l'-oxi)-1,3,5-triazina (por ejemplo Uvinul® T 150)

- 2-(4-dietilamino-2-hidroxi-benzoilo)-ácido benzoico hexiléster (por ejemplo Uvinul®UVA Plus, de la empresa BASF).

Los compuestos que figuran en la lista deben considerarse sólo como ejemplos. Naturalmente pueden utilizarse también otros filtros UV.

Estos filtros UV orgánicos se incorporan generalmente en una cantidad de 0,5 a 10 por ciento en peso, preferentemente en una cantidad de 1 - 8 % en fórmulas cosméticas.

Otros filtros UV orgánicos adecuados son por ejemplo

- 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(2-metil-3-(1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsililoxi)disiloxanil)propil)fenol (por ejemplo Silatrizole®),

- 4,4'-[(6-[4-((1,1-dimeteil)aminocarbonil)fenilamino]-1,3,5-triazina-2,4-diil)diimino]bis(ácido benzoico-2-etilhexiléster) (por ejemplo Uvasorb® HEB),

-  $\alpha$ -(trimetilsilil)-  $\omega$ -[trimetilsilil]oxi]poli[oxi(dimetil [y aproximadamente 6% metil[2-[p-[2,2-bis(etoxicarbonil)vinil] fenoxi]-1-metilenetil] y aproximadamente 1,5 % metil[3-[p-[2,2-bis(etoxicarbonil)vinil]fenoxi]-propenil] y 0,1 a 0,4% (metilhidrogen]sililil)] (n  $\approx$ 60) (N° de CAS- 207 574-74-1)

- 2,2'-metileno-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)fenol) (N° de CAS 103 597-45-1)

- 2,2'-(1,4-fenil)en)bis-(1H-benzimidazol-4,6-ácido disulfónico, sal monosódica) (N° de CAS 180 898-37-7) y

- 2,4-a-[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxil]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (Nº de CAS 103 597-45-, 187 393-00-6).

- 4,4'-[[6-[4-((1,1-dimetiletil)aminocarbonil)fenilamino]-1,3,5-triazina-2,4-diil]diimino]bis(ácido benzoico-2-etilhexiléster) (por ejemplo Uvasorb® HEB),

5 Otros filtros UV adecuados son también las metoxiflavonas que corresponden a la solicitud alemana antigua DE 10232595.2.

Los filtros UV orgánicos se incorporan generalmente en una cantidad de 0,5 a 20 por ciento en peso, preferentemente en una cantidad de 1 - 15 % en fórmulas cosméticas.

10 Como filtros UV inorgánicos UV son posibles aquellos del grupo de los dióxidos de titanio, como por ejemplo dióxido de titanio revestido (por ejemplo Eusolex® T-2000, Eusolex®T-AQUA), óxidos de cinc (por ejemplo Sachotec®), óxidos de hierro o también óxidos de cerio. Estos filtros UV inorgánicos se incorporan generalmente en una cantidad de 0,5 a 20 por ciento en peso, preferentemente en una cantidad de 2 - 10 % en fórmulas cosméticas.

15 Son compuestos preferentes con propiedades filtrantes de los rayos ultravioletas el 3-(4'-metilbenciliden)-DL-alcanfor, 1-(4-terc.- butilfenil)-3-(4-metoxi-fenil)-pro-pan-1,3-diona, 4-isopropildibenzoilmetano, 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona, octiléster de metoxicinamato, 3,3,5-trimetil-ciclo-hexil-sali-cilato, 4-(dimetilamino)ácido benzoico-2-etil-hexiléster, 2-ciano-3,3-di-fenil-ácido acrílico-2-etilhexiléster, 2-fenil-bencimidazol-5-ácido sulfónico, así como sus sales de potasio, sodio y trietanolamina.

El efecto de protección contra influencias nocivas de la radiación UV puede optimizarse combinando los compuestos de la fórmula la con otros filtros UV.

20 Las composiciones optimizadas pueden contener por ejemplo la combinación de los filtros UV orgánicos 4'-metoxi-6-hidroxi-flavona con 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona y 3-(4'-metilbenciliden)-DL-alcanfor. Con esta combinación resulta una protección de amplio espectro que puede ser complementada aún más agregando filtros UV inorgánicos, como micropartículas de dióxido de titanio.

Todos los filtros UV mencionados pueden utilizarse también en forma encapsulada. Se considera particularmente ventajoso utilizar filtros UV orgánicos en forma encapsulada. En particular se presentan las siguientes ventajas:

25 - La hidrofilia de la pared de la cápsula puede regularse independientemente de la solubilidad del filtro UV. De este modo pueden incorporarse por ejemplo también filtros UV hidrófobos en preparaciones puramente acuosas. Además, durante la aplicación de la preparación que contiene filtros UV hidrófobos puede impedirse la sensación aceitosa, con frecuencia considerada como desagradable.

30 - Determinados filtros UV, en particular derivados de dibenzoilmetano, muestran sólo una fotoestabilidad reducida en las preparaciones cosméticas. Encapsulando esos filtros o los compuestos que perjudican la fotoestabilidad de esos filtros, como por ejemplo derivados de ácido cinámico, puede aumentarse la fotoestabilidad de la preparación en su totalidad.

35 - En las publicaciones se plantea una y otra vez la penetración de la piel a través de filtros UV orgánicos y el potencial de irritación ligado a ello durante la aplicación directa sobre la piel humana. Ese efecto se evita al encapsular las sustancias correspondientes del modo aquí propuesto.

- A través del encapsulado de filtros UV por separado o de otros ingredientes pueden evitarse en general problemas de preparación que se originan a través de la interacción de componentes individuales de la preparación, como procesos de cristalización, precipitaciones y formación de aglomerados, puesto que se impide la interacción.

40 Por lo tanto, conforme a la invención, se considera preferente que uno o varios de los filtros UV mencionados se presenten en forma de cápsulas. Es ventajoso que las cápsulas sean tan pequeñas que no puedan observarse a simple vista. Para lograr los efectos antes mencionados es necesario además que las cápsulas sean lo suficientemente estables y que no liberen el componente activo encapsulado (filtro UV) en el entorno o sólo lo hagan de forma mínima.

45 Las cápsulas adecuadas pueden presentar paredes de polímeros inorgánicos u orgánicos. A modo de ejemplo, en la solicitud US 6,242,099 B1 se describe la producción de cápsulas adecuadas con paredes de quitina, de derivados de quitina o de poliaminas polihidroxiladas. Las cápsulas a ser utilizadas de forma especialmente preferente de acuerdo con la invención presentan paredes que pueden obtenerse a través de un proceso sol-gel, como se lo describe en las solicitudes WO 00/09652, WO 00/72806 y WO 00/71084. De manera preferente se trata aquí nuevamente de cápsulas cuyas paredes se encuentran realizadas de gel de sílice (sílice: óxido hidróxido de silicio no definido). La producción de las cápsulas correspondientes es ya un hecho conocido por el experto, por ejemplo a

50

partir de las solicitudes de patente mencionadas, cuyo contenido pertenece también de forma expresa al objeto de la presente solicitud.

De este modo, las cápsulas se encuentran contenidas en las preparaciones acordes a la invención en cantidades que garantizan que los filtros UV encapsulados se encuentren presentes en la preparación en las cantidades antes indicadas

Los componentes activos para el embellecimiento o el cuidado de la piel pueden consistir en principio en cualquier componente activo conocido por el experto.

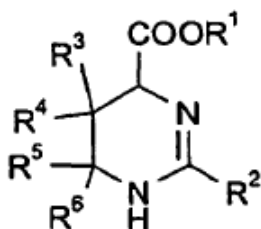
En una forma de ejecución de la presente invención se consideran como especialmente preferentes los ácidos pirimidincarboxílicos y/o las aril-oximas.

Los ácidos pirimidincarboxílicos se presentan en microorganismos halófilos y cumplen una función en la osmorregulación de esos organismos (E. A. Galinski y otros, Eur. J. Biochem., 149 (1985) páginas 135-139). Entre los ácidos pirimidincarboxílicos pueden mencionarse en particular la ectoína ((S)-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-4-ácido pirimidincarboxílico) e hidroectoína ((S,S)-1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-metil-4-ácido pirimidincarboxílico y sus derivados. Estos compuestos estabilizan enzimas y otras biomoléculas en soluciones acuosas y disolventes orgánicos. También estabilizan en particular enzimas contra condiciones desnaturalizantes, como sales, valores pH extremos, tensoactivos, urea, cloruro de guanidinio y otros compuestos.

La ectoína y los derivados de ectoína, como la hidroectoína, pueden emplearse ventajosamente en medicamentos. En particular la hidroectoína puede utilizarse para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades de la piel. Otros campos de aplicación de la hidroectoína y de otros derivados de ectoína son por lo general aquellos en los cuales por ejemplo la trehalosa puede utilizarse como aditivo. De este modo, los derivados de ectoína, como la hidroectoína, pueden utilizarse como sustancia protectora en células de levadura y bacterias. Con la ectoína o sus derivados pueden protegerse también productos farmacéuticos, como péptidos y proteínas farmacéuticamente efectivos, por ejemplo t-PA.

Entre las aplicaciones cosméticas debe mencionarse en particular la utilización de ectoína y derivados de ectoína para el cuidado de piel envejecida, seca o irritada. En la solicitud de patente europea EP-A-0 671 161 se describe en particular que la ectoína y la hidroectoína se emplean en preparaciones cosméticas como polvos, jabones, productos de limpieza que contienen tensoactivos, lápices labiales, colorete, maquillajes, cremas para el cuidado de la piel y preparados para la protección solar.

Preferentemente se utiliza un ácido pirimidincarboxílico según la fórmula II que figura a continuación,



en donde R<sup>1</sup> es un radical H o C<sub>1-8</sub>-alquilo, R<sup>2</sup> un radical H o C<sub>1-4</sub>-alquilo y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, así como R<sup>6</sup>, respectivamente de forma independiente uno del otro, representan un radical del grupo H, OH, NH<sub>2</sub> y C<sub>1-4</sub>-alquilo. De manera preferente se emplean ácidos pirimidincarboxílicos en los cuales R<sup>2</sup> representa un grupo metilo o etilo y R<sup>1</sup>, así como R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, representan H. De manera especialmente preferente se utilizan los ácidos pirimidincarboxílicos ectoína ((S)-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-4-pirimidina-ácido carboxílico) e hidroectoína ((S, S)-1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-metil-4-pirimidina-ácido carboxílico). De este modo, las preparaciones acordes a la invención contienen ácidos pirimidincarboxílicos de este tipo preferentemente en cantidades de hasta 15 % en peso. Preferentemente, los ácidos pirimidincarboxílicos se emplean en proporciones de 100:1 a 1:100 con respecto a los compuestos de la fórmula I, donde se consideran especialmente preferentes las proporciones dentro del rango de 1:10 a 10:1.

Entre las aril-oximas se utiliza preferentemente 2-hidroxi-5-metillaurofenonoxima, denominada también como HMLO, LPO o F5. Su adecuación para ser utilizada en medios cosméticos se conoce por ejemplo a través de la publicación de aplicación no examinada alemana DE-A-41 16 123. Por tanto, las preparaciones que contienen 2-hidroxi-5-metillaurofenonoxima son adecuadas para el tratamiento de enfermedades de la piel acompañadas de inflamaciones. Es conocido el hecho de que las preparaciones de este tipo pueden utilizarse por ejemplo para la terapia de la psoriasis, de diferentes formas de eczemas, de la dermatitis irritativa y tóxica, de la dermatitis UV, así como de otras enfermedades alérgicas y/o inflamatorias de la piel y de las faneras. Las preparaciones acordes a la

invención, que junto con el compuesto de la fórmula la contienen adicionalmente una ariloxima, preferentemente 2-hidroxi-5-metillaurofenonoxima, son sorprendentemente adecuadas como preparaciones anti-inflamatorias. De manera preferente, las preparaciones contienen de 0,01 a 10 % de ariloxima, donde se considera especialmente preferente que la preparación contenga de 0,05 a 5 % en peso de ariloxima.

- 5 Todos los compuestos o componentes que pueden utilizarse en las preparaciones son conocidos y pueden adquirirse en el comercio, o pueden ser sintetizados mediante procedimientos conocidos. La producción de los compuestos según la fórmula I se describe más abajo.

10 El compuesto de la fórmula la puede incorporarse del modo habitual en preparaciones cosméticas o dermatológicas. Se consideran adecuadas las preparaciones para una aplicación externa, por ejemplo como crema, loción, gel, o como solución que puede pulverizarse sobre la piel. Para una aplicación interna son adecuadas formas de administración como cápsulas, grageas, polvos, soluciones-comprimidos o soluciones.

15 Como formas de aplicación de las preparaciones acordes a la invención pueden mencionarse por ejemplo: soluciones, suspensiones, emulsiones, emulsiones PIT, pastas, pomadas, geles, cremas, lociones, polvos, jabones, preparados de limpieza que contienen tensoactivos, aceites, aerosoles y espráis. Otras formas de aplicación son por ejemplo sticks, champús y geles para ducha. Pueden agregarse a la preparación cualquier excipiente, adyuvante común y eventualmente otros componentes activos.

Los adyuvantes considerados como preferidos provienen del grupo conformado por conservantes, antioxidantes, estabilizantes, solubilizantes, vitaminas, colorantes, aromatizantes.

20 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener los excipientes habituales, por ejemplo grasas animales y vegetales, cera, parafina, almidón, traganto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, silicona, bentonita, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de esas sustancias.

Los polvos y espráis pueden contener los excipientes habituales, por ejemplo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvos de poliamida, o mezclas de esas sustancias. De manera adicional, los espráis pueden contener los propelentes habituales, por ejemplo clorofluorocarburos, propano/butano o dimetil éter.

25 Las soluciones y emulsiones pueden contener los excipientes habituales como disolventes, agentes solubilizantes y agentes emulsionantes, por ejemplo agua, etanol, isopropanol, etilcarbonato, etilacetato, alcohol bencílico, bencilbenzoato, propilenglicol, 1,3-butilglicol, aceites, en particular aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos y glicerina, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos del sorbitán o mezclas de estas sustancias.

30 Las suspensiones pueden contener los excipientes habituales como diluyentes líquidos, por ejemplo agua, etanol o propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo isoestearilalcoholes etoxilados, ésteres de sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

35 Los jabones pueden contener los excipientes habituales como sales alcalinas de ácidos grasos, sales de semiésteres de ácidos grasos, hidrolizados de proteínas de ácidos grasos, isotionato, lanolina, alcohol graso, aceites vegetales, extractos vegetales, glicerina, azúcar o mezclas de estas sustancias.

40 Los productos de limpieza que contienen tensoactivos pueden contener los excipientes habituales como sales de sulfatos de alcohol graso, éter sulfatos de alcohol graso, semiésteres del ácido sulfosuccínico, hidrolizados de proteína de ácidos grasos, isetionatos, derivados de imidazolinio, metil tauratos, sarcosinatos, sulfatos de éter de amida de ácidos grasos, alquilamidobetainas, alcoholes grasos, glicéridos de ácidos grasos, dietanolamidas de ácidos grasos, aceites sintéticos y vegetales, derivados de la lanolina, glicerol etoxilados, ésteres de ácidos grasos y glicerina o mezclas de estas sustancias.

45 Los aceites para el rostro y para el cuerpo pueden contener los excipientes habituales, como aceites sintéticos, por ejemplo ésteres de ácidos grasos, aceites de silicona y extractos vegetales oleosos, aceites de parafina, aceites de lanolina o mezclas de estas sustancias.

Otras formas de aplicación cosmética comunes son también los lápices labiales, lápices para el cuidado de los labios, máscaras de pestañas, delineadores para ojos, sombras para los párpados, colorete, maquillaje a base de polvo, emulsiones y cera, así como preparados para la protección solar, pre-solar y post-solar.

Entre las formas de preparación preferentes, acordes a la invención, se consideran especialmente las emulsiones.

Las emulsiones acordes a la invención se consideran ventajosas y contienen por ejemplo las mencionadas grasas, aceites, ceras, y otros cuerpos grasos, así como agua y un emulsionante, del modo en que se los utiliza por lo general para una preparación de este tipo.

De manera ventajosa, la fase lipídica puede seleccionarse de los siguientes grupos de sustancias:

5 - aceites minerales, ceras minerales

- aceites, como triglicéridos del ácido cáprico o del ácido caprílico; además aceites naturales, por ejemplo aceite de ricino;

10 - grasas, ceras y otros cuerpos grasos naturales y sintéticos, preferentemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes con número de C más reducido, por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerina, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos de alcano con número de C más reducido o con ácidos grasos;

- aceites de silicona, como dimetil polisiloxano, dietil polisiloxano, difenil polisiloxano, así como formas mixtas de los mismos.

15 La fase oleosa de las emulsiones, oleogeles, así como hidrodispersiones o lipodispersiones, en el sentido de la presente invención, se selecciona ventajosamente del grupo de los ésteres de ácidos de alcano saturados y/o insaturados, ramificados o no ramificados con una longitud de la cadena de 3 a 30 átomos de C y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de la cadena de 3 a 30 átomos de C, del grupo de los ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de la cadena de 3 a 30 átomos de C. De manera ventajosa, los aceites de ésteres de este tipo pueden seleccionarse del grupo constituido por isopropilmiristato, isopropilpalmitato, isopropilestearato, isopropiloleato, n-butilestearato, n-hexillaurato, n-decileato, isoctilestearato, isononilestearato, isononilisononanoato, 2-etilhexilpalmitato, 2-etilhexillaurato, 2-hexaldecilestearato, 2-octildodecilpalmitato, oleiloleato, oleilerucato, eruciloleato, erucilerucato, así como mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de esos ésteres, por ejemplo aceite de jojoba.

25 Asimismo, la fase oleosa puede seleccionarse ventajosamente del grupo de los hidrocarburos y ceras ramificados y no ramificados, de los aceites de silicona, de los dialquiléteres, del grupo de los alcoholes saturados o insaturados, ramificados o no ramificados, así como de los triglicéridos de ácidos grasos, particularmente de los ésteres de triglicerina de ácidos de alcano saturados y/o insaturados, ramificados o no ramificados con una longitud de la cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C. Los triglicéridos de ácidos grasos, de manera ventajosa, pueden seleccionarse del grupo de los aceites sintéticos, semisintéticos y naturales, por ejemplo aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de almendras, aceite de palma, aceite de coco, aceite de palma, aceite de hueso de palma y similares.

30 Dentro del sentido de la presente invención puede utilizarse también cualquier mezcla de los componentes oleosos o de ceras de este tipo. Eventualmente puede ser igualmente ventajoso emplear ceras, por ejemplo cetil palmitato, como único componente lipídico de la fase oleosa.

35 De manera ventajosa, la fase oleosa se selecciona del grupo constituido por 2-etilhexil-isoestearato, octildodecanol, isotridecilisononanoato, isoicosano, 2-etilhexilcocoato, C<sub>12-15</sub>-alquilbenzoato, triglicérido de ácido caprílico- ácido cáprico, éter dicaprílico.

40 Se consideran especialmente ventajosas las mezclas de C<sub>12-15</sub>-alquilbenzoato y 2-etilhexilisostearato, mezclas de C<sub>12-15</sub>-alquilbenzoato e isotridecilisononanoato, así como mezclas de C<sub>12-15</sub>-alquilbenzoato, 2-etilhexilisostearato e isotridecilisononanoato.

Dentro del sentido de la presente invención, con respecto a los hidrocarburos, se considera ventajoso utilizar aceite de parafina, escualana y escualeno.

45 De manera ventajosa, la fase oleosa puede presentar un contenido de aceites de silicona cíclicas o lineales, o componerse por completo de aceites de esta clase, donde sin embargo se considera preferente utilizar un contenido adicional de otros componentes de la fase oleosa además del aceite de silicona o de los aceites de silicona.

De manera ventajosa, de acuerdo con la invención, como aceite de silicona a ser utilizado se emplea ciclometicona (octametilciclotetrasiloxano). No obstante, dentro del sentido de la presente invención pueden utilizarse también otros aceites de silicona, por ejemplo hexametilciclotrisiloxano, polidimetilsiloxano, poli(metilfenilsiloxano).

50 Se consideran especialmente ventajosas las mezclas de ciclometicona e isotridecilisononanoato, de ciclometicona y 2-etilhexilisostearato.



De manera ventajosa, la fase acuosa de las preparaciones acordes a la invención contienen eventualmente alcoholes, dioles o polioles con un número de C más reducido, así como sus éteres, preferentemente etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, etilenglicol, éter de etilenglicolmonoetilo o monobutilo, éter de propilenglicolmonometilo, monoetilo o monobutilo, éter de dietilenglicolmonometilo o monoetilo y productos análogos, además alcoholes con número de C más reducido, por ejemplo etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina, así como en particular uno o varios agentes espesantes, el cual o los cuales ventajosamente pueden seleccionarse del grupo constituido por dióxido de silicio, silicato de aluminio, polisacáridos o sus derivados, por ejemplo ácido hialurónico, goma xantana, hidroxipropilmetilcelulosa, de forma especialmente preferente del grupo de los poliacrilatos, preferentemente un poliacrilato del grupo de los así llamados carbopoles, por ejemplo carbopoles de los tipos 980, 981, 1382, 2984, 5984, respectivamente de forma separada o combinada.

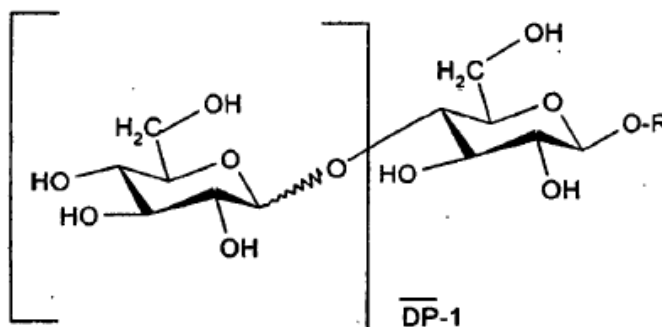
En particular se utilizan mezclas de los disolventes antes mencionados. En el caso de los disolventes alcohólicos el agua puede ser un componente adicional.

Las emulsiones acordes a la invención se consideran ventajosas y contienen por ejemplo las mencionadas grasas, aceites, ceras, y otros cuerpos grasos, así como agua y un emulsionante, del modo en que se los utiliza por lo general para una fórmula de este tipo.

En una forma de ejecución preferente, las preparaciones acordes a la invención contienen tensoactivos hidrófilos.

Los tensoactivos hidrófilos se seleccionan preferentemente del grupo de los alquil glucósidos, de los acil lactilatos, de la betaína, así como de los cocoamfoacetatos.

Por su parte, los alquil glucósidos se seleccionan ventajosamente del grupo de los alquil glucósidos que se caracterizan por la fórmula estructural



en donde R representa un radical alquilo ramificado o no ramificado con 4 a 24 átomos de carbono, y donde  $\overline{DP}$  significa un grado de glucosilación intermedio de hasta 2.

El valor  $\overline{DP}$  representa el grado de glucosilación de los alquil glucósidos utilizados conforme a la invención y está definido como

$$\overline{DP} = \frac{p_1}{100} \cdot 1 + \frac{p_2}{100} \cdot 2 + \frac{p_3}{100} \cdot 3 + \dots = \sum \frac{p_i}{100} \cdot i$$

De este modo,  $p_1, p_2, p_3 \dots$  así como  $p_i$  representan la cantidad de productos mono-, di-, tri-...i-glucosilados en porcentajes en peso. De acuerdo con la invención, de manera ventajosa, se seleccionan productos con grados de glucosilación de 1-2, de manera particularmente ventajosa de 1, 1 a 1,5, de manera completamente ventajosa de 1,2-1,4, y en especial de 1,3.

El valor DP contempla el hecho de que los alquil glucósidos, condicionados por la fabricación, por lo general representan mezclas de mono - y oligoglucósidos. De acuerdo con la invención, se considera ventajoso un contenido de monoglucósidos relativamente elevado, por lo general dentro del orden de magnitud de 40-70 % en peso.



Las preparaciones cosméticas y dermatológicas acordes a la invención pueden presentarse en diferentes formas. De este modo, pueden presentarse por ejemplo en una solución, una preparación libre de agua, una emulsión o microemulsión del tipo agua en aceite (W/O) o del tipo aceite en agua (O/W), una emulsión múltiple, por ejemplo del tipo agua en aceite en agua (W/O/W), un gel, un lápiz sólido, una pomada o también un aerosol. También se considera ventajoso administrar ectoína en forma encapsulada, por ejemplo en matrices de colágeno y en otros materiales habituales para producir cápsulas, por ejemplo como cápsulas de celulosa, en gelatina, matrices de cera, o encapsulada en liposomas. Se han comprobado como convenientes en particular las matrices de cera, tal como se describen en la solicitud DE-OS 43 08 282. Las emulsiones se consideran preferentes. Las emulsiones O/W (aceite en agua) se consideran especialmente preferentes. Las emulsiones, emulsiones W/O (agua en aceite) y las emulsiones O/W (aceite en agua) pueden adquirirse fácilmente en el comercio.

Como agentes emulsionantes pueden utilizarse por ejemplo los emulsionantes W/O y O/W conocidos. Se considera ventajoso emplear co-emulsionantes tradicionales en las emulsiones O/W preferentes acordes a la invención.

De manera ventajosa, conforme a la invención, se seleccionan como co-emulsionantes por ejemplo emulsionantes O/W, ante todo del grupo de las sustancias con valores HLB de 11-16, de forma especialmente ventajosa con valores HLB de 14,5-15,5, siempre que los emulsionantes O/W presenten radicales R y R' saturados. Si los emulsionantes O/W presentan radicales R y/o R' insaturados, o si se encuentran presentes isoalquil-derivados, entonces el valor HLB preferente de esos emulsionantes puede ser inferior o superior.

Se considera ventajoso seleccionar los etoxilatos de alcoholes grasos del grupo de los alcoholes estearílicos, alcoholes cetílicos, alcoholes cetilestearílicos (cetearil-alcoholes) etoxilados. En particular se consideran como preferentes: polietilen-glicol(13)estearil éter (Steareth-13), polietilenglicol(14)estearil éter (Steareth-14), polietilenglicol(15)estearil éter (Steareth-15), polietilenglicol(16)estearil éter (Steareth-16), polietilenglicol(17)-estearil éter (Steareth-17), polietilenglicol(18)estearil éter (Steareth-18), polietilenglicol(19)estearil éter (Steareth-19), polietilenglicol(20)-estearil éter (Steareth-20), polietilenglicol(12)isoestearil éter (Isosteareth-12), polietilenglicol(13)isoestearil éter (Isosteareth-13), polietilenglicol(14)isoestearil éter (Isosteareth-14), polietilenglicol(15)isoestearil éter (Isosteareth-15), polietilenglicol(16)-isoestearil éter (Isosteareth-16), polietilenglicol(17)isoestearil éter (Isosteareth-17), polietilenglicol(18)isoestearil éter (Isosteareth-18), polietilenglicol(19)isoestearil éter (Isosteareth-19), polietilenglicol(20)isoestearil éter (Isosteareth-20), polietilenglicol(13) cetil éter (Ceteth-13), polietilenglicol(14) cetil éter (Ceteth-14), polietilenglicol(15) cetil éter (Ceteth-15), polietilenglicol(16) cetil éter (Ceteth-16), polietilenglicol(17) cetil éter (Ceteth-17), polietilenglicol(18)-cetil éter (Ceteth-18), polietilenglicol(19) cetil éter (Ceteth-19), polietilenglicol(20) cetil éter (Ceteth-20), polietilenglicol(13) isocetil éter (Isoceteth-13), polietilenglicol(14) isocetil éter (Isoceteth-14), polietilenglicol(15) isocetil éter (Isoceteth-15), polietilenglicol(16) isocetil éter (Isoceteth-16), polietilenglicol(17)-isocetil éter (Isoceteth-17), polietilenglicol(18) isocetil éter (Isoceteth-18), polietilenglicol(19) isocetil éter (Isoceteth-19), polietilenglicol(20) isocetil éter (Isoceteth-20), polietilenglicol(12) oleil éter (Oleth-12), polietilenglicol(13) oleil éter (Oleth-13), polietilenglicol(14) oleil éter (Oleth-14), polietilenglicol(15) oleil éter (Oleth-15), polietilenglicol(12) lauril éter (Laureth-12), polietilenglicol(13) cetil estearil éter (Cetareth-13), polietilenglicol(14) cetil estearil éter (Cetareth-14), polietilenglicol(15) cetil estearil éter (Cetareth-15), polietilenglicol(16) cetil estearil éter (Cetareth-16), polietilenglicol(17)-cetil estearil éter (Cetareth-17), polietilenglicol(18) cetil estearil éter (Cetareth-18), polietilenglicol(19) cetil estearil éter (Cetareth-19), polietilenglicol(20) cetil estearil éter (Cetareth-20).

También se considera ventajoso seleccionar del siguiente grupo los etoxilatos de ácidos de grasos:

polietilenglicol(20)estearato, polietilenglicol(21)estearato,

polietilenglicol(22)estearato, polietilenglicol(23)estearato,

polietilenglicol(24)estearato, polietilenglicol(25)estearato,

polietilenglicol(12)isoestearato, polietilenglicol(13)isoestearato,

polietilenglicol(14)isoestearato, polietilenglicol(15)isoestearato,

polietilenglicol(16)isoestearato, polietilenglicol(17)isoestearato,

polietilenglicol(18)isoestearato, polietilenglicol(19)isoestearato,

polietilenglicol(20)isoestearato, polietilenglicol(21)isoestearato,

polietilenglicol(22)isoestearato, polietilenglicol(23)isoestearato,

polietilenglicol(24)isoestearato, polietilenglicol(25)isoestearato,

polietilenglicol(12)oleato, polietilenglicol(13)oleato,

polietilenglicol(14)oleato, polietilenglicol(15)oleato,

polietilenglicol(16)oleato, polietilenglicol(17)oleato,

5 polietilenglicol(18)oleato, polietilenglicol(19)oleato,

polietilenglicol(20)oleato.

10 Como alquil éter de ácido carboxílico etoxilado, así como su sal, puede utilizarse ventajosamente el laureth-11 carboxilato de sodio. De manera ventajosa, el laureth-1-4 sulfato de sodio puede utilizarse como alquil éter sulfato. De manera ventajosa, como derivado de colesterolina etoxilado puede utilizarse polietilenglicol(30)colesteril éter. También ha sido probado el polietilenglicol(54)esterol de soja. De manera ventajosa, como triglicéridos etoxilados pueden utilizarse los glicéridos de polietilenglicol(60) Evening Primrose (Evening Primrose = onagra).

15 Se considera asimismo ventajoso seleccionar los ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerina del grupo constituido por polietilenglicol(20)gliceril laurato, polietilenglicol(21)gliceril laurato, polietilenglicol(22)gliceril laurato, polietilenglicol(23)gliceril laurato, polietilenglicol(6)gliceril caprato/cprinato, polietilenglicol-(20)gliceril oleato, polietilenglicol(20)gliceril isoestearato, polietilenglicol(18)gliceril oleato(cocoato).

Se considera igualmente conveniente seleccionar los ésteres de sorbitán del grupo constituido por polietilenglicol(20)monolaurato de sorbitán, polietilenglicol(20) monoestearato de sorbitán, polietilenglicol(20) monoisoestearato de sorbitán, polietilenglicol(20)monopalmitato de sorbitán, polietilenglicol(20)monooleato de sorbitán.

20 Como agentes emulsionantes W/O (agua en aceite) considerados eventualmente ventajosos de acuerdo con la invención pueden utilizarse:

25 alcoholes grasos con 8 a 30 átomos de carbono, ésteres de monoglicerina de ácidos carboxílicos de alcano saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de la cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C, ésteres de diglicerina de ácidos carboxílicos de alcano saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de la cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C, éteres de monoglicerina de alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de la cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C, éteres de diglicerina de alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de la cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C, ésteres de propilenglicol de ácidos carboxílicos de alcano saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de la cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C, así como ésteres de sorbitán de ácidos carboxílicos de alcano saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de la cadena de 8 a 24, en particular de 12-18 átomos de C.

35 Los emulsionantes W/O (agua en aceite) considerados particularmente ventajosos son el gliceril monoestearato, gliceril monoisoestearato, gliceril monomiristato, gliceril monooleato, digliceril monoestearato, digliceril monoisoestearato, propilenglicol monoestearato, propilenglicol monoisoestearato, propilenglicol monocaprilato, propilenglicol monolaurato, monoisoestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monocaprilato de sorbitán, monoisooleato de sorbitán, diestearato de sacarosa, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquidílico, alcohol behenílico, alcohol isobehenílico, alcohol de selaquilo, alcohol de quimilo, polietilenglicol(2)estearil éter (Steareth-2), gliceril monolaurato, gliceril monocaprinato, gliceril monocaprilato.

40 Las preparaciones preferentes acordes a la invención son adecuadas en particular para la protección de la piel humana contra procesos de envejecimiento, así como frente al estrés oxidativo, es decir contra daños causados a través de radicales, como los generados a través de la radiación solar, el calor u otras influencias. Para ello pueden presentarse en diferentes formas de administración utilizadas habitualmente para esta aplicación. De este modo, pueden presentarse en particular como loción o emulsión, como crema o leche (O/W, W/O. O/W/O, W/O/W), en forma de geles o soluciones oleosos-alcohólicos, oleosos-acuosos o acuosos-alcohólicos, como lápices sólidos, o pueden formularse como aerosoles.

50 La preparación puede contener adyuvantes cosméticos que se utilizan generalmente en esta clase de preparaciones, como por ejemplo espesantes, agentes suavizantes, agentes humectantes, agentes tensoactivos, emulsionantes, conservantes, agentes antiespumantes, perfumes, ceras, lanolina, propelentes, colorantes y/o pigmentos que dan color al propio agente o a la piel, y otros ingredientes utilizados habitualmente en el área de la cosmética.

Como agentes de dispersión o solubilizantes puede utilizarse un aceite, cera u otros cuerpos grasos, un monoalcohol reducido o un poliol reducido, o mezclas de los mismos. Entre los monoalcoholes o polioles considerados especialmente preferentes figuran el etanol, i-propanol, propilenglicol, glicerina y sorbitol.

5 Una forma de ejecución preferente de la invención consiste en una emulsión que se presenta como una leche o crema protectora y que además del compuesto o de los compuestos de la fórmula la contiene por ejemplo alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, en particular triglicéridos de ácidos grasos, lanolina, aceites o ceras naturales y sintéticas, y emulsionantes en presencia de agua.

10 Otras formas de ejecución preferentes consisten en lociones oleosas en base a aceites y ceras naturales y sintéticas, lanolina, ésteres de ácidos grasos, en particular triglicéridos de ácidos grasos, o lociones oleosas-alcohólicas en base a alcoholes reducidos, como etanol, o en base a un glicerol, como propilenglicol, y/o a un poliol, como glicerina, y aceites, ceras y ésteres de ácidos grasos, como triglicéridos de ácidos grasos.

La preparación acorde a la invención puede presentarse también como gel alcohólico, el cual comprende uno varios alcoholes o polioles reducidos, como etanol, propilenglicol o glicerina, y un espesante, como sílice. Los geles oleosos-alcohólicos contienen además aceite o cera natural o sintética.

15 Los lápices sólidos se componen de ceras y aceites naturales y sintéticas, alcoholes grasos, ácidos grasos, éteres de ácidos grasos, lanolina y otros cuerpos grasos.

Si la preparación se formula como aerosol por lo general se utilizan los propelentes habituales, como alcanos, fluoralcános y clorofluoralcános.

20 La preparación cosmética puede utilizarse también para la protección del cabello contra daños fotoquímicos, para impedir alteraciones en los tonos, una decoloración o daños de tipo mecánico. En este caso se produce de modo adecuado una presentación como champú, loción, gel o emulsión para el enjuague, donde la respectiva preparación se aplica antes o después de utilizar champú, antes o después de la coloración o decoloración, así como antes o después de la permanente. Una preparación puede seleccionarse también como loción o gel para peinar y tratar el  
25 cabello, como loción o gel para cepillar o realizar una ondulación, como laca para el cabello, agentes para realizar la permanente o como colorante o decolorantes del cabello. La preparación con propiedades para la protección solar, además del compuesto o de los compuestos de la fórmula la, puede contener distintos adyuvantes utilizados en este tipo de agentes, como surfactantes, espesantes, polímeros, suavizantes, conservantes, estabilizadores de espuma, electrolitos, disolventes orgánicos, derivados de silicona, aceites, ceras, agentes anti-grasos, colorantes y/o pigmentos que dan color al propio agente o al cabello, u otros ingredientes que se utilizan habitualmente para el  
30 cuidado del cabello.

Otros objetos de la presente invención son un procedimiento para producir una preparación, caracterizado porque al menos un compuesto de la fórmula la con radicales, como se describió más arriba, es mezclado con un vehículo cosméticamente o dermatológicamente adecuado, o adecuado para ser usado en alimentos, y la utilización de un compuesto de la fórmula la para producir una preparación.

35 Las preparaciones acordes a la invención pueden producirse con la ayuda de técnicas que son bien conocidas por el experto.

El mezclado puede tener como consecuencia una disolución, emulsión o dispersión del compuesto según la fórmula la en el vehículo.

40 En un procedimiento posible el compuesto según la fórmula I es producido a través de la ciclización de una o-hidroxiacetofenona sustituida de forma correspondiente, con un anhídruo o con un acilcloruro bajo condiciones básicas. A continuación, los grupos de protección acilo pueden ser separados. La reacción puede tener lugar de forma análoga a lo descrito en Kelly, T ; Kim M.H.; J. Org. Chem. 1992, 57, 1593-97. De manera alternativa, los grupos hidroxilares libres son acilados y a continuación tiene lugar una transposición de Baker-Venkataraman en condiciones básicas con una ciclización subsiguiente bajo condiciones ácidas. Por la solicitud WO 2002/060889 se conocen reacciones correspondientes cuya adaptación a los compuestos deseados no presenta dificultades de  
45 ninguna clase para el experto.

A través de las reacciones habituales en el sistema anular o de derivatización de los grupos funcionales pueden obtenerse otros derivados según la fórmula I. La condición de reacción necesaria para las reacciones de este tipo, para síntesis de esta clase, como por ejemplo oxidaciones, reducciones, transesterificación, eterificación, puede ser hallada fácilmente sin dificultades por el experto en la bibliografía de acceso general referida a las reacciones orgánicas.

50

5 Se ha comprobado además que los compuestos de la fórmula la actúan produciendo un efecto estabilizante sobre la preparación. Al ser utilizados en los productos correspondientes, éstos permanecen por tanto estables también por más tiempo, sin que se produzcan alteraciones en su apariencia. En particular la efectividad de los ingredientes, por ejemplo vitaminas, se mantiene también en el caso de una aplicación o de un almacenamiento prolongados. Esto se considera especialmente ventajoso, entre otras cosas, en el caso de composiciones para la protección solar contra los efectos de los rayos UV, puesto que estos productos cosméticos se encuentran expuestos a cargas particularmente elevadas a través de la radiación UV.

Los efectos positivos de los compuestos de la fórmula la son particularmente adecuados para ser utilizados en preparaciones cosméticas o farmacéuticas.

10 Del mismo modo pueden considerarse positivas las propiedades de los compuestos de la fórmula la para una utilización en alimentos, como complementos alimenticios o como "functional food" (alimentos funcionales). Las explicaciones que se indicarán con respecto a los alimentos son aplicables también a los complementos alimenticios y a los "functional food" (alimentos funcionales).

15 Los alimentos que, según la presente invención, pueden ser enriquecidos con compuestos de la fórmula la, comprenden todos los materiales que son apropiados para el consumo animal o humano, por ejemplo vitaminas y provitaminas de éstos, grasas, minerales o aminoácidos. (Los alimentos pueden ser sólidos, pero también líquidos, por ejemplo pueden presentarse como bebidas). Conforme a ello, son también objetos de la presente invención la utilización de un compuesto según la fórmula la, aditivos alimenticios para el consumo humano o animal, así como preparaciones que contienen los alimentos o suplementos alimenticios, y los vehículos correspondientes.

20 Los alimentos que, según la presente invención, pueden ser enriquecidos con compuestos de la fórmula la, son por ejemplo también alimentos que provienen de una única fuente natural, como por ejemplo azúcar, zumo no endulzado, néctar o puré de una única especie vegetal, como por ejemplo zumo de manzana no endulzado (por ejemplo también una mezcla de zumo de manzanas de distinta clase), zumo de pomelo, zumo de naranja, compota de manzana, néctar de damasco, zumo de tomate, puré de tomate, etc. Otros ejemplos de alimentos que, según la  
 25 presente invención, pueden ser enriquecidos con compuestos de la fórmula la, son granos o cereales de una única especie vegetal y materiales que se producen en base a especies vegetales de ese tipo, como por ejemplo jarabes de cereales, harina de centeno, harina de trigo o salvado de avena. Las mezclas de los alimentos de este tipo también son adecuadas para, de acuerdo con la invención, ser enriquecidas con los compuestos de la fórmula la, por ejemplo los preparados multivitamínicos, las mezclas de sustancias minerales o el zumo endulzado con azúcar.  
 30 Como otros ejemplos de alimentos que, según la presente invención, pueden ser enriquecidos con compuestos de la fórmula la, pueden mencionarse las preparaciones de alimentos, por ejemplo cereales preparados, galletas, bebidas mixtas, alimentos preparados especialmente para niños, como yogur, alimentos dietéticos, alimentos bajos en calorías o alimento para animales.

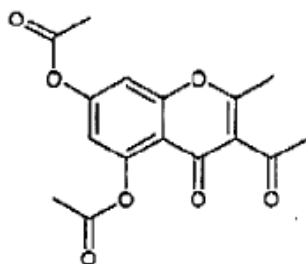
35 Los alimentos que, según la invención, pueden ser enriquecidos con compuestos de la fórmula la, comprenden todas las combinaciones comestibles de hidratos de carbono, lípidos, proteínas, elementos inorgánicos, oligoelementos, vitaminas, agua o metabolitos activos de vegetales y animales.

Los alimentos que, según la invención, pueden ser enriquecidos con compuestos de la fórmula la, se aplican preferentemente de forma oral, por ejemplo en forma de comidas, píldoras, comprimidos, cápsulas, polvos, jarabe, soluciones o suspensiones.

40 Los alimentos enriquecidos de acuerdo con la invención con los compuestos de la fórmula la pueden producirse con la ayuda de técnicas que son bien conocidas por el experto.

Debido a su eficacia, los compuestos de la fórmula la son apropiados también como ingredientes de medicamentos. Los compuestos de la fórmula la pueden utilizarse por ejemplo para tratamientos preventivos de inflamaciones y alergias de la piel, así como en determinados casos para la prevención de determinados tipos de cáncer. En  
 45 particular, los compuestos de la fórmula la son adecuados para producir un medicamento para el tratamiento de inflamaciones, alergias e irritaciones, en particular de la piel. Asimismo, pueden producirse medicamentos con el efecto de tónico para las venas, como inhibidor de la cuperosis, como inhibidor de eritemas químicos, físicos o actínicos, como agente para el tratamiento de la piel sensible, como agente descongestivo, como agente deshidratante, como agente adelgazante, como agente anti-arrugas, como estimuladores de la síntesis de  
 50 componentes de la matriz extracelular, como agente tónico para mejorar la elasticidad de la piel y como agente anti-envejecimiento. Los compuestos de la fórmula la considerados como preferentes dentro de este contexto muestran además efectos anti-alérgicos, anti-inflamatorios y anti-irritantes. Son apropiados por lo tanto para producir medicamentos para el tratamiento de inflamaciones o de reacciones alérgicas.

A continuación la invención se explicará en detalle mediante ejemplos.

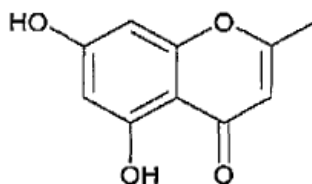
**Ejemplo 1: Representación de 5,7-diacetoxi-3-acetil-2-metil-cromen-4-ona**

5 2,4,6-trihidroxiacetofenona se presenta disuelta en anhídrido de ácido acético y se agrega acetato de sodio. La suspensión se hace agitar a reflujo durante 10 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vierte en aproximadamente 300 ml de agua helada y se extrae dos veces con etanoato de etilo, las fases orgánicas son concentradas, y se lavan 3 veces con H<sub>2</sub>O-VE. La solución restante se lava nuevamente con una solución de Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se seca mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz) in DMSO δ(ppm) : 7.1 (d, 1H), 7.4 (d, 1H)

MS (m/z) : 318 (M<sup>+</sup>)

10 **Ejemplo 2: Representación de 5,7-dihidroxi-2-metil-cromen-4-ona**



5,7-diacetoxi-3-acetil-2-metil-cromen-4-ona se hierve a reflujo con 40ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % en peso durante 1 hora. Después de enfriarse, la suspensión es regulada a un pH de aproximadamente 6 con 2N HCl y es refrigerada. El precipitado es filtrado. Se obtienen 0,6 gramos de polvo marrón muy claro. (T<sub>M</sub> = 279,9°C)

15 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) in DMSO δ(ppm): 2.3 (s, 3H), 6.15 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.3 (d, 1 H), 10.8 (bs, 1OH). 12,8 (s, 1OH) MS (m/z) : 192 (M<sup>+</sup>)

**Ejemplo 3: Ensayos de efectividad****Ejemplo 3: Propiedades anti-inflamatorias (ensayo PGE2)**

20 Queratinocitos humanos de la línea celular NCTC R13 son precultivados a 37°C en una atmósfera de al 5 % en peso de CO<sub>2</sub> con el medio de cultivo DMEM (Life Technologies) durante 24 horas. Las células son tratadas 24 horas con LU, después se retira el medio de cultivo. Se agregan un nuevo medio de cultivo con el componente activo iniciador de inflamación forbol miristato acetato (PMA; 0,1 g/ml) y LU. Después de 24 horas de incubación se recoge el medio de cultivo y se analiza. Mediante un conjunto ELISA-Kit DE0100 (R&D Systems) se analiza la liberación del marcador de inflamación prostaglandina E2 (PGE2). (Tabla)

25

Tabla: Liberación de PGE2 de queratinocitos humanos

	0,2 mM LU	0,04 MM LEU	0,008 mM LU	Control (sólo PMA)	Control neg. (sin PMA)
PGE2 (ng/ml)	6,31	226,39	340,62	302,02	0,018
Cantidad de pruebas	3	3	3	3	3
Desviación del estándar	0,5	11,92	17,93	9,31	0,001
% sobre el control	2	75	113	100	0

5,7-dihidroxi-2-metil-cromen-4-ona muestra en la dosis de 0,2 mM y 0,04 mM una clara reducción de la liberación de PGE2 bajo el efecto de PMA.

5 **Ejemplo 3b: Acción sobre la actividad de los leucocitos - elastasa**

5,7-dihidroxi-2-metil-cromen-4-ona en tampón químico tris (500mM) es incubada con elastasa (proveniente de leucocitos humanos; Sigma E8140; 100mU/well) durante 10 minutos en hielo. A continuación se agregan 5 µg/well de elastina y las placas son incubadas durante 2 horas a 37°C. La fluorescencia fue determinada con un espectrómetro Spectramax Gemini (Molecular Devices) a  $\lambda_{ex} = 485 \text{ nm}$  y  $\lambda_{em} = 538 \text{ nm}$ .

10

Tabla: Actividad leucocitos-elastasa

	200 µM LU	40 µM LU	Control (0,1 mM AAPV)	Control neg.
Intensidad fluorescente	1096,4	2195,9	96,0	2430,2
Cantidad de pruebas	3	3	3	3
Desviación del estándar	53	33	7	62
% sobre el control	45	90	4	100
% quenching (desactivación fluorescente)	19	0	0	-
Inhibición (%)	45	10	96	-

5,7-dihidroxi-2-metil-cromen-4-ona muestra en la dosis de 200 µM y 40 µM una clara inhibición de la actividad de la elastasa.

**Ejemplo 3c: Acción sobre la actividad de la hialuronidasa**

15 5,7-dihidroxi-2-metil-cromen-4-ona en tampón químico de fosfato (0,1 M) fue preincubada con hialuronidasa (HYAL, Sigma type IV-S, H3884; 1 mg/l en tampón químico de fosfato (0,1 M)). A continuación se agregó ácido hialurónico (AH, Sigma H-1876; 1,2 mg/ml) y la mezcla se incubó durante 1 hora a 37°C. Seguidamente el ácido hialurónico (HA) restante se precipitó con albúmina sérica (BSA, Sigma A7888) y se determinó fotométricamente.

Tabla: Actividad de la hialuronidasa

	25 mM LU	12,5 mM LU	6,25 mM LU	3,12 5 mM LU	Control (sólo HA, sin enzima)	Control (sin LU)
Actividad hialuronidasa	37	63	81	91	0	100
Inhibición hialuronidasa	63	37	19	9	-	0

20

5,7-dihidroxi-2-metil-cromen-4-ona muestra en las dosis analizadas una clara inhibición de la actividad de la hialuronidasa. Se alcanzó un 50% de inhibición ( $IC_{50}$ ) en el caso de 6,7-dihidroxi-2-metil-cromen-4-ona aproximadamente a 20 mM.



**Ejemplo 4: Preparaciones**

A modo de ejemplo se indican a continuación formulaciones para preparaciones cosméticas que contienen compuestos según el ejemplo 2. Se indican además las denominaciones INCI de los compuestos que pueden adquirirse en el comercio.

- 5 UV-Pearl, OMC representa la preparación con la denominación INCI: Agua (for EU: Aqua), etilhexil metoxicinnamatos, sílice, PVP, clorofenesina, BHT; esta preparación puede adquirirse en el comercio bajo la denominación Eusolex®UV Pearl™OMC de la compañía Merck KGaA, Darmstadt.

Las otras UV-Pearl se componen respectivamente de forma análoga, donde el OMC fue cambiado por los filtros UV indicados.

10 Tabla 1: Emulsiones W/O (agua en aceite), (cantidades en % en peso)

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7
Dióxido de titanio		2	5				3
2-metil-5,7-dihidroxi-cromen-4-ona	5	3	2	1	2	1	1
Óxido de cinc						2	
UV-Pearl, OMC	30	15	15	15	15	15	15
poligliceril-3-dimerato	3	3	3	3	3	3	3
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Aceite de castor hidrogenado	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Parafina líquida	7	7	7	7	7	7	7
Triglicérido caprílico/cáprico	7	7	7	7	7	7	7
Hexil laurato	4	4	4	4	4	4	4
Copolímero PVP/Eicoseno	2	2	2	2	2	2	2
Propilen glicol	4	4	4	4	4	4	4
Sulfato de magnesio	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Tocoferol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tocoferil acetato	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Ciclometicona	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Metilparabeno	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Agua	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100

Tabla 1 (continuación)

	1-8	1-9	1-10	1-11	1-12	1-13	1-15	1-16	1-16	1-17	1-18
Dióxido de titanio		2	5							3	3
bencilideno malonato polisiloxano				1					1	1	
Óxido de cinc								5	2		
2-metil-5,7-dihidroxicromen- 4-ona	5	5	5	5	7	5	5	5	5	5	8
UV-Pearl, OCR		10									5
UV-Pearl, EtilhexilDimetil[PABA			10								
UV-Pearl, Homosalato				10							
UV-Pearl, Etilhexil salicilato					10						
UV-Pearl , OMC, BP-3						10					
UV-Pearl, OCR, BP-3							10				
UV-Pearl, etilhexil dimetil PABA, BP-3								10			
UV-Pearl, homosalato, BP-3									10		
UV-Pearl, etilhexil salicilato, BP-3										10	
BMDBM											2
UV-Pearl OMC, 4-metilbencilideno alcanfor	25										
poligliceril-3-dimerato	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cera Alba	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Aceite de castor hidrogenado	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Parafina líquida	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Triglicérido caprílico/cáprico	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Hexil laurato	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Copolímero PVP/Eicoseno	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Propilen glicol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Sulfato de magnesio	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Tocoferol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tocoferil acetato	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Ciclometicona	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

ES 2 475 516 T3

Tabla1 (continuación)

	1-8	1-9	1-10	1-11	1-12	1-13	1-15	1-16	1-16	1-17	1-18
Metilparabeno	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Agua	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100

Tabla 2: Emulsiones O/W (aceite en agua), cantidades en % en peso

	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8	2-9	2-10
Dióxidos de titanio							3	3		2
bencilideno malonato polisiloxano	1	2				1	1		1	0,5
7,8,3',4'-tetrahidroxiflavona				1	2				1	1
etil 5,7-dihidroxi-cromen-4- ona-2-carboxilato	1	3		2		5		5	2	
2-metil-5,7-dihidroxicromen- 4-ona	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Metileno bis-benzotriazolilo tetrametilbutilfenol			1	2	1			1	1	0,5
Óxido de cinc					5	2				2
UV-Pearl, OMC	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Triglicérido caprílico/cáprico	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Oleil oleato										
Propileno glicol										
Gliceril estearato SE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ácido esteárico	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Persea Gratissima (aguacate)	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Metilparabeno	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Gliceril estearato, Ceteareth-20, Ceteareth-10, cetearil alcohol, Cetil palmitato										
Ceteareto-30										

Tabla2 (continuación)

	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8	2-9	2-10
Dicaprililo -éter										
Hexildecanol, hexildexillaurato										
Cocoglicéridos										
Trometamina										
glicerina	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Agua	agregar hasta 100	agregar hasta100	agregar hasta100	agregar hasta100	agregar hasta100	agregar hasta100	agregar hasta100	agregar hasta100	agregar hasta100	agregar hasta100

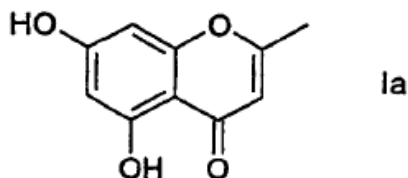
5

Tabla 3: Geles; cantidades en % en peso

	3-1	3-2	3-3	3 -4
a = gel acuoso				
Óxido de titanio				3
2-metil-5,7-dihidroxi-cromen-4-ona	1	2	1	1
Etil 5,7-dihidroxi-cromen-4-ona-2-carboxilato	2		2	
Bencilideno malonato polisiloxano	1	2	1	1
Metileno bis-benzotriazolilo tetrametilbutilfenol				
Óxido de cinc	2		2	
UV-Pearl , etilhexil metoxycinnamato	15	15	15	15
4-metilbencilideno alcanfor		2		
butilmetoxidibenzoílometano				
Fenilbencimidazol ácido sulfónico				
Prunus Dulcis	5	5	5	5
Tocoferil acetato	0,5	0,5	0,5	0,5
Triglicérido caprílico/cáprico	3	3	3	3
Octildodecanol	2	2	2	2
Decil oleato	2	2	2	2
PEG-8 (y) tocoferol (y) ascorbil palmitato (y) ácido ascórbico (y) ácido cítrico	0,05	0,05	0,05	0,05
Sorbitol	4	4	4	4
Poliacrilamida (y) C13-14 isoparafina (y) Laureth-7	3	3	3	3
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05
Metilparabeno	0,15	0,15	0,15	0,15
Trometamina				
Agua	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100	agregar hasta 100

REIVINDICACIONES

1. Utilización no-terapéutica del compuesto de la fórmula la



5 o de una preparación que contiene el compuesto de la fórmula la para la profilaxis contra las irregularidades de la piel o para reducir las mismas.

2. Utilización no-terapéutica según la reivindicación 1 para la profilaxis contra las arrugas, líneas finas, piel áspera o piel con poros grandes, o para reducir las mismas.

10 3. Utilización del compuesto de la fórmula la según la reivindicación 1 para producir una preparación adecuada para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de la piel que se encuentran asociadas a un defecto de queratinización, con relación a la diferenciación y la proliferación celular, para el tratamiento de otros defectos de la queratinización, para el tratamiento de otras enfermedades de la piel que se encuentran asociadas a un defecto de queratinización y que poseen un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico, y del reumatismo psoriásico y de atopías de la piel o de la atopía respiratoria, o también de la hipertrofia de las encías.

15 4. Utilización según la reivindicación 3 para el tratamiento del acné vulgar, del acné comedónico, del acné polimorfo, del acné rosácea, del acné nodular, del acné conglobata, de los acnés asociados a la edad, de los acnés que se producen como un efecto secundario, como el acné solaris, del acné asociado a medicamentos o del acné profesional, de las ictiosis, de los estados ictiosiformes, de la enfermedad de Darier, de la queratosis palmoplantar, de las leucoplasias, de los estados leucoplasiformes, de eczemas de la piel y de las mucosas (bucal) (liquen) y de todas las formas de psoriasis relacionadas con la piel, las mucosas y las uñas de los dedos de las manos y de los 20 pies.

5. Utilización del compuesto de la fórmula la según la reivindicación 1 para calmar la piel sensible e irritada, para la regulación preventiva de la síntesis de colágeno, de ácido hialurónico y de elastina, y para la regulación de la transcripción y traducción de enzimas degradadoras de la matriz.

25 6. Preparación que contiene el compuesto según la fórmula la según la reivindicación 1, así como al menos otro ingrediente para el cuidado de la piel y al menos un vehículo adecuado para aplicaciones tópicas.

7. Preparación según la reivindicación 6, caracterizada porque la preparación comprende el compuesto de la fórmula la en una cantidad de 0,01 a 20 % en peso.

30 8. Preparación según al menos una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque al menos un ingrediente adicional para el cuidado de la piel consiste en uno o en varios antioxidantes y/o vitaminas, donde la preparación no contiene derivados de retinol.

9. Preparación según al menos una de las reivindicaciones precedentes, donde la preparación contiene uno o varios filtros UV.

35 10. Preparación según la reivindicación 9, caracterizada porque el filtro UV es seleccionado del grupo constituido por 3-(4'-metilbencilideno)-di-alcanfor, 1-(4-terc.-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona, 4-isopropildibenzoilometano, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, octil metoxicinamato, 3,3,5-trimetil-ciclohexil salicilato, 4-(dimetilamino)ácido benzoico-2-etilhexiléster, 2-ciano-3,3-di-fenilacrilato de-2-etilhexiléster, 2-fenilbencimidazol-5-ácido sulfónico, así como sus sales de potasio, sodio y trietanolamina.

11. Preparación según al menos una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque al menos un ingrediente adicional para el cuidado de la piel consiste en ácidos pirimidincarboxílicos y/o en aril-oximas.

40 12. Procedimiento para producir una preparación, caracterizado porque el compuesto de la fórmula la según la reivindicación 1 es mezclado con un vehículo cosméticamente o dermatológicamente adecuado, o adecuado para ser utilizado en alimentos.