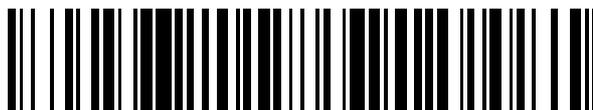


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 341**

51 Int. Cl.:

**C07C 39/205** (2006.01)

**C07D 311/28** (2006.01)

**C07D 311/72** (2006.01)

**C07D 339/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2006 E 06778610 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 1893555**

54 Título: **Bioprecursor a base de polifenol**

30 Prioridad:

**17.06.2005 FR 0506169**

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

**22.01.2015**

73 Titular/es:

**RHODIA CHIMIE (50.0%)  
40, rue de la Haie Coq  
93300 Aubervilliers, FR y  
CHANEL PARFUMS BEAUTÉ (50.0%)**

72 Inventor/es:

**DELAIRE, SABINE;  
ADAO, ADRIEN;  
DESMURS, JEAN-ROGER;  
GELO-PUJIC, MIRJANA;  
SAINT-JALMES, LAURENT y  
KASSEM, TAREK**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 527 341 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

Bioprecursor a base de polifenol.

- 5 La invención se refiere a bioprecursores de moléculas biológicamente activas de uso cosmético o terapéutico. Apunta particularmente a usos de dichos bioprecursores de moléculas para uso cosmético o dermatológico. También se refiere a las composiciones que contienen tales precursores y a los métodos de tratamiento asociados.
- 10 La oferta de composiciones cosméticas y/o dermatológicas es muy amplia. Entre los principios activos más utilizados en estas composiciones se pueden citar las vitaminas, como las vitaminas A, B, C, D, E y F empleadas por sus propiedades contra las sobrecargas ponderales, el envejecimiento de la piel, su desecamiento, su pigmentación, el acné y ciertas enfermedades de la piel tales como la soriasis y también para favorecer la cicatrización o la reestructuración de la piel.
- 15 Los antioxidantes son ampliamente utilizados en los productos de cuidado personal. Los más utilizados son los tocoferoles y los tocotrienoles que representan una familia homogénea de productos constituidos por un residuo hidroquinona sustituido por uno o varios grupos metilo y por una cadena poliisoprenica más o menos saturada. Los más utilizados son el  $\alpha$ -tocoferol, el  $\beta$ -tocoferol, el  $\gamma$ -tocoferol, el  $\alpha$ -tocotrienol. El DL- $\alpha$ -tocoferol, producto de síntesis, es la forma habitual de la vitamina E en las especialidades tópicas.
- 20 Entre los otros antioxidantes utilizados corrientemente, se pueden citar los polifenoles tales como el resveratrol, la quercetina, la luteolina, los galatos, ciertos aceites esenciales, el palmitato de ascorbilo, los antioxidantes fenólicos de síntesis tales como el butilhidroxitolueno (BHT) y el butilhidroxianisol (BHA).
- 25 La gran reactividad de estos antioxidantes, en particular a nivel de sus grupos fenólicos, los hace sensibles a la oxidación, lo que causa problemas de inestabilidad y de conservación de las composiciones tanto en el plano de la actividad antioxidante como del aspecto de las formulaciones, por ejemplo su coloración o también su olor. Es también conocido el proteger los grupos oxidantes con grupos protectores que estabilizan la molécula activa durante el almacenamiento y que son susceptibles de ser hidrolizados al entrar en contacto con enzima de la piel. A pesar de
- 30 que los conocimientos en este tema son todavía limitados, se considera generalmente que las lipasas, fosfatasas, glucosidasas, glucocerebrosidasas y una esfingomielinasa están presentes en el *Stratum corneum* y que unas esterasas están presentes en el *Stratum granulosum* de la epidermis (U. K. Jain *et al*, *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 22, (1995), Controlled Release Society, Inc, p 702-703).
- 35 Así, el documento EP-A-0 487 404 divulga la utilización de un derivado glucosilado del ácido ascórbico, en composiciones dermatológicas. Este derivado es hidrolizado por las enzimas cutáneas y libera el ácido ascórbico cuando estas composiciones se aplican sobre la piel. No obstante, la utilización de estos derivados no permite una liberación rápida y en cantidad suficiente de ácido ascórbico en la superficie de la piel.
- 40 El documento EP-A-0 710 478 divulga un producto para aplicación tópica que contiene un precursor de un activo cosmético o dermatológico (por ejemplo, vitaminas tales como retinol, ácido ascórbico) y una lipasa. El precursor es un éster que comprende por lo menos una función éster de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada, que tiene de 2 a 25, preferentemente de 12 a 18 átomos de carbono.
- 45 En el documento US 2004/0202624, los autores proponen unos conjugados que actúan a la vez como antioxidantes y como agentes que protegen de los rayos UV. Un flavonoide sirve de molécula de base sobre la que se injertan una o varias moléculas que tienen propiedades de absorción de los rayos UV. Más precisamente, el flavonoide lleva unos radicales R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> que se eligen de entre -H, -OH y -OA, designando A el agente anti-UV. Este documento utiliza las propiedades de protección contra los UVA de los flavonoides para proponer un conjugado que tiene un
- 50 espectro de protección amplio contra los UVA/B. La enseñanza de este documento engloba numerosas posibilidades, tanto en el número y la naturaleza de las moléculas anti-UV que se deben injertar, como en el injerto de radicales variados que favorecen la solubilidad en agua o en aceite, y en el modo de acción y la administración de los conjugados, entre conjugados que tienen una lipofilia suficiente para penetrar en las capas profundas de la piel, la asociación con agentes de transporte tales como liposomas, y el transporte sistémico a partir de una
- 55 administración oral. Ciertos grupos -OH que quedan libres sobre el conjugado pueden eventualmente ser esterificados con un ácido carboxílico seleccionado de entre los ácidos 2-etilhexanocarboxílico, butírico, valérico, hexanoico, ascórbico y láurico para favorecer la solubilidad en aceite, pudiendo el radical éster ser hidrolizado en la célula bajo el efecto de las esterasas. En contrapartida, este documento no se interesa por el comportamiento de estos diferentes conjugados *in situ* en relación con las enzimas de la piel. Por último, los conjugados tendrían una
- 60 actividad antioxidante ligada al flavonoide que permite estabilizar las formulaciones que los contienen. Se supone que esta actividad antioxidante está ligada a la presencia de grupos -OH libres.
- Ninguna de estas enseñanzas resuelve el problema de disponer de un compuesto biológicamente activo estable durante el almacenamiento, que tenga sin embargo un efecto antioxidante y/u otro efecto biológico en la superficie
- 65 de la piel y un efecto antioxidante y/u otro efecto biológico, por ejemplo cosmético o dermatológico, en las capas inferiores, en condiciones de durabilidad y de eficacia aceptables.

Otra dificultad mayor, que no está resuelta por las enseñanzas anteriores, es el asegurar al mismo tiempo una buena penetración tisular si se desea liberar una o varias moléculas activas, por ejemplo en la epidermis, la dermis y/o la hipodermis, y un poder antioxidante eficaz en las diferentes capas de la piel, incluyendo en superficie y en el *Stratum corneum*, en particular, y por lo tanto una actividad antioxidante inmediata o casi-inmediata después de la aplicación sobre la piel.

Sería por lo tanto de un interés principal el poder disponer de composiciones que sean estables durante el almacenamiento y que puedan, después de su aplicación sobre la piel, desarrollar una actividad duradera que tenga un abanico antioxidante eficaz a diferentes niveles de la piel, incluyendo en la superficie (efecto protector a partir de la aplicación o poco después de la aplicación) y en el *Stratum corneum*, apta para penetrar en las capas inferiores. Sería de un interés aún mayor el combinar con esto una actividad biológica de otra naturaleza, por ejemplo a nivel del *Stratum corneum*, del *Stratum granulosum* y/o de las capas inferiores de la piel, con fines de tratamiento terapéutico, en particular dermatológico, o cosmético.

La invención tiene por lo tanto por objetivo proponer unas moléculas y unas composiciones que las comprenden, que permitan cumplir estos objetivos.

Estos objetivos se logran mediante un bioprecursor que responde a la estructura:



en la que:

- PP representa un residuo polifenol en el que cada función hidroxilo está protegida por un grupo A o un grupo B;
- A es una cadena alquilo sustituida o no, saturada o insaturada, que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4, que está unida al polifenol por:
  - una función éster carboxílica sobre una función hidroxilo de dicho polifenol; o
  - medio de un espaciador A', en el que A está unido a A' por una función éster carboxílica, y A' está unido al polifenol mediante una función éster carboxílico sobre una función hidroxilo de dicho polifenol;
- n representa un entero superior o igual a 1, particularmente 1, 2, 3, 4 o 5;
- B es un precursor de una molécula biológicamente activa, que está unida al polifenol por:
  - una función éster carboxílico sobre una función hidroxilo de dicho polifenol; o
  - medio de un espaciador B', en el que B está unido a B' por una función éster carboxílico, y B' está unido al polifenol por una función éster carboxílico sobre una función hidroxilo de dicho polifenol;
- siendo dicha molécula biológicamente activa seleccionada de entre: una molécula cosméticamente activa, una molécula farmacéuticamente activa, una molécula dermatológicamente activa,
- siendo dicha molécula cosméticamente activa, farmacéuticamente activa, dermatológicamente activa, seleccionada de entre: polifenol, ácido lipoico, vitaminas A, B, C, D, E, F, ácidos retinoicos.
- m representa un entero superior o igual a 1, particularmente 1 o 2,

siendo el grupo A diferente del grupo B.

Se debe entender que cuando n es superior a 1, los grupos protectores A pueden ser idénticos o diferentes. De la misma manera, cuando m es superior a 1, los precursores B pueden ser idénticos o diferentes. El o los precursor(es) B que, como los grupos A protegen las funciones hidroxilo del polifenol, son diferentes de dichos grupos A en que confieren asimismo al bioprecursor de la invención una actividad terapéutica, en particular dermatológica, o cosmética.

El bioprecursor es susceptible de ser biohidrolizado bajo la acción de enzima(s) de la piel para restituir las funciones hidroxilo, liberar dicho polifenol y dicha molécula biológicamente activa, presente en forma de su precursor B en el bioprecursor. Se denomina así "bioprecursor polifuncional" a los bioprecursores de la invención que comprenden un polifenol y por lo menos un precursor B de la molécula biológicamente activa.

Resulta, de manera totalmente sorprendente, que el bioprecursor de la invención permite una liberación controlada y

progresiva de compuestos biológicamente activos y particularmente en las diferentes capas de la piel. Esto permite particularmente mejorar la biodisponibilidad de los compuestos biológicamente activos que se vehiculan en forma de un compuesto bioprecursor. En efecto, resulta que ciertas funciones hidroxilo de la molécula polifenol pueden ser liberadas aunque el bioprecursor se encuentre en las partes superiores de la piel, tales como el *Stratum corneum*, particularmente bajo la acción de las lipasas. Esto permite que el polifenol recupere su actividad antioxidante. Así, el bioprecursor puede presentar una actividad antioxidante desde su contacto con la piel y durante toda la travesía de la epidermis, en particular del *Stratum corneum*. Las otras funciones hidroxilo de la molécula polifenol también pueden ser liberadas cuando el bioprecursor penetra posteriormente en el tejido vivo, a nivel de las partes inferiores o profundas de la piel, tales como el *Stratum granulosum*, particularmente bajo la acción de las esterasas. Esto permite la liberación completa del polifenol y de las moléculas biológicamente activas B. Consideraciones sobre la fisiología de la absorción cutánea se mencionan en Agache *et al.*, *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (Paris) 12-235-C-30, (1995).

De forma ventajosa, los grupos protectores del polifenol son liberables únicamente cuando el bioprecursor de la invención está colocado en condiciones en las que las moléculas biológicamente activas deben actuar, lo que permite explotar sus propiedades de manera óptima. La liberación progresiva de compuestos biológicamente activos del bioprecursor permite asimismo evitar sobreconcentraciones locales y efectos de acumulaciones de moléculas activas, que pueden provocar irritaciones de la piel.

El bioprecursor de la invención presenta particularmente una penetración cutánea muy buena.

También se puede utilizar el polifenol como vector transcutáneo destinado a liberar un principio activo farmacéutico y hacerlo biodisponible para aplicaciones otras que dermatológicas. En particular, el principio farmacéutico liberado está destinado a ser vehiculado posteriormente por la sangre.

El bioprecursor de la invención presenta además la ventaja de ser perfectamente estable en una formulación cosmética, dermatológica o de otra forma terapéutica, y de no presentar ningún problema de compatibilidad con los excipientes y/o adyuvantes utilizados generalmente en dichas formulaciones.

Los grupos protectores A estabilizan los bioprecusores durante su almacenamiento pero son fácilmente hidrolizados por las enzimas de la piel y la hidrólisis empieza poco después del contacto con ésta, lo que permite al bioprecursor desarrollar rápidamente las propiedades antioxidantes del polifenol y las propiedades biológicamente activas de la molécula B. Los grupos A permiten además modular la cinética de biohidrólisis del bioprecursor y, por lo tanto, de liberación de los compuestos activos.

A procede ventajosamente de un ácido carboxílico lineal, ramificado o cíclico, por ejemplo seleccionado de entre el ácido etanoico, el ácido propanoico, el ácido butanoico lineal o ramificado, el ácido caproico y el ácido láurico.

En tanto que molécula biológicamente activa, se entiende unas moléculas de origen natural, artificial o sintético, o procedentes de las biotecnologías, que tienen una eficacia biológica. De este modo, en el campo de la cosmética, la molécula biológicamente activa tiene una eficacia sobre la piel a través de dianas biológicas con el fin de aportar efectos beneficiosos a la piel, por ejemplo para luchar contra la desecación, el envejecimiento o la pigmentación de la piel, o para favorecer la reestructuración de la piel o de su renovación celular.

En tanto que precursor B, se entiende un radical susceptible de ser liberado, por hidrólisis enzimática, en forma de una molécula biológicamente activa.

Cuando la invención prevé una aplicación terapéutica, dermatológica u otra, la molécula biológicamente activa es un principio activo farmacéutico, y el precursor B se elige en consecuencia.

La molécula biológica se selecciona de entre: polifenol, ácido lipoico, vitaminas A, B, C, D, E, F, ácidos retinoicos.

Se pueden seleccionar particularmente las moléculas biológicamente activas B y el polifenol con el fin de obtener unos efectos cosméticos dermatológicos diferentes, combinados, conjugados o sinérgicos.

Cuando el precursor B comprende una o más funciones alcohol OH, se las puede particularmente proteger mediante un grupo hidrocarbonado, que puede ser del mismo tipo que A, mediante una función éster carboxílico.

Las grandes familias de polifenoles utilizables son las siguientes:

- Estilbenoides: por ejemplo, resveratrol;
- Flavonoides:
  - o Las familias de los flavonol, flavona, isoflavona, antocianidinas, flavanol, flavilium;
  - o Ejemplos: quercetina, luteolina, catequina, epigallocatequina;

- Taninos:

- o Taninos hidrolizables: poliésteres de los ácidos gálico y elágico;
- o Taninos condensados: proantocianidoles;
- o Flortaninos: por ejemplo, fucofuroeckol;

- Fenilpropanoides: por ejemplo, curcumina, ácido cafeico y sus derivados, y en particular sus ésteres, por ejemplo, ácido  $[[ (2E)-3-(3,4-dihydroxifenil)-1-oxo-2-propenil]oxi]-3,4-dihydroxibencenopropanoico$  (ácido rosmarínico);

- Diarilheptanoides: curcuminoides: por ejemplo, tetrahydrocurcumina;

- Aurnas (por ejemplo Aureuson);

- Alquilpolifenoles (por ejemplo Cardol);

- Dihydrochalconas;

- Dihydroxicumarinas;

- Polihydroxifenilaminoácidos (por ejemplo hidroxitirosina) o polihydroxifenilaminoalcoholes (por ejemplo adrenalina);

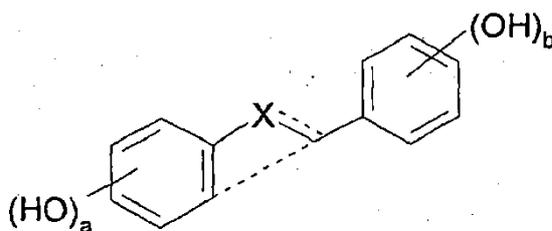
- Antracenona (por ejemplo aloína);

- Bencenodiolos, bencenotrioles (por ejemplo pirogalol);

- Polifenoles glucosilados: por ejemplo, hesperidina, diosmina.

Se entiende, en el sentido de la invención, en tanto que polifenol, una molécula que comprende por lo menos un ciclo aromático de tipo benceno, que comprende eventualmente uno o varios heteroátomos, y por lo menos 2 funciones alcohol OH. Los ciclos aromáticos pueden comprender ninguna, una o varias funciones alcohol OH. Según una característica de la invención, el polifenol es de un tipo que comprende por lo menos dos núcleos fenoles.

De este modo, puede, por ejemplo, responder a la fórmula siguiente:



en la que:

- a es 1, 2, 3, 4 o 5;

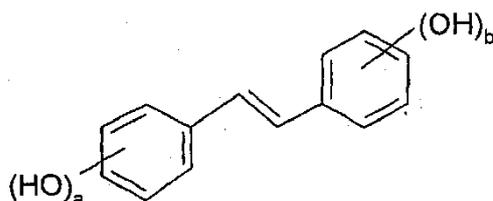
- b es 1, 2, 3, 4 o 5;

- X es N, S, O, CH, CH<sub>2</sub>, CO, NH;

- - - - - representa un enlace simple o un doble enlace;

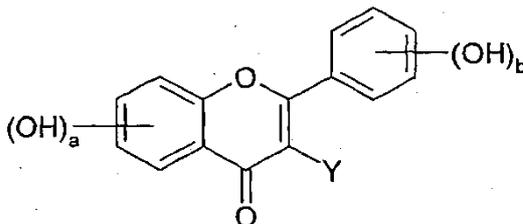
- - - - - representa una cadena, presente eventualmente, que forma un ciclo de 5 o 6 eslabones, incluyendo X y que comprende uno o varios doble enlaces, eventualmente uno o varios sustituyentes OH y/o uno o varios heteroátomos seleccionados de entre N, S, O situados en el ciclo y/o como sustituyente.

El polifenol puede particularmente responder también a la fórmula siguiente:



en la que a es 1, 2, 3, 4 o 5 y b es 1, 2, 3, 4 o 5 y preferentemente, a es 2 y b es 1.

5 El polifenol puede responder también a la fórmula siguiente:



en la que Y es H o OH, a es 1, 2, 3 o 4 y b es 1, 2, 3, 4 o 5, y preferentemente, a es 2 y b es 2.

10 Unos ejemplos preferidos de polifenoles son: resveratrol, luteolina, quercetina, hidroquinona, pirocatecol, ácido gálico, hidroxitirosol, tetrahidrocurcumina, silimarina, ácido elágico.

15 Cuando están presentes, los espaciadores A' y B', pueden ser, independientemente el uno del otro, una cadena hidrocarbonada preferentemente alifática que comprende por lo menos dos funciones ácidas (particularmente de tipo diácido) o por lo menos una función ácida y por lo menos una función hidroxilo (particularmente de tipo hidroxil-ácido) que comprende de 1 a 13 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 5. Estos espaciadores pueden asimismo llevar otras funciones hidroxilo, ácidos o aminas. Se entiende particularmente en tanto que espaciador, una molécula que permite unir, mediante unas funciones éster, dos moléculas que tienen unas funciones hidroxilo. El espaciador puede presentar asimismo un efecto biológico adicional, tal como por ejemplo un efecto hidratante para un hidroxil-ácido.

25 Preferentemente, A' y B' son independientemente uno del otro un residuo de ácido succínico, de ácido brasílico, de ácido láctico, de ácido salicílico, de ácido 2-hidroxibutanoico, de ácido 3-hidroxibutanoico o de ácido 4-hidroxibutanoico.

En particular, la presente invención tiene por objeto uno de los bioprecusores siguientes:

- 30 - pentanoato de (*E*)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-5-(1,2-ditolan-3-ilo) (o 3,5-diacetato-4'-lipoato de resveratrol = Res(Ac)<sub>2</sub>-Lipoato);
- succinato de (*E*)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-ilo (o 3,5-diacetato-4'-succiniltocoferilo de resveratrol = Res(Ac)<sub>2</sub>-succinato-Vit E);
- 35 - succinato de 4-[(*E*)-3,5-diacetoxiestiril]fenil-(2*Z*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)nona-2,4,6,8-tetraenilo (o 3,5-diacetato-4'-succinilretinilo de resveratrol = Res(Ac)<sub>2</sub>-succinato-Vit A);
- (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*,12*E*)-4-[(*E*)-3,5-diacetoxiestiril]fenildocosa-2,4,6,8,10,12-hexanoato (o 3,5-diacetato-4'docohexanoato de resveratrol, derivado de mono-omega-3);
- 40 - (*E*)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-4-hidroxi-3-metoxibenzoato (o 3,5-diacetato-4'-vanilato de resveratrol);
- (*E*)-4-3,5-diacetoxiestiril)fenil-3,4-diacetoxibenzoato (o 3,5-diacetato-4'-(3,4-diacetoxi)benzoato de resveratrol);
- 45 - (*E*)-4-[(*E*)-3,5-diacetoxiestiril]fenil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilato (o 3,5-diacetato-4'-ferulato de resveratrol);
- (*E*)-4-[(*E*)-3,5-diacetoxiestiril]fenil-3-(4-acetoxi-3-metoxifenil)acrilato (o 3,5-diacetato-4'-acetilferulato de resveratrol);
- 50 - (*E*)-4-[(*E*)-3,5-diacetoxiestiril]fenil-3-(4-metoxifenil)acrilato (o 3,5-diacetato-4'-(4-metoxi)cinamato de resveratrol);

- (*E*)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-2-acetoxibenzoato (o 3,5-diacetato-4'-acetilsalicilato de resveratrol);
- 5 - 7-acetoxi-2-(3,4-diacetoxifenil)-4-oxo-4*H*-cromen-5-il-5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato (o triacetato-lipoato de luteolina);
- 7-acetoxi-2-(3,4-diacetoxifenil)-4-oxo-4*H*-cromen-5-il-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-ilsuccinato (o triacetato-monosucciniltocoferilo de luteolina);
- 10 - 2-metoxi-4-(7-(3-metoxi-4-(prop-1-en-2-iloxi)fenil)-3,5-dioxoheptil)fenil-5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato (o monoacetato-monolipoato de tetrahidrocurcumina);
- 15 - 2-metoxi-4-(7-(3-metoxi-4-(prop-1-en-2-iloxi)fenil)-3,5-dioxoheptil)fenil-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-ilsuccinato (o monoacetato-monosucciniltocoferilo de tetrahidrocurcumina);

Entre los bioprecusores definidos arriba, se prefiere particularmente el pentanoato de (*E*)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-5-(1,2-ditiolan-3-il) (o 3,5-diacetato-4'-lipoato de resveratrol = Res(Ac)<sub>2</sub>-Lipoato) y el succinato de (*E*)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-6-ilo (o 3,5-diacetato-4'-succiniltocoferilo de resveratrol = Res(Ac)<sub>2</sub>-succinato-Vit E).

De una manera general, la invención se refiere a la aplicación de los bioprecusores descritos anteriormente en el campo terapéutico, por ejemplo dermatológico, o cosmético.

25 Asimismo, la presente invención tiene por objeto las composiciones que contienen por lo menos un bioprecursor según la invención, en una formulación tópica aceptable para la aplicación contemplada, terapéutica, dermatológica o cosmética. La invención se refiere también a la utilización de un bioprecursor tal como se ha definido anteriormente para la preparación de una composición terapéutica, dermatológica o cosmética.

30 A título de ejemplos, y de forma no limitativa, las composiciones que contienen por lo menos un bioprecursor según la invención pueden ser unas composiciones de cuidado personal para el rostro o el cuerpo, unas composiciones de cuidado personal adelgazantes, unas composiciones solares, unas composiciones perfumadas, unas composiciones de maquillaje, tales como unas unos maquillajes de fondo o polvos, unas composiciones para los labios en forma de bálsamos, de barra de labios o de brillo de labios, o unas composiciones de mascara, unas composiciones de  
35 higiene corporal, tales como geles de ducha o desodorantes.

El medio aceptable comprende generalmente agua, y/o una mezcla de agua y de cuerpo graso, y/o una mezcla de cuerpos grasos, y/o una mezcla de agua y de silicona. El campo técnico ofrece una amplia selección de formulaciones tópicas, y se pueden citar, sin querer ser exhaustivo: emulsiones (por ejemplo, Agua/Aceite,  
40 Aceite/Agua, Agua/Aceite/Agua, Aceite/Agua/Aceite, Agua/Silicona), suspensión, solución, pasta, pomada, gel acuoso, gel hidroalcoholico, crema, loción, polvo, jabón, spray, espuma.

Estas composiciones pueden contener asimismo unos aditivos cosméticos o dermatológicos aceptables. Estos aditivos pueden ser, en particular pero no de forma limitativa, unos tensioactivos, unos cuerpos grasos, tales como aceites, unas moléculas activas libres, tales como hidratantes o activos hidrófilos o lipófilos, unos conservantes,  
45 unos perfumes, unos quelantes, unos pigmentos, unos filtros, unos secuestradores, unas materias colorantes, unas cargas, unos humectantes, unos espesantes, unos gelificantes, unos agentes de textura, unos agentes de sabores, unos solventes, etc.

50 De manera no limitativa, unos aditivos que pueden ser empleados en las composiciones de la presente invención son los siguientes:

- los aceites, seleccionados particularmente de entre: los aceites de silicona, lineales o cíclicos, volátiles o no volátiles, tales como los polidimetilsiloxanos (dimeticonas), los polialquilciclosiloxanos (ciclometiconas) y los polialquilfenilsiloxanos (fenildimeticonas); los aceites sintéticos tales como los aceites fluorados, los alquilbenzoatos y los hidrocarburos ramificados tales como el poliisobutileno; los aceites vegetales y particularmente de soja o de jojoba; y los aceites minerales tales como el aceite de parafina;
- 55 - las ceras, tales como la ozoquerita, la cera de polietileno, la cera de abeja o la cera de carnauba;
- 60 - los elastómeros de silicona obtenidos particularmente por reacción, en presencia de un catalizador, de un polisiloxano que tiene por lo menos un grupo reactivo (hidrógeno o vinilo, particularmente) y que lleva por lo menos un grupo alquilo (particularmente metilo) o fenil, terminal y/o lateral, con una organosilicona tal como un organohidrogenopolisiloxano;
- 65 - los tensioactivos, preferentemente emulsionantes, ya sean iónicos, aniónicos, catiónicos o anfóteros, y en

- particular los ésteres de ácidos grasos y de polioles tales como los ésteres de ácidos grasos y de glicerol, los ésteres de ácidos grasos y de sorbitán, los ésteres de ácidos grasos y de polietilenglicol y los ésteres de ácidos grasos y de sucrosa; los éteres de alcoholes grasos y de polietilenglicol; los alquilpoliglucósidos; los polisiloxanos modificados poliéteres; la betaína y sus derivados; los policuaternios; las sales de sulfato de alcoholes grasos etoxilados; los sulfosuccinatos; los sarcosinatos; los alquil- y dialquifosfatos y sus sales; y los jabones de ácidos grasos;
- 5 - los cotensioactivos tales como los alcoholes grasos lineales y en particular los alcoholes cetílico y estearílico;
  - 10 - los espesantes y/o gelificantes, y en particular los homo- y copolímeros reticulados o no, hidrófilos o anfífilos, de ácido acrilometilpropano sulfónico (AMPS) y/o de acrilamida y/o de ácido acrílico y/o de sales o de ésteres de ácido acrílico; la goma de xantana o guar; los derivados celulósicos; y las gommas de silicona (dimeticonol);
  - 15 - los humectantes, tales como los polioles, entre los cuales la glicerina, el propilenglicol y los azúcares, y los glucosaminoglucanos tales como el ácido hialurónico y sus sales y ésteres;
  - 20 - los filtros orgánicos, tales como los derivados de dibenzoilmetano (entre los cuales el butil metoxidibenzoilmetano), los derivados de ácido cinámico (de entre los cuales el etilhexil metoxicinamato), los salicilatos, los ácidos *para*-aminobenzoicos, los  $\beta$ - $\beta'$ -difenilacrilatos, las benzofenonas, los derivados de bencidien-alcanfor, los fenilbencimidazoles, las triazinas, las fenilbenzotriazoles y sus derivados antranílicos;
  - 25 - los filtros inorgánicos, a base de óxidos minerales en forma de pigmentos o de nanopigmentos, recubiertos o no, y en particular a base de dióxido de titanio o de óxido de zinc;
  - 30 - los colorantes;
  - 35 - los conservantes;
  - 40 - las cargas, y en particular los polvos con efecto de "soft focus", que pueden ser particularmente seleccionados de entre las poliamidas, el silicio, el talco, la mica, las fibras (particularmente de poliamida o de celulosa);
  - 45 - los sequestradores tales como las sales de EDTA;
  - 50 - los perfumes;

y sus mezclas, sin que esta lista sea limitativa.

- 40 Ejemplos de dichos adyuvantes están citados en el diccionario CTFA (*International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, publicado por *The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association*, 9ª Edición, 2002).

45 Evidentemente, el experto en la materia procurará seleccionar este o estos eventuales aditivos de tal manera que las propiedades ventajosas ligadas intrínsecamente a la composición de la invención no se vean, o no se vean sustancialmente, alteradas por la o las adiciones contempladas.

50 Los bioprecursores y las composiciones según la invención son ventajosamente insensibles o poco sensibles a los factores exteriores tales como la luz o el calor, a las variaciones de pH y a los aditivos tales como tensioactivos, solventes, catalizadores metálicos. Esta estabilidad permite conservar la eficacia buscada y el aspecto visual y olor de las composiciones.

Las cantidades de los diferentes constituyentes de las composiciones son las utilizadas clásicamente en el campo considerado, por ejemplo cosmético y dermatológico.

55 La cantidad de bioprecursor en las composiciones de la invención depende de numerosos factores, entre los cuales se pueden citar, de forma no limitativa, el tipo de formulación, la naturaleza del bioprecursor, el modo de administración, la severidad de la patología eventual a tratar, la intensidad del efecto deseado, y otros. La cantidad de bioprecursor puede por ejemplo estar comprendida entre 0,001% y 20%, preferentemente entre 0,005% y 15%, más preferentemente entre 0,01% y 10%, ventajosamente entre 0,05% y 5% y todavía entre aproximadamente 0,08% y aproximadamente 2%.

65 La presente invención tiene también por objeto la utilización de un polifenol tal y como se ha descrito en la presente memoria, particularmente que comprende la totalidad o parte de sus funciones hidroxilo protegidas por grupos A, como vector que permite hacer penetrar uno o varias moléculas biológicamente activas, tales como las que se describen en la presente memoria, en la piel, y más particularmente en una o varias de las capas de la piel.

Los bioprecusores de la invención pueden estar fabricados mediante diferentes procedimientos conocidos en el estado de la técnica anterior, tales como unos procedimientos de acilación de derivados de fenoles (ver *Protective Groups in Organic Síntesis*, T.W. Green, second edition, (1991), página 162), unos procedimientos de desprotección selectiva de ésteres de fenoles utilizando sistemas enzimáticos.

5 La presente invención se refiere particularmente a un procedimiento de fabricación de bioprecusores de la invención que comprende por lo menos las etapas siguientes:

- 10 a) proteger el polifenol por per-esterificación, tal como peracetilación, por un compuesto A-Z, siendo Z una función susceptible de reaccionar con una función OH del polifenol para generar la unión éster entre el polifenol y A,
- b) desproteger selectivamente de forma que se obtenga una o varias funciones OH del polifenol, y
- 15 c) acoplar el producto intermedio obtenido después de la etapa b) con la molécula biológicamente activa B previamente activada.

En lo que se refiere a la etapa a), los peracetatos pueden estar preparados mediante peracetilación del resveratrol bajo condiciones estándar en presencia de piridina y de un exceso de anhídrido acético como descrito por H. Aft en *Journal of Organic Chemistry*, 26, (1961), 1958-1963. La reacción se efectúa calentando a 80°C durante algunas horas. La síntesis es clásica y conduce al producto deseado con muy buenos rendimientos.

En lo que se refiere a la desprotección selectiva de la etapa b), la desesterificación, por ejemplo desacetilación, selectiva de un compuesto peresterificado, por ejemplo peracetilado, se puede realizar mediante una enzima, como por ejemplo una lipasa microbiana, como ha sido descrito por Nicolosi *et al.* en *Journal of Molecular Catálisis B: Enzymatic*, 16, (2002), 223-229. La enzima utilizada es por ejemplo la lipasa de *Candida antartica* inmovilizada sobre una resina de polipropileno. La lipasa está comercializada por Novo Nordisk bajo el nombre Novozym SP435®.

La desesterificación o desacetilación catalizada por la lipasa se puede realizar ya sea mediante la reacción de hidrólisis en el medio acuoso, o bien por una alcoholisis en un solvente orgánico. Con más frecuencia se utiliza un medio "alcohol" y se habla de alcoholisis. La reacción se efectúa bajo condiciones "suaves" de temperatura (15 a 75°C) y de pH (5-8, si medio acuoso).

El producto se obtiene generalmente mediante una simple filtración de la enzima y mediante una concentración bajo presión reducida del medio de reacción.

En la etapa c), el acoplamiento del producto intermedio obtenido después de la etapa b) con la molécula biológicamente activa B previamente activada se puede efectuar mediante un método de acoplamiento conocido por el experto en la materia (DCC = dicitocarbodiimida, cloruración de una función ácida en cloruro de ácido, etc.).

La cloruración con el cloruro de tionilo es el método más utilizado ya que los productos formados son fácilmente obtenidos y utilizados sin aislamiento (ver J.S. Pizey, *Synthetic Reagents*, 1, (1974), 321). La reacción se realiza a una temperatura ambiente en un solvente anhídrido tal como el diclorometano.

El acoplamiento entre un alcohol y un ácido puede ser catalizado por un agente de deshidratación como por ejemplo dicitocarbodiimida (DCC). Las condiciones de reacción están descritas por M. Smith *et al.* en *J. Am. Chem. Soc.*, 80, (1958), 6204.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento cosmético de la piel que consiste en aplicar sobre dicha piel una composición tal y como la que se ha descrito previamente, cuyo bioprecursor contiene un precursor B de compuesto activo sobre el plano cosmético. La invención se refiere particularmente a un procedimiento cosmético de liberación de polifenol y de moléculas activas B a nivel del *Stratum corneum* o de los tejidos vivos de la piel por aplicación tópica sobre la piel de una composición tal y como se ha definido anteriormente.

La invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento dermatológico que consiste en aplicar sobre la piel una composición tal y como la que se ha descrito anteriormente, cuyo bioprecursor contiene un precursor B de compuesto activo desde un punto de vista dermatológico.

La invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento terapéutico que consiste en aplicar sobre la piel una composición tal y como la que se ha descrito anteriormente, cuyo bioprecursor contiene un precursor B de compuesto farmacéutico a transportar por vía transcutánea, particularmente, de acción sistémica.

La invención será descrita ahora con la ayuda de formas de realización consideradas a título de ejemplos no limitativos.

**Ejemplo 1: Síntesis de (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato (3,5-diacetato-4'-lipoato de resveratrol = Res(Ac)<sub>2</sub>-Lipoato)**

El éster mixto 3,5-diacetil-4'-lipoilresveratrol (1) se obtiene en cuatro etapas por esterificación de diacetato de resveratrol con cloruro de lipoilo en presencia de la trietilamina y de DMAP (dimetilaminopiridina) en tetrahidrofurano (THF) a 0°C.

a) Preparación del 3,5,4'-triacetato de resveratrol (Res(Ac)<sub>3</sub>)

A una solución de resveratrol (156 g de una gran pureza de 96%, 0,66 mol) en anhídrido acético (372 ml, 6 eq) se añade la piridina (10 eq) gota a gota bajo agitación a temperatura ambiente. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 1 hora. El producto se obtiene después de la precipitación en 3 l de agua, filtración y dos lavados sucesivos en agua. El triacetato de resveratrol se obtiene con un rendimiento cuantitativo y una pureza HPLC de 99% (300 nm) y una pureza molar medida por RMN de protón de 98%.

Punto de fusión = 120-121°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO/HMDS; 300 MHz): 2,21 (s, 3H); 2,23 (s, 6H); 6,85 (t, 2,2Hz, 1H); 7,10 (d, 8,5Hz, 2H); 7,15 (d, 16,5Hz, 1H); 7,23,(d, 2,2Hz, 2H); 7,28 (d, 16,5Hz, 1H); 7,57 (d, 8,5Hz, 2H).

b) Síntesis de 3,5-diacetato de resveratrol (Res(Ac)<sub>2</sub>)

El diacetato de resveratrol se obtiene por alcoholisis enzimática del triacetato de resveratrol (1.1) con la Novozyme® SP435 como está descrito por Nicolosi *et al.* (*Journal of Molecular Catálisis B: Enzymatic*, 16, (2002), 223-229) con ciertas modificaciones, a saber: el *tert*-butilmetiléter (TBME) se ha remplazado por acetonitrilo y la cantidad de enzima ha sido disminuida a 20% m/m. La alcoholisis del triacetato de resveratrol se realiza a escala de 200 g/l del triacetato de resveratrol a con n-butanol en presencia de 20% m/m de Novozyme SP435 en acetonitrilo a 65°C y en 15 horas. El producto bruto se obtiene por filtración de la enzima y por concentración bajo presión reducida del medio de reacción. El producto bruto es una mezcla de 88% de diacetato (1.2) y de 12% de monoacetato. Se ha purificado mediante cromatografía en columna de silicio con ciclohexano/acetato de etilo (4/1 v/v) como eluyente. El producto de obtiene con un rendimiento de 50% y una pureza medida por RMN de protón de 99%.

Punto de fusión = 134-136 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO/HMDS; 300 MHz): 2,22 (s, 6H); 6,72 (d, 8,5Hz, 2H); 6,78 (t, 2,2Hz, 1 H); 6,93 (d, 16,2Hz, 1H); 7,15 (d, 16,2Hz, 1H); 7,16 (d, 2,2Hz, 2H); 7,36 (d, 8,5Hz, 2H); 9,58 (s ancho, OH).

c) Síntesis de 3,5-diacetato-4'-lipoato de resveratrol (Res(Ac)<sub>2</sub>-Lipoato)

La síntesis del cloruro de ácido lipoico (ácido DL-tióctico) se ha llevado a cabo bajo argón y a una temperatura ambiente siguiendo un protocolo estándar: el ácido lipoico (5 g, 24 mmol) se solubiliza en diclorometano (40 ml) y se añade SOCl<sub>2</sub> (1,3 eq) gota a gota. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el cloruro de ácido lipoico formado se vierte sobre una solución de diacetato de resveratrol (1.2) (6 g, 19 mmol) en THF (100 ml), que contiene la trietilamina (3 eq) y el DMAP (0,45 eq). Después de 1 hora la mezcla de reacción se diluye con 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y después se lava con dos veces 90 ml de HCl 5% v/v. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhídrido, se filtra, y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto bruto (1,4 g) se purifica por cromatografía en una columna de silicio con ciclohexano/acetato de etilo (4/1 v/v) como eluyente. La fracciones que contienen el producto puro se evaporan para conducir a 5,95 g de 3,5-diacetato-4'-lipoato de resveratrol 1 (49% de rendimiento) de una pureza molar medida por RMN de protón de 96%.

Punto de fusión = 79-81°C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO/HMDS; 300 MHz): 1,42 (m, 2H); 1,60 (m, 4H); 1,84 (m, 1H); 2,23 (s, 6H); 2,36 (m, 1H); 2,53 (t, 7,4 Hz, 2H); 3,09 (m, 2H); 3,54 (m, 1H); 6,85 (t, 2,2 Hz, 1H); 7,08 (d, 8,5 Hz, 2H); 7,15 (d, 16,7 Hz, 1H); 7,23 (d, 2,2 Hz, 2H); 7,28 (d, 16,7 Hz, 1 H); 7,58 (d, 8,5 Hz, 2H).

**Ejemplo 2: Síntesis de (E)-4-((E)-3,5-diacetoxiestiril)fenil 3-(4-acetoxi-3-metoxifenil)acrilato (3,5-diacetato-4'-acetilferulato de resveratrol)**

El éster mixto 3,5-diacetato-4'-acetilferulato de resveratrol se obtiene en cinco etapas por esterificación de diacetato de resveratrol con el cloruro de ácido ferúlico O-acetilo en presencia de trietilamina y de DMAP en THF a 0°C.

a) Síntesis del ácido (E)-3-(4-acetoxi-3-metoxifenil)acrílico (ácido ferúlico O-acetilo)

El ácido ferúlico (10 g, 51 mmol) se solubiliza en 100 ml de THF anhídrido, bajo argón. Se carga rápidamente la trietilamina (8,7 ml, 61 mmol, 1,2 eq), y después la DMAP (3,34 g, 27 mmol, 0,5 eq) a temperatura ambiente y bajo

argón. Se carga por último el anhídrido acético (5,9 ml, 61 mmol, 1,2 eq), en 3 min, a temperatura ambiente. Se mantiene bajo agitación, a temperatura ambiente, durante 18 h, y después se transfiere el medio a un decantador. Se diluye este medio con 100 ml de THF, se acidifica con 40 ml de HCl 5% v/v y se lava la fase orgánica con 5 x 40 ml de H<sub>2</sub>O. La fase orgánica final se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y después se evapora en seco en un evaporador rotatorio (40°C, 30 mbar). Se obtienen 9,5 g de un sólido bruto amarillo con un rendimiento bruto de 79% y una pureza molar medida por RMN de 86%. El producto se emplea en la etapa siguiente sin purificación.

b) Acetato de (E)-4-(3-cloro-3-oxoprop-1-enil)-2-metoxifenilo (cloruro del ácido ferúlico O-acetilo)

En una suspensión de ácido ferúlico O-acetilo (6,24 g, 26 mmol) en 30 ml de cloroformo, se carga el DMF (200 µl, 26 mmol), y después el cloruro de tionilo (2,35 ml, 32 mmol, 1,2 eq), a temperatura ambiente. Se calienta a reflujo durante 4 h, y después se deja que el medio vuelva a temperatura ambiente y se evapora en seco el medio en un evaporador rotatorio. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento bruto cuantitativo. El producto se emplea en la etapa siguiente sin purificación.

c) Acrilato de (E)-4-[(E)-3,5-diacetoxiestirilfenil 3-(4-acetoxi-3-metoxifenil)-acrilato (3,5-diacetato-4'-acetilferulato de resveratrol)

Se carga el diacetato de resveratrol (1,92 g, 5 mmol) que se solubiliza en 10 ml de THF anhídrido. Se carga rápidamente la trietilamina (2,15 ml, 15 mmol, 3 eq), y después la DMAP (121 mg, 1 mmol, 0,2 eq). Se carga a temperatura ambiente una solución de cloruro de ácido ferúlico O-acetilo (1,27 g, 5 mmol, 1 eq) solubilizado en 10 ml de THF anhídrido + 3 ml de diclorometano. Después de 4h de agitación a temperatura ambiente, el medio se transfiere a un decantador, se diluye con 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y después con 4 x 30 ml de H<sub>2</sub>O. La fase orgánica final se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en seco en un evaporador rotatorio.

Se obtienen 2,84 g de sólido bruto con un rendimiento cuantitativo. El producto bruto se solubiliza en diclorometano, y después se precipita con pentano. El producto final se aísla con un rendimiento de 50% y una pureza molar de 76% y de 24% de diacetato de resveratrol de partida.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, HMDS, 300 MHz): 2,22 (s, 9H); 3,79 (s, 3H); 6,50 (d, 15,9 Hz, 1H); 7,09 (d, 8,5 Hz, 2H); 7,43 (d, 8,5 Hz, 2H); 7,75 (d, 15,9 Hz, 2H).

**Ejemplo 3: Síntesis de succinato de (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-ilo (3,5-diacetato-4'-monosucciniltocoferilo de resveratrol = Res(Ac)2-succinil-Vit E)**

El éster mixto 3,5-diacetato-4'-succiniltocoferilo se obtiene en tres etapas por esterificación de diacetato de resveratrol con cloruro de tocoferilsuccinato en presencia de trietilamina y de DMAP en THF a 0°C.

a) Síntesis del ácido 4-oxo-4-(2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-ilo)butanoico (vitamina E succinato)

El α-tocoferol racémico (10,2 g, 23 mmol) y el anhídrido succínico (1,5 eq) se disuelven en 50 ml de diclorometano. Se les añaden la DMAP (0,5 eq) y la trietilamina (1,05 eq) y la reacción se sigue por cromatografía en capa fina (CCF) (acetato de etilo/ciclohexano 50/50 v/v). La mezcla de reacción se agita durante 1 noche a temperatura ambiente y protegida de la luz. La mezcla se diluye con 40 ml de diclorometano, se lava con HCl 5% v/v, y después con H<sub>2</sub>O y la fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y después se evapora en seco con un evaporador rotatorio. El producto bruto se obtiene con un rendimiento cuantitativo. Este producto bruto se solubiliza en éter dietílico y esta solución se filtra a través de una torta de silicio. El filtrado obtenido se evapora a sequedad en un evaporador rotatorio. Se obtiene un aceite que se solidifica a 4°C. El producto se aísla con un rendimiento de 70% y una pureza molar de 94% (medida con RMN <sup>13</sup>C).

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 75 MHz): 11,7 (CH<sub>3</sub>Ph); 11,9 (CH<sub>3</sub>Ph); 12,8 (CH<sub>3</sub>Ph); 19,6 (cadena 2CH<sub>3</sub>); 20,5 (ciclo CH<sub>2</sub>); 21,0 (cadena CH<sub>2</sub>); 22,5 (cadena CH<sub>3</sub>); 22,6 (cadena CH<sub>3</sub>); 23,8 (ciclo CH<sub>3</sub>); 24,4 (cadena CH<sub>2</sub>); 24,7 (cadena CH<sub>2</sub>); 27,9 (cadena CH); 28,5 (CH<sub>2</sub>C=O); 28,9 (CH<sub>2</sub>C=O); 31,0 (ciclo CH<sub>2</sub>); 32,7 (cadena CH); 32,7 (cadena CH); 37,5 (cadena 4 CH<sub>2</sub>); 39,3 (cadena CH<sub>2</sub>); 39,9 (cadena CH<sub>2</sub>); 75,0; ciclo Q); 117,3 (Q arom); 123,0 (Q arom); 124,8 (Q arom); 126,7 (Q,arom); 140,4 (Q arom); 149,4 (Q arom); 170,7 (COOPh); 177,8 (COOH).

b) Síntesis de 2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il-4-cloro-4-oxobutanoato (cloruro de vitamina E succinato)

La síntesis del cloruro de tocoferilsuccinato se ha realizado bajo argón a temperatura ambiente siguiendo un protocolo estándar (un ligero exceso de SOCl<sub>2</sub>, trietilamina, diclorometano) a temperatura ambiente y bajo argón. El cloruro de ácido no se aísla y se emplea tal cual en la etapa siguiente de esterificación.

c) Síntesis de succinato de (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-ilo (3,5-diacetato-4'-succiniltocoferilo de resveratrol = Res(Ac)<sub>2</sub>-succinato- Vit E)

La solución de 3,5-diacetato de resveratrol (1.2) (2,21 g), trietilamina (i,1 eq) y DMAP (0,2 eq) en THF (10 ml) se vierte directamente en la solución de cloruro de tocoferilsuccinato en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obtenida anteriormente en la etapa b).

Se obtiene un rendimiento cuantitativo de producto bruto. Después de la purificación en una columna de silicio con una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano 30/70 v/v como eluyente, se obtiene un rendimiento de 55% de diacetato de resveratrol-succinato-Vit E de una pureza molar de 98% analizada por RMN.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/HMDS; 300 MHz): 0,80 (m, 12H); 1,04 - 1,49 (m, 24H); 1,72 (m, 2H); 1,92 (s, 3H); 1,96 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 2,24 (s, 6H); 2,53 (t, 6,6Hz, 2H); 2,97 (m, 4H); 6,77 (t, 2,2Hz, 1 H); 6,89 (d, 16,2 Hz, 1H); 6,99 (d, 16,2 Hz, 1 H); 7,03 (d, 8,5Hz, 2H); 7,05 (d, 2,2Hz, 2H); 7,41 (d, 8,5Hz, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>/TMS; 75 MHz): 11,7 (CH<sub>3</sub>Ph); 12,0 (CH<sub>3</sub>Ph); 12,9 (CH<sub>3</sub>Ph); 19,6 (cadena 2CH<sub>3</sub>); 20,5 (ciclo CH<sub>2</sub>); 21,0 (cadena CH<sub>2</sub>); 21,0 (2CH<sub>3</sub>C=O); 22,6 (cadena CH<sub>3</sub>); 22,6 (cadena CH<sub>3</sub>); 23,9 (ciclo CH<sub>3</sub>); 24,4 (cadena CH<sub>2</sub>); 24,7 (cadena CH<sub>2</sub>); ((2,8 CH<sub>2</sub> ciclohexano)); 27,9 (cadena CH); 28,7 (CH<sub>2</sub>C=O); 29,2 (CH<sub>2</sub>C=O); 31,0 (ciclo CH<sub>2</sub>); 32,6 (cadena CH); 32,7 (cadena CH); 37,5 (cadena 4CH<sub>2</sub>); 39,3 (cadena CH<sub>2</sub>); 39,9 (cadena CH<sub>2</sub>); 75,0 (ciclo Q); 114,3 (CH arom); 116,8 (2CH arom); 117,3 (Q arom); 121,8 (2CH arom); 123,0 (Q arom); 124,9 (Q arom); 126,6 (Q arom); 127,1 (CH etilénico); 127,6 (CH arom); 129,6 (CH etilénico); 134,5 (Q arom); 139,5 (Q arom); 140,4 (Q arom); 149,4 (Q arom); 150,3 (Q arom); 151,2 (Q arom); 168,9 (2COCH<sub>3</sub>); 170,7 (COOPh); 170,7 (COOPh).

**Ejemplo 4: Síntesis de 7-acetoxi-2-(3,4-diacetoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-5-il-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il succinato (triacetato-succiniltocoferilo de luteolina = Lut(Ac)<sub>3</sub>-succinato-Vit E)**

El éster mixto de luteolina y de vitamina E (triacetato-monosucciniltocoferilo de luteolina) se obtiene en cuatro etapas por esterificación de triacetato de luteolina con el cloruro de vitamina E succinato en presencia de trietilamina y de DMAP en THF a 0°C.

a) Síntesis de 3',4',7-triacetato de luteolina (Lut(Ac)<sub>3</sub>)

Sobre una suspensión de luteolina (40,8 g, 0,14 mol) en *tert*-butilmetiléter (1 L, 60 eq), se vierte rápidamente trietilamina (3,5 eq, 68 ml), y después lentamente, bajo argón y a temperatura ambiente, anhídrido acético (3,1 eq, 41 ml). El medio se calienta posteriormente a 50°C durante 2 horas. Después de la filtración del medio de reacción, el producto obtenido se retoma en diclorometano, y después se lava dos veces con una solución HCl 5% v/v. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. Después de evaporación del solvente, el triacetato de luteolina se obtiene con un rendimiento de 80% y una pureza molar medida por RMN de protón de 85,5%.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, HMDS, 300 MHz): 2,25 (s, 6H); 2,27 (s, 3H); 6,51 (d, 2,2 Hz, 1 H); 6,60 (s, 1H); 6,78 (d, 2,2 Hz, 1H); 7,30 (d, 8,2 Hz, 1H); 7,66 (m, 1H); 7,68 (dd, 8,2 y 2,2 Hz, 1 H); 12,53 (s)

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 75 MHz): 20,5 (CH<sub>3</sub>CO); 20,6 (CH<sub>3</sub>CO); 21,1 (CH<sub>3</sub>CO); 100,9 (CH arom); 105,5 (CH arom), 106,4 (CHCO); 108,7 (Q arom); 121,8 (CH arom); 124,3 (CH arom); 124,6 (CH arom); 129,4 (Q arom); 142,6 (Q arom); 145,1 (Q arom); 156,0 (Q arom); 156,5 (Q arom); 161,8 (Q arom); 162,7 (Q arom); 167,6 (COAc); 167,8 (COAc); 168,2 (COAc).

b) Síntesis de triacetato-succiniltocoferilo de luteolina (Lut(Ac)<sub>3</sub>-succinato-Vit E)

En una suspensión de triacetato de luteolina (2,28 g, 5,5 mmol) en 50 ml de diclorometano, se añaden la trietilamina (0,75 ml, 1,1 eq) y la 4-DMAP (120 mg, 0,2 eq). Posteriormente se vierte lentamente, bajo argón y a temperatura ambiente, 1 equivalente de la solución de cloruro de α-tocoferilsuccinato obtenida como se ha descrito anteriormente. Después de 17 horas de reacción, la suspensión obtenida se recoge en diclorometano, y se lava después dos veces en con solución HCl 5% v/v. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del solvente, se obtienen 3,4 g, es decir un rendimiento de 52%.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, HMDS, 300 MHz): 0,80 (m, 12H); 1,04 - 1,5 (m, 24H); 1,72 (m, 2H); 1,90 (s, 3H); 1,95 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 2,28 (s, 9H); 2,52 (t, 6,8 Hz, 2H); 2,96 (m, 4H); 6,54 (s, 1H); 6,78 (m-car mezcla, 1 H); 7,28 (m-car mezcla, 2H); 7,66 (m, 2H).

**Ejemplo comparativo 5: Síntesis de 3,5,4'-tricaproato de resveratrol (Res(caproato)<sub>3</sub>)**

El caproato (trihexanoato) de resveratrol se obtiene por esterificación de resveratrol con el cloruro de hexanoilo en presencia de trietilamina en THF a temperatura ambiente.

Se añade gota a gota la trietilamina (8 ml; 3,3 eq) a una solución de resveratrol (4 g; 17,5 mmol) en THF (100 ml) bajo agitación a temperatura ambiente. El medio de reacción se enfría a 0°C y se añade el cloruro de hexanoilo (8,2 ml; 3 eq) gota a gota. El medio de reacción se agita a temperatura durante 72 h. Posteriormente el medio se lava con 3 veces 30 ml de solución saturada de bicarbonato (pH 11). La fase acuosa se extrae con diclorometano y esta fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidrido. Después de una concentración bajo presión reducida, se recuperan 5,2 g de un aceite amarillo de una pureza másica medida por RMN de 82%. El producto puro se obtiene con un rendimiento de 80% después de una purificación en columna de silicio con acetato de etilo/ciclohexano (20/80 v/v) como eluyente.

<sup>1</sup>H (DMSO, HMDS, 300 MHz): 0,85 (m, 9H); 1,28 (m, 12H); 1,59 (m, 6H); 2,52 (m, 6H); 6,82 (t, 2,2 Hz, 1H); 7,07 (d, 8,8 Hz, 2H); 7,16 (d, 16,7 Hz, 1H); 7,21 (d, 2,2 Hz, 2H); 7,28 (d, 16,7 Hz, 1H); 7,57 (d, 8,8 Hz, 2H).

#### Ejemplo 6: Síntesis de 3,5-diacetato-4'-caproato de resveratrol (6)

El compuesto 6 se sintetiza como se ha descrito en el Ejemplo 1, reemplazando el cloruro de ácido lipoico por cloruro de hexanoilo (caproilo). Se carga el diacetato de resveratrol (4 g, 12,8 mmol) que se solubiliza en 60 ml de THF anhidrido. Se añade gota a gota la trietilamina (1,5 eq), y después el cloruro de hexanoilo (2,72 ml; 1,5 eq) en un baño helado (0°C). Después de 17 h de agitación a temperatura ambiente, el medio se transfiere a un decantador, se lava con 10 ml de una solución saturada de bicarbonato, y después se extrae con tres veces 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con tres veces 20 ml de agua, y se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidrido. El producto bruto se obtiene después de una concentración bajo presión reducida con un rendimiento de 90% y una pureza másica de 80%.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, HMDS, 300 MHz): 0,87 (m, 3H); 1,2-1,3 (m, 4H); 1,69 (m, 2H); 2,23 (s, 6H); 2,48 (t, 7,7 Hz, 2H); 6,75 (t, 1,9 Hz, 1 H); 6,89 (d, 15,9 Hz, 1 H); 6,99 (d, 15,9 Hz, 1 H); 7,01 (d, 8,5 Hz, 2H); 7,04 (d, 1,9 Hz, 2H); 7,41 (d, 8,5 Hz, 2H).

#### Ejemplo comparativo 7: Síntesis de 3,5,4'-trilipoato de resveratrol (Res(Lipoato)<sub>3</sub>)

El trilipoato de resveratrol se obtiene a través del cloruro de ácido lipoico preparado *in situ* bajo argón a temperatura ambiente en diclorometano. La reacción de acilación conduce a una mezcla de los productos de acoplamiento (monolipoatos fenólico y resorcínico, dilipoatos y trilipoatos). Los trilipoatos se obtienen después de una cromatografía sobre silicio. El producto no se ha caracterizado por razones de insolubilidad. Por las mismas razones, no puede ser biohidrolizado (véase la Tabla 1).

#### Ejemplo 8: Preparación de un extracto enzimático

Las enzimas utilizadas en los ensayos de bio-hidrólisis *in vitro* se han obtenido mediante el método de "tape stripping" como se describe en la bibliografía (Anala. Biochem., 290, (2001), 179-185; Skin Pharmacol. Appl. Physiol., 12, (1999), 182-192). Las muestras de *Stratum corneum* se extraen con el esparadrapo quirúrgico (de tipo Blenderm 3M Health Care, St. Paul, Minnesota, USA) Los tampones utilizados en los ensayos de bio-hidrólisis son: 50 mM Tris (tris[hidroximetil]aminometano) pH 7,3 y 8; 50 mM Na-acetato pH 5,5; 50 mM MES (ácido 2[N-morfolino]-etansulfónico) pH 6 y 50 mM fosfato pH 6,5.

#### Ejemplo 9: Bio-hidrólisis

##### a) Biohidrólisis con enzimas cutáneas obtenidas por "tape-stripping"

Los precursores se solubilizan en acetonitrilo a una concentración de 1 g/l. Para los ensayos de biohidrólisis se añaden 50 µl de acetonitrilo en 900 µl de extracto enzimático en el tampón de pH elegido. Las mezclas de reacción se incuban a 35°C sin agitación y protegidas de la luz. La evolución de la biohidrólisis se determina por HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) con polaridad de fase invertida. Los controles se realizan en las mismas soluciones sin extractos enzimáticos de la piel, para determinar la estabilidad química de los productos.

##### b) Biohidrólisis con colesterol esterasa animal.

La enzima utilizada es la colesterol esterasa de páncreas bovino, de la clase E.C. 3.1.1.13 (SIGMA C-3766). Los precursores se preparan como se ha descrito en el Ejemplo 9 a.

Los resultados se presentan en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Sustrato (Precursor)	Enzima	Tiempo de biohidrólisis (h)	Tasa de biohidrólisis (%)	Activo(s) liberado(s) por biohidrólisis	
				Polidenol (PP)	A
Res(caproato) <sub>3</sub>	<i>Stratum corneum</i>	168	98	Resveratrol	Caproato
Res(Ac) <sub>2</sub> -caproato	<i>Stratum corneum</i> *	72	95	Resveratrol	Acetato + Caproato
Res(lipoato) <sub>3</sub> *					
Res(Ac) <sub>2</sub> -lipoato	<i>Stratum corneum</i>	48	87	Resveratrol + ácido lipoico	Acetato
Res(Ac) <sub>2</sub> -succinato-Vit E**	<i>Stratum corneum</i>	96	26	Res-succinato-Vit E**	Acetato
Res(Ac) <sub>2</sub> -succinato-Vit E	Colesterol esterasa animal	2	80	Resveratrol	Acetato + Succinato
Res(Ac) <sub>2</sub> -ferulato(Ac)	<i>Stratum corneum</i>	24	99	Resveratrol	Acetato
Lut(Ac) <sub>3</sub> -succinato-Vit E	<i>Stratum corneum</i>	6,5	71	Resveratrol	Acetato + Succinato
		5	70	Luteolina	Vitamina E

\* Reacción no realizada ya que el precursor es insoluble en el medio

\*\* Las lipasas del *Stratum corneum* hidrolizan los grupos acetilo del precursor y dan lugar a un producto intermedio (Res-succinato-Vit E) que posee a su vez una actividad antioxidante gracias a los grupos OH de la parte resveratrol diacetilados

Unas esterases están presentes naturalmente en el *Stratum granulosum*. Los ejemplos con el Res(Ac)<sub>2</sub>-succinato-Vit E muestran el potencial de liberación de activos a nivel de la piel, mediante la acción de las enzimas del *Stratum corneum* sobre los grupos acetato, que permite liberar rápidamente el poder antioxidante de los grupos alcohol, así como también la acción de las enzimas del *Stratum granulosum* sobre la separación de los activos.

#### Ejemplo 10: Formulación Aceite en Agua

Se realiza una formulación de Res(Ac)<sub>2</sub>-Lipoato (Compuesto del ejemplo 1 según la invención) al 1% de tipo aceite en agua que posee la composición siguiente (los porcentajes se expresan en masa):

Agua	78,90
EDTA tetrasódico	0,10
1,3-butilenglicol	5,00
Emulium Delta <sup>®1)</sup>	4,00
Palmitato de etilhexilo	5,00
Alcohol cetílico	0,20
Dimeticona	3,00
Phénonip <sup>®2)</sup>	1,00
Acetato de 2-DL-tocoferol	0,30
Res(Ac) <sub>2</sub> -Lipoato según la invención	1,00
Ácido cítrico al 50%	0,08
Agua	0,92
1) Emulium <sup>®</sup> Delta: alcohol cetílico + estearato de glicerilo + estearato de PEG-75 + ceteth-20 + esteareth-20.	
2) Phénonip <sup>®</sup> : fenoxietanol + metilparabeno + etilparabeno + butilparabeno + propilparabeno + isobutilparabeno.	

La formulación así obtenida presenta una buena estabilidad después de 56 días en la estufa a 45°C.

#### Ejemplo 11: Ejemplos de formulaciones

Las formulaciones siguientes se proporcionan a título puramente ilustrativo. Los % se expresan en masa, en relación a la masa total de la composición.

##### Formulación 11.1: Formulación anhídrido

Denominación INCI	Cantidad
SURFACTIN DE SODIO	0,50
GLICERINA	24,90
1,3 BUTILENGLICOL	7,50
CICLOMETICONA 5	14,00
DIMETICONA 5	10,00
ISONANOATO DE ISONONILO	10,00
LIMNANTHES ALBA	10,00
ISODODECANO	13,00
CETIOL CC	10,00
Bioprecursor según el ejemplo 1	0,10
Total	100,00

##### Formulación 11.2: Formulación Agua en Aceite (Agua/Aceite)

Denominación INCI	Cantidad
ETILHEXIL PALMITATO	14,00
PROPIPARABENO	0,30
PEG-30 DIPOLIHIDROXIESTEARATO	3,00
DIMETIL SILIATO DE SILICIO	2,00
POLIISOBUTENO HIDROGENADO	31,49
COMPOLIMERO ETILENO/PROPILENO/ESTIRENO	2,62
COMPOLIMERO BUTILENO/ETILENO/ESTIRENO	0,88
BHT	0,01
AGUA	42,10
CLORURO DE SODIO	0,80
EDTA TETRASÓDICO	0,05
GLICERINA	2,00
METILPARABENO	0,30
GOMA XANTANA	0,35

## ES 2 527 341 T3

Denominación INCI	Cantidad
Bioprecursor según el Ejemplo 1	0,10
Total	100,00

### Formulación 11.3: Formulación Agua/Silicona

Denominación INCI	Cantidad
CICLOPENTASILOXANO	24,25
PEG/PPG-20/15 DIMETICONA	1,00
DIMETICONA	5,00
CROSPOLÍMERO C <sub>30-45</sub> ALQUIL CETEARIL DIMETICONA	2,25
TOCOFERILACETATO	0,30
FENOXIETANOL	0,72
METILPARABENO	0,16
ETILPARABENO	0,04
BUTILPARABENO	0,04
PROPILPARABENO	0,02
ISOBUTILPARABENO	0,02
AGUA	58,10
CLORURO DE SODIO	1,00
POLISORBATO-20	1,00
BUTILENGLICOL	3,00
GLICERINA	3,00
Bioprecursor según el Ejemplo 1	0,10
Total	100,00

### 5 Formulación 11.4: Formulación de tipo suero

Denominación INCI	Cantidad
AGUA	85,19
EDTA TETRASÓDICO	0,05
POLIETILENGLICOL	5,00
ACRILATOS/C10-30 ALQUIL ACRILATO CROSPOLÍMERO	0,35
COPOLÍMERO AMONIACO ACRILOILDIMETILTAURATO/VP	0,30
GLICERINA	4,43
PEG-8	1,00
POLIACRILATO DE SODIO	0,04
CAPRILIL GLICOL	0,15
PEG-11 METIL ETER DIMETICONA	3,00
PROPILENGLICOL	0,01
PROPILPARABENO	0,01
METILPARABENO	0,31
HIDRÓXIDO DE SODIO	0,06
Bioprecursor según el Ejemplo 1	0,10
Total	100,00

### Formulación 11.5: Formulación de tipo suero Agua/Silicona

Denominación INCI	Cantidad
CICLOPENTASILOXANO	28,97
PEG/PPG-18/188 METICONA	0,90
CICLOHEXASILOXANO	4,38
SORBITAN SESQUIOLEATO	0,50
COPOLÍMERO PEG-45/DODECIL GLICOL	1,00
ISOCETIL ESTEARATO	1,00
ACEITE DE RICINO HIDROGENADO	0,25
CROSPOLÍMERO C <sub>30-45</sub> ALQUIL CETEARIL DIMETICONA	2,25
BHT	0,01
PALMITATO DE ASCORBILO	0,01
ESTEARATO DE GLICERILO	0,01
GLICERINA	1,50
PROPILENGLICOL	1,50
AGUA (AGUA)	48,06

ES 2 527 341 T3

Denominación INCI	Cantidad
EDTA TETRASÓDICO	0,05
GOMA SCLEROTIUM	0,20
CLORURO DE SODIO	0,80
POLÍMERO ENTRECRUZADO HDI/TRIMETIOL HEXILLACTONA	2,45
SILICIO	2,55
ALCOHOL DENAT	3,00
METILPARABENO	0,25
CLORFENESINA	0,26
Bioprecursor según el Ejemplo 1	0,10
Total	100,00

Formulación 11.6: Formulación Gel Hidro-alcohólico

Denominación INCI	Cantidad
AGUA (AGUA)	56,95
EDTA TETRASÓDICO	0,05
POLÍMERO ENTRECRUZADO ACRILATOS/VINIL ISODECANOATO	0,50
GLICERINA	5,00
PROPILENGLICOL	8,00
POLÍMERO ENTRECRUZADO ACRILATOS/C <sub>10-30</sub> ALKIL ACRILATO	0,20
PENTILENGLICOL	6,00
CICLOPENTASILOXANO	6,00
DIMETICONA	1,74
DIMETICONOL	0,26
ALCOHOL DENAT	15,00
TETRAHIDROXIPROPIL ETILENDIAMINA	0,20
Bioprecursor según el Ejemplo 1	0,10
Total	100,00

5 Formulación 11.7: Formulación Gel-Crema

Denominación INCI	Cantidad
AGUA (AGUA)	75,36
EDTA TETRASÓDICO	0,05
GLICERINA	7,26
COPOLÍMERO AMONIACO ACRILOILDIMETILTAURATO/VP	0,80
CROSPOLÍMERO ACRILATOS/C <sub>10-30</sub> ALKIL ACRILATO	0,15
METILPARABENO	0,30
CICLOTETRASILOXANO	0,02
POLISORBATO-20	0,05
ISONANOATO DE ISONONILO	3,00
CICLOPENTASILOXANO	5,23
CICLOHEXASILOXANO	2,80
DIMETICONA	2,00
FENIL TRIMETICONA	2,00
TOCOFERIL ACETATO	0,50
POLIACRILAMIDA	0,12
POLIISOBUTENO HIDROGENADO	0,05
LAURETH-7	0,02
COPOLÍMERO HIDROXIETIL ACRILATO/ACRILOILDIMETIL TAURATO DE SODIO	0,09
ESCUALANO	0,06
POLISORBATO 60	0,01
ISOESTEARATO DE SORBITAN	0,01
HIDRÓXIDO DE SODIO	0,02
Bioprecursor según el Ejemplo 1	0,10
Total	100,00

Formulación 11.8: Formulación anhidrida

Denominación INCI	Cantidad
SURFACTINA DE SODIO	0,50
GLICERINA	24,90

## ES 2 527 341 T3

Denominación INCI	Cantidad
1,3 BUTILENGLICOL	7,50
CICLOMETICONA 5	14,00
DIMETICONA 5	10,00
ISONANOATO DE ISONONILO	10,00
LIMNANTHES ALBA	10,00
ISODODECANO	13,00
CETIOL CC	10,00
Bioprecursor según el Ejemplo 3	0,10
Total	100,00

Formulación 11.9: Formulación Agua en Aceite (Agua/Aceite)

Denominación INCI	Cantidad
PALMITATO DE ETILHEXILO	14,00
PROPILPARABENO	0,30
PEG-30 DIPOLIHIDROXIESTEARATO	3,00
DIMETIL SILILATO DE SILICIO	2,00
POLIISOBUTENO HIDROGENADO	31,49
COPOLÍMERO ETILENO/PROPILENO/ESTIRENO	2,62
COPOLÍMERO BUTILENO/ETILENO/ESTIRENO	0,88
BHT	0,01
AGUA	42,10
CLORURO DE SODIO	0,80
EDTA TETRASÓDICO	0,05
GLICERINA	2,00
METILPARABENO	0,30
GOMA XANTANA	0,35
Bioprecursor según el Ejemplo 3	0,10
Total	100,00

5 Formulación 11.10: Formulación Agua/Silicona

Denominación INCI	Cantidad
CICLOPENTASILOXANO	24,25
PEG/PPG-20/15 DIMETICONA	1,00
DIMETICONA	5,00
CROSPOLÍMERO C <sub>30-45</sub> ALQUIL CETEARIL DIMETICONA	2,25
TOCOFERILACETATO	0,30
FENOXIETANOL	0,72
METILPARABENO	0,16
ETILPARABENO	0,04
BUTILPARABENO	0,04
PROPILPARABENO	0,02
ISOBUTILPARABENO	0,02
AGUA	58,10
CLORURO DE SODIO	1,00
POLISORBATO-20	1,00
BUTILENGLICOL	3,00
GLICERINA	3,00
Bioprecursor según el Ejemplo 3	0,10
Total	100,00

Formulación 11.11: Formulación de tipo suero

Denominación INCI	Cantidad
AGUA (AGUA)	85,19
EDTA TETRASÓDICO	0,05
POLIETILENGLICOL	5,00
CROSPOLÍMERO ACRILATOS/C10-30 ALQUIL ACRILATO	0,35
COPOLÍMERO AMONIACO ACRILIOILDIMETILTAURATO/VP	0,30
GLICERINA	4,43
PEG-8	1,00

## ES 2 527 341 T3

Denominación INCI	Cantidad
POLIACRILATO DE SODIO	0,04
CAPRILIL GLICOL	0,15
PEG-11 METIL ÉTER DIMETICONA	3,00
PROPILENGLICOL	0,01
PROPILPARABENO	0,01
METILPARABENO	0,31
HIDRÓXIDO DE SODIO	0,06
Bioprecursor según Ejemplo 3	0,10
Total	100,00

Formulación 11.12: Formulación de tipo suero Agua/Silicona

Denominación INCI	Cantidad
CICLOPENTASILOXANO	28,97
PEG/PPG-18/18 DIMETICONA	0,90
CICLOHEXASILOXANO	4,38
SESQUIOLEATO DE SORBITANO	0,50
COPOLÍMERO PEG-45/DODECIL GLICOL	1,00
ESTEARATO DE ISOCETILO	1,00
ACEITE DE RICINO HIDROGENADO	0,25
CROSPOLÍMERO C30-4.5 ALQUIL CETEARIL DIMETICONA	2,25
BHT	0,01
PALMITATO DE ASCORBILO	0,01
ESTEARATO DE GLICERILO	0,01
GLICERINA	1,50
PROPILENGLICOL	1,50
AGUA	48,06
EDTA TETRASÓDICO	0,05
GOMA SCLEROTIUM	0,20
CLORURO DE SODIO	0,80
CROSPOLÍMERO HDI/TRIMETILOL HEXILLACTONE	2,45
SILICIO	2,55
ALCOHOL DENAT	3,00
METILPARABENO	0,25
CLORFENESINA	0,26
Bioprecursor según el Ejemplo 3	0,10
Total	100,00

5 Formulación 11.13: Formulación Gel Hidro-Alcohólico

Denominación INCI	Cantidad
AGUA	56,95
EDTA TETRASÓDICO	0,05
CROSPOLÍMERO ACRILATOS/VINIL ISODECANOATO	0,50
GLICERINA	5,00
PROPILENGLICOL	8,00
CROSPOLÍMERO ACRILATOS/C <sub>10-30</sub> ALQUIL ACRILATO	0,20
PENTILENGLICOL	6,00
CICLOPENTASILOXANO	6,00
DIMETICONA	1,74
DIMETICONOL	0,26
ALCOHOL DENAT	15,00
TETRAHIDROXIPROPIL ETILENEDIAMINA	0,20
Bioprecursor según el Ejemplo 3	0,10
Total	100,00

Formulación 11.14: Formulación Gel - Crema

Denominación INCI	Cantidad
AGUA	75,36
EDTA TETRASÓDICO	0,05
GLICERINA	7,26

ES 2 527 341 T3

Denominación INCI	Cantidad
COPOLÍMERO AMONIACO ACRILOILDIMETILTAURATO/VP	0,80
CROSPOLÍMERO ACRILATOS/C10-30 ALQUIL ACRILATO	0,15
METILPARABENO	0,30
CICLOTETRASIOXANO	0,02
POLISORBATO-20	0,05
ISONANOATO DE ISONONILO	3,00
CICLOPENTASIOXANO	5,23
CICLOHEXASIOXANO	2,80
DIMETICONA	2,00
FENIL TRIMETICONA	2,00
TOCOFERILACETATO	0,50
POLIACRILAMIDA	0,12
POLIISOBUTENO HIDROGENADO	0,05
LAURETH-7	0,02
COPOLÍMERO HIDROXIETIL ACRILATO/SODIO ACRILOILDIMETIL TAURATO	0,09
ESCUALANO	0,06
POLISORBATO 60	0,01
ISOESTEARATO DE SORBITAN	0,01
HIDRÓXIDO DE SODIO	0,02
Bioprecursor según el Ejemplo 3	0,10
Total	100,00

Se debe entender claramente que la invención definida por las reivindicaciones adjuntas no está limitada a las formas de realización particulares indicadas en la descripción anterior.

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de un bioprecursor que responde a la estructura:



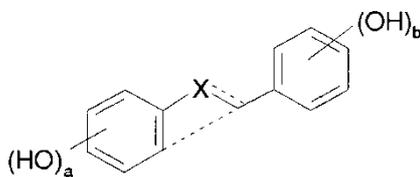
en la que:

- 10 - PP representa un residuo de un polifenol en el que cada función hidroxilo está protegida por un grupo A o un grupo B;
- A es una cadena alquilo sustituida o no, saturada o insaturada, que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4, que está unida al polifenol por:
- 15 - una función éster carboxílico sobre una función hidroxilo de dicho polifenol; o
- medio de un espaciador A', en el que A está unido a A' por una función éster carboxílico, y A' está unido al polifenol por una función éster carboxílico sobre una función hidroxilo de dicho polifenol;
- 20 - n representa un entero superior o igual a 1, particularmente 1, 2, 3, 4 o 5;
- B es un precursor de una molécula biológicamente activa, que está unido al polifenol por:
- 25 - una función éster carboxílico sobre una función hidroxilo de dicho polifenol; o
- medio de un espaciador B', en el que B está unido a B' por una función éster carboxílico, y B' está unido al polifenol por una función éster carboxílico sobre una función hidroxilo de dicho polifenol.
- 30 siendo elegida dicha molécula biológicamente activa de entre: una molécula cosméticamente activa, una molécula farmacéuticamente activa, una molécula dermatológicamente activa
- siendo elegida dicha molécula cosméticamente activa, farmacéuticamente activa o dermatológicamente activa de entre: polifenol, ácido lipoico, vitaminas A, B, D, E, F, ácidos retinoicos,
- 35 - m representa un entero superior o igual a 1, particularmente 1 o 2,
- siendo el grupo A diferente del grupo B

en una formulación tópica, para la preparación de una composición terapéutica, dermatológica o cosmética.

40 2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado por que el polifenol PP es del tipo que comprende por lo menos 2 núcleos fenoles.

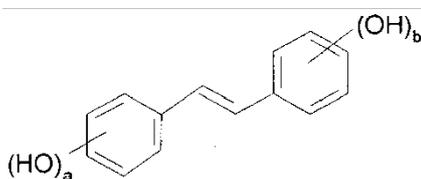
45 3. Uso según la reivindicación 1, caracterizado por que el polifenol PP responde a la fórmula siguiente:



en la que:

- 50 • a es 1, 2, 3, 4 o 5;
- b es 1, 2, 3, 4 o 5;
- 55 • X es N, S, O, CH, CH<sub>2</sub>, CO, NH;
- - - - - representa un enlace simple o un doble enlace;
- - - - - representa una cadena, presente eventualmente, que forma un ciclo de 5 o 6 eslabones, incluyendo X y que comprende 1 o varios doble enlaces, eventualmente uno o varios sustituyentes OH y/o uno o varios heteroátomos elegidos de entre N, S, O situados en el ciclo y/o como sustituyente.
- 60

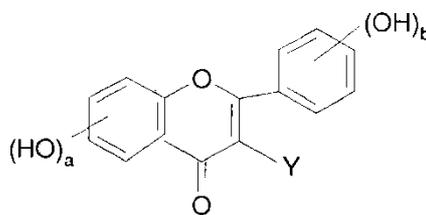
4. Uso según la reivindicación 1, caracterizado por que el polifenol PP responde a la fórmula siguiente:



5 en la que a es 1, 2, 3, 4 o 5 y b es 1, 2, 3, 4 o 5.

5. Uso según la reivindicación 4, caracterizado por que a es 2 y b es 1.

10 6. Uso según la reivindicación 1, caracterizado por que el polifenol PP responde a la fórmula siguiente:



15 en la que Y es H o OH, a es 1, 2, 3 o 4 y b es 1, 2, 3, 4 o 5.

7. Uso según la reivindicación 4, caracterizado por que a es 2 y b es 2.

8. Uso según la reivindicación 1, caracterizado por que el polifenol PP se elige de entre: resveratrol, luteolina, quercetina, hidroquinona, pirocatecol, ácido gálico, hidroxitirosol, tetrahydrocurcumina, silimarina, ácido elágico.

9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el grupo A del bioprecursor procede de un ácido carboxílico lineal, ramificado o cíclico, elegido de entre el ácido etanoico, el ácido propanoico, el ácido butanoico lineal o ramificado, el ácido caproico y el ácido láurico.

10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que los grupos A' y B' del bioprecursor son, independientemente uno del otro, una cadena hidrocarbonada preferentemente alifática que comprende dos funciones ácidas o una función ácida y una función hidroxilo que comprende de 2 a 13 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 5.

11. Uso según la reivindicación 10, caracterizado por que A' y B' son independientemente el uno del otro, un residuo de ácido succínico, de ácido adípico, de ácido brasílico, de ácido láctico, de ácido salicílico, de ácido 4-hidroxibenzoico, de ácido ferúlico, de ácido tártrico, de ácido 2 hidroxibutanoico, de ácido 3-hidroxibutanoico, de ácido 4-hidroxibutanoico.

12. Uso según la reivindicación 1, en el que el bioprecursor se elige de entre:

- (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato;
- (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-ilsuccinato;
- 4-[(E)-3,5-diacetoxiestiril]fenil-(2Z,4E,6Z,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)nona-2,4,6,8-tetraenil succinato;
- (2E,4E,6E,8E,10E,12E)-4-((E)-3,5-diacetoxiestiril)fenildocosa-2,4,6,8,10,12-hexanoato;
- (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-4-hidroxi-3-metoxibenzoato;
- (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-3,4-diacetoxibenzoato;
- (E)-4-((E)-3,5-diacetoxiestiril)fenil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilato;
- (E)-4-((E)-3,5-diacetoxiestiril)fenil-3-(4-acetoxi-3-metoxifenil)acrilato;

- (E)-4-((E)-3,5-diacetoxiestiril)fenil-3-(4-metoxifenil)acrilato;
- (E)-4-(3,5-diacetostiril)fenil-2-acetoxibenzoato;
- 5 - 7-acetoxi-2-(3,4-diacetoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-5-il-5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato;
- 7-acetoxi-2-(3,4-diacetoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-5-il-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il succinato;
- 10 - 2-metoxi-4-(7-(3-metoxi-4-(prop-1-en-2-iloxi)fenil)-3,5-dioxoheptil)fenil-5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato; y
- 2-metoxi-4-(7-(3-metoxi-4-(prop-1-en-2-iloxi)fenil)-3,5-dioxoheptil)fenil-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il succinato;
- 15 13. Uso según la reivindicación 12, en el que el bioprecursor se elige de entre el pentanoato de (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-5-(1,2-ditiolan-3-ilo) y el succinato de (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-ilo.

14. Bioprecursor que responde a la estructura:



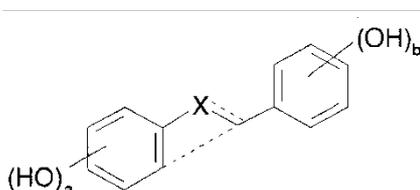
en la que:

- 25 - PP representa un residuo de un polifenol en el que cada función hidroxilo está protegida por un grupo A o un grupo B;
- A es una cadena alquilo sustituida o no, saturada o insaturada, que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4, que está unida al polifenol por:
- 30 - una función éster carboxílico sobre una función hidroxilo de dicho polifenol; o
- medio de un espaciador A', en el que A está unido a A' por una función éster carboxílico, y A' está unido al polifenol por una función éster carboxílico sobre una función hidroxilo de dicho polifenol;
- 35 - n representa un entero superior o igual a 1, particularmente 1, 2, 3, 4 o 5;
- B es un precursor de una molécula biológicamente activa, que está unido al polifenol por:
- 40 - una función éster carboxílico sobre una función hidroxilo de dicho polifenol; o
- medio de un espaciador B', en el que B está unido a B' por una función éster carboxílico, y B' está unido al polifenol por una función éster carboxílico sobre una función hidroxilo de dicho polifenol.
- 45 siendo elegida dicha molécula biológicamente activa de entre: una molécula cosméticamente activa, una molécula farmacéuticamente activa o una molécula dermatológicamente activa elegida de entre: polifenol, ácido lipoico, vitaminas A, B, D, E, F, ácidos retinoicos,
- m representa un entero superior o igual a 1, particularmente 1 o 2,

siendo el grupo A diferente del grupo B

15. Bioprecursor según la reivindicación 14, caracterizado por que el polifenol PP es del tipo que comprende por lo menos 2 núcleos fenoles.

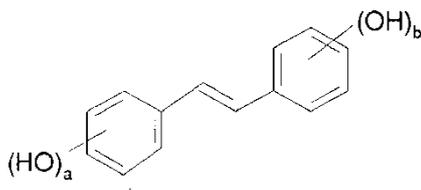
16. Bioprecursor según la reivindicación 14, caracterizado por que el polifenol PP responde a la fórmula siguiente:



60 en la que:

- a es 1, 2, 3, 4 o 5;
- b es 1, 2, 3, 4 o 5;
- X es N, S, O, CH, CH<sub>2</sub>, CO, NH;
- ---- representa un enlace simple o un doble enlace;
- ---- representa una cadena, presente eventualmente, que forma un ciclo de 5 o 6 eslabones, incluyendo X y que comprende 1 o varios dobles enlaces, eventualmente uno o varios sustituyentes OH y/o uno o varios heteroátomos elegidos de entre N, S, O situados en el ciclo y/o como sustituyente.

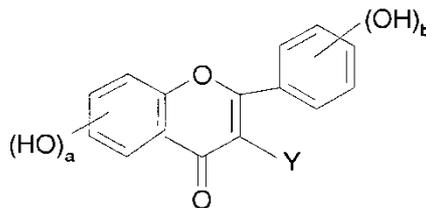
17. Bioprecursor según la reivindicación 14, caracterizado por que el polifenol PP responde a la fórmula siguiente:



en la que a es 1, 2, 3, 4 o 5 y b es 1, 2, 3, 4 o 5.

18. Bioprecursor según la reivindicación 17, caracterizado por que a es 2 y b es 1.

19. Bioprecursor según la reivindicación 14, caracterizado por que el polifenol PP responde a la fórmula siguiente:



en la que Y es H o OH, a es 1, 2, 3 o 4 y b es 1, 2, 3, 4 o 5.

20. Bioprecursor según la reivindicación 19, caracterizado por que a es 2 y b es 2.

21. Bioprecursor según la reivindicación 14, caracterizado por que el polifenol PP se elige de entre: resveratrol, luteolina, quercetina, hidroquinona, pirocatecol, ácido gálico, hidroxitirosol, tetrahidrocurcumina, silimarina, ácido elágico.

22. Bioprecursor según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, caracterizado por que el grupo A procede de un ácido carboxílico lineal, ramificado o cíclico, elegido de entre el ácido etanoico, el ácido propanoico, el ácido butanoico lineal o ramificado, el ácido caproico y el ácido láurico.

23. Bioprecursor según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, caracterizado por que los grupos A' y B' del bioprecursor son, independientemente el uno del otro, una cadena hidrocarbonada preferentemente alifática que comprende dos funciones ácidas o una función ácida y una función hidroxilo que comprende de 2 a 13 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 5.

24. Bioprecursor según la reivindicación 23, caracterizado por que A' y B' son independientemente el uno del otro, un residuo de ácido succínico, de ácido adípico, de ácido brasílico, de ácido láctico, de ácido salicílico, de ácido 4-hidroxibenzoico, de ácido ferúlico, de ácido tártrico, de ácido 2 hidroxibutanoico, de ácido 3-hidroxibutanoico, de ácido 4-hidroxibutanoico.

25. Bioprecursor según la reivindicación 14, elegido de entre:

- pentanoato de (*E*)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-5-(1,2-ditiolan-3-ilo);
- succinato de (*E*)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-

- 6-ilo;
- 5 - succinato de 4-[(E)-3,5-diacetoxiestiril]fenil-(2Z,4E,6Z,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)nona-2,4,6,8-tetraenilo;
- (2E,4E,6E,8E,10E,12E)-4-((E)-3,5-diacetoxiestiril)fenildocosa-2,4,6,8,10,12-hexanoato;
- (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-4-hidroxi-3-metoxibenzoato;
- 10 - (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-3,4-diacetoxibenzoato;
- (E)-4-((E)-3,5-diacetoxiestiril)fenil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilato;
- (E)-4-((E)-3,5-diacetoxiestiril)fenil-3-(4-acetoxi-3-metoxifenil)acrilato;
- 15 - (E)-4-((E)-3,5-diacetoxiestiril)fenil-3-(4-metoxifenil)acrilato;
- (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-2-acetoxibenzoato;
- 20 - 7-acetoxi-2-(3,4-diacetoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-5-il 5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato;
- 7-acetoxi-2-(3,4-diacetoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-5-il 2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il succinato;
- 25 - 2-metoxi-4-(7-(3-metoxi-4-(prop-1-en-2-iloxi)fenil)-3,5-dioxoheptil)fenil-5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato; y
- 2-metoxi-4-(7-(3-metoxi-4-(prop-1-en-2-iloxi)fenil)-3,5-dioxoheptil)fenil-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il succinato;
- 30 26. Bioprecursor según la reivindicación 25, elegido de entre el pentanoato de (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-5-(1,2-ditiolan-3-ilo) y el succinato de (E)-4-(3,5-diacetoxiestiril)fenil-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidro-2H-cromen-6-ilo;
- 35 27. Composición que comprende por lo menos un bioprecursor según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26, que comprende un precursor B de una molécula dermatológicamente o cosméticamente activa, en una formulación tópica aceptable para una aplicación dermatológica o cosmética.
- 40 28. Composición que comprende por lo menos un bioprecursor según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26, que comprende un precursor B de una molécula terapéutica, en una formulación tópica aceptable para una aplicación terapéutica.
- 45 29. Procedimiento de tratamiento cosmético, que comprende la aplicación sobre la piel de una composición cosmética según la reivindicación 27.
- 50 30. Procedimiento de fabricación de un bioprecursor según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26, que comprende por lo menos las etapas siguientes:
- a) proteger el polifenol mediante per-esterificación, por un compuesto A-Z, siendo Z una función susceptible de reaccionar con una función OH del polifenol para generar el enlace éster entre el polifenol y A,
- b) desproteger selectivamente de manera que se obtenga una o varias funciones OH libres del polifenol, y
- c) acoplar el producto intermedio obtenido después de la etapa b) con la molécula biológicamente activa B previamente activada.