

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 129**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/365** (2006.01)  
**A61K 8/42** (2006.01)  
**A61Q 5/00** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61Q 19/08** (2006.01)  
**A61K 8/19** (2006.01)  
**A61K 8/68** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2010 E 10709430 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 2410977**

54 Título: **Composición cosmética que contiene citrato de calcio y derivado de aminoalcohol n-acilado para prevenir la piel seca y los signos de envejecimiento cutáneo**

30 Prioridad:

**25.03.2009 EP 09004221**

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

**08.07.2015**

73 Titular/es:

**COGNIS IP MANAGEMENT GMBH (100.0%)  
Henkelstrasse 67  
40589 Dusseldorf, DE**

72 Inventor/es:

**MOUSSOU, PHILIPPE;  
FREIS, OLGA;  
DANOUX, LOUIS;  
GRISONI, PHILIPPE y  
BAILLY, LAURENT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 540 129 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

Composición cosmética que contiene citrato de calcio y derivado de aminoalcohol n-acilado para prevenir la piel seca y los signos de envejecimiento cutáneo.

Campo técnico

- 5 La presente invención se relaciona con composiciones cosméticas útiles para pieles secas y/o sensibles y/o envejecimiento de la piel.

10 La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, condición en la cual la piel contribuye en gran medida al bienestar de los seres humanos. La piel humana está expuesta a una serie de irritantes tales como la luz UV, la contaminación del aire, etc. Además extensos baños de sol o el aire acondicionado incrementan la rata de las llamadas condiciones de la piel seca. Además, existe una tendencia en la cosmética moderna para retrasar el proceso de envejecimiento normal de la piel humana, proveyendo de ese modo una apariencia juvenil/saludable.

15 El objetivo de la invención era proveer una composición cosmética la cual pueda ser utilizada sobre la piel humana, preferiblemente para prevenir la piel seca y/o para ayudar a mantener y/o mejorar la retención de humedad y/o para luchar contra los signos del envejecimiento de la piel. La composición cosmética debe ser altamente efectiva, debe ser fácilmente aplicable en un amplio rango de formulaciones cosméticas (por ejemplo emulsiones W/O, emulsiones O/W etc.) y debe mostrar preferiblemente poca o ninguna irritación en la piel. Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones cosméticas de acuerdo con la invención cumplen estos requisitos.

Estado de la técnica

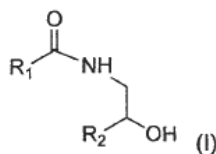
20 La WO 2004/017901 describe composiciones cosméticas que comprenden una sal de Ca<sup>2+</sup>, preferiblemente como glicerofosfato de calcio, que se puede combinar con un ácido alfa-hidroxi para tratamiento de la piel. La US 5,296,476 describe composiciones cosméticas que comprenden citrato de calcio micronizado en combinación con ácido salicílico para el tratamiento del acné. La EP 0 588 498 describe el citrato de calcio en composiciones tópicas para la protección contra la radiación ultravioleta. La WO 2005/018596 describe composiciones antitranspirantes que comprenden sales antitranspirantes de clorhidrato de aluminio-zirconio en combinación con una sal de calcio soluble en agua. La WO 2005/055927 describe el uso de sales de calcio para el tratamiento de acné, verrugas, rosácea, periodontitis y la prevención de la formación de cicatrices. La WO 2006/000992 describe una composición para aplicaciones orales o tópicos, la cual comprende al menos un microorganismo en combinación con un catión inorgánico divalente, por ejemplo, citrato de calcio. La JP 2791179 describe una composición cosmética con buena retención de la humedad la cual es 1.0-30.0% en peso al menos de uno seleccionado de una sal de metal bivalente-trivalente de ácido (por ejemplo, lactato de calcio) y un hidróxido de metal bivalente-trivalente (por ejemplo, hidróxido de aluminio), 3.0-30% en peso de sal soluble en agua de ácido algínico, 3-20% en peso de componente de aceite y 50-95 en peso en polvo. Las composiciones cosméticas que comprenden citrato de calcio se describen en la US 2,719,811. La etiología de la piel seca es compleja, entre muchos otros factores se informa que están involucrados lípidos de la piel, tales como ceramidas (Castiel-Higounec, M. Chopart, C. Ferraris. Huiles, corps gras et produits cosmétiques, 2004, 11, 401-6]. Se ha sugerido como remedio la aplicación tópica de lípidos de la piel (KR Feingold. Journal of Lipid Research, 2007, 48, 2531-46). Se informa que la piel envejecida está caracterizada por la permeabilidad alterada a fármacos, susceptibilidad incrementada a dermatitis irritante por contacto y xerosis severa (Ghadially et al, 1995 J. Clin. Invest., 1995, 95, 2281-90). Se ha sugerido para el tratamiento de la piel envejecida suministrar a la piel lípidos endógenos, así como antioxidantes aplicados tópicamente (J Thiele, C. O. Barland, R. Ghadially, P. M. Elias. Permeability and Antioxidant barriers in Aged Epidermis, Chap 7 in Skin Aging, B. Gilchrest and J. Krutmann Eds, Springer, 2006).

45 Se informa el incremento de la ceramidasa en la flora bacteriana de pacientes que sufren de dermatitis atópica (Y Ohnishi et al. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 1999, 6, 101-4). La US 5,851,782 describe el D-eritro-2-(N-miristoilamino)-1-fenil-1-propanol (De-MAPP) como inhibidor de la ceramidasa y su uso para el tratamiento de enfermedades/trastornos hiperproliferativos. La WO 02/09687 divulga el uso de la N-Oleiletanolamina para el tratamiento de la psoriasis.

Descripción de la invención

La presente invención será dirigida a composiciones cosméticas que comprenden

- (a) al menos una sal de calcio
- 50 (b) al menos una sustancia de acuerdo con la fórmula (I)



en donde  $R_1$  es una unidad estructural alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada, con 11 a 17 átomos de C

$R_2$  se selecciona del grupo que consiste de -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OH y -CH<sub>2</sub>OH,

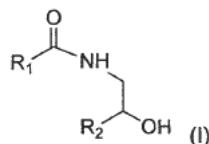
con la condición de que si  $R_1$  es - (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub> entonces  $R_2$  no es -H.

- 5 Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones de la invención son adecuadas como composiciones cosméticas y/o para la preparación de composiciones cosméticas.

Una realización adicional de la invención está por lo tanto dirigida al uso de una composición que comprende

(a) al menos una sal de calcio

(b) al menos una sustancia de acuerdo con la fórmula (I)



10

en donde

$R_1$  es una unidad estructural alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada con 11 a 17 átomos de C

$R_2$  se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OH y -CH<sub>2</sub>OH,

con la condición de que si  $R_1$  es -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub> entonces  $R_2$  no es -H.

- 15 en una composición cosmética y/o para la preparación de una composición cosmética

Son especialmente adecuadas en las composiciones cosméticas

- para evitar la piel seca y/o

- para ayudar a mantener y/o mejorar la retención de humedad y/o

- para luchar contra los signos del envejecimiento de la piel.

- 20 - para mantener y/o restaurar la función barrera de la piel y/o

- para mejorar la reparación de la función de barrera de la piel dañada o fatigada

- para mantener y/o promover la piel sana

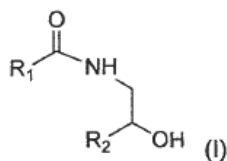
- para mejorar la formación de envoltura cornificada madura

- para potenciar la diferenciación epidérmica

- 25 - para mantener y/o incrementar los niveles de lípidos epidérmicos

- para mantener y/o incrementar el nivel de ceramidas en la piel.

Una realización de la invención está dirigida a un método de tratamiento cosmético de la piel, el cabello y/o mucosa, con lo cual una composición que comprende (a) al menos una sal de calcio y (b) al menos una sustancia de acuerdo con la fórmula (I)



en donde

R<sub>1</sub> es una unidad estructural alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada con 11 a 17 átomos de C

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OH y -CH<sub>2</sub>OH,

- 5 con la condición de que si R<sub>1</sub> es - (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub> entonces R<sub>2</sub> no es -H se aplica tópicamente a la piel, el cabello y/o mucosa.

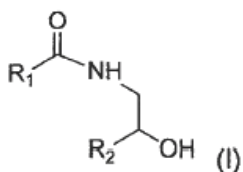
Una realización adicional de la invención está por lo tanto dirigida a un método para

- prevenir la piel seca y/o
- ayudando a mantener y/o mejorar la retención de humedad y/o
- 10 - luchar contra los signos de envejecimiento de la piel
- mantener y/o restaurar la función de barrera de la piel y/o
- mejorar la reparación de la función de barrera de la piel dañada o fatigada
- mantener y/o promover la piel sana
- mejorar la formación de envoltura cornificada madura
- 15 - potenciar la diferenciación epidérmica
- mantener y/o incrementar los niveles de lípidos epidérmicos

con lo cual una composición que comprende

a) citrato de calcio y

b) al menos una sustancia de acuerdo con la fórmula (I)



20

en donde

R<sub>1</sub> es una unidad estructural alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada con 11 a 17 átomos de C

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OH and -CH<sub>2</sub>OH, con la condición de que si R<sub>1</sub> es - (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub> entonces R<sub>2</sub> no es -H.

- 25 c) opcionalmente un vehículo cosméticamente aceptable

se aplica tópicamente a la piel, el cabello y/o mucosa.

#### Sal de calcio

La sal de calcio presente en la composición cosmética puede ser cualquier sal de calcio cosméticamente aceptable.

- 30 Se selecciona preferiblemente del grupo que consiste de cloruro de calcio, bromuro de calcio, nitrato de calcio, citrato de calcio, formiato de calcio, acetato de calcio, gluconato de calcio, ascorbato de calcio, lactato de calcio,

5 glicinato de calcio, aspartato de calcio, carbonato de calcio, fosfato dihidrógeno de calcio, glicerofosfato de calcio, PCA de calcio, fosfato de calcio, salicilato de calcio, sorbato de calcio, sulfato de calcio, tartrato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, hidroxiapatita de calcio, behenato de calcio, laurato de calcio, miristato de calcio, propionato de calcio, estearato de calcio, estearoil lactilato de calcio, undecilenato de calcio y mezclas de los mismos.

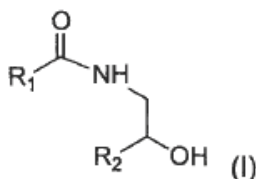
En una realización preferida de la invención, la sal de calcio es el citrato de calcio. El término "citrato de calcio" se utiliza para abarcar la sustancia dicitrato tricálcico, principalmente presente en como tetrahidrato  $[O_2CCH_2C(OH)(CO_2)CH_2CO_2]_2Ca_3 \cdot 4H_2O$ , peso molecular 570,49. Está disponible comercialmente, por ejemplo, por Sigma Aldrich (CAS No. 5785-44-4).

10 Las sales de calcio están preferiblemente presentes en la composición cosmética en una concentración de 0.0001 y 10% en peso, preferiblemente entre 0.001 y 5% en peso, más preferiblemente entre 0.002 y 2% en peso con base en la composición cosmética final.

#### Inhibidor de la ceramidasa

15 El inhibidor de la ceramidasa (b) de acuerdo con la invención es una sustancia que inhibe la actividad enzimática de la ceramidasa, pero no necesariamente actúa directamente sobre la ceramidasa para inhibir la actividad. La acción inhibidora de la ceramidasa de la presente invención se refiere a una acción de reducción de la actividad de la ceramidasa en comparación con la actividad inherente de la ceramidasa, y puede ser confirmada, por ejemplo, de acuerdo con un método descrito en la EP 1707211B1 [0094]. La acción inhibidora sobre la actividad enzimática de la ceramidasa no está particularmente limitada siempre y cuando la actividad de la enzima se reduce en comparación con la actividad inherente de la ceramidasa, y es preferible que la actividad se inhiba, por ejemplo, en un 5%,  
20 preferiblemente 10%, más preferiblemente 20%, incluso más preferiblemente 40%, 60%, 80%, y 90%.

Inhibidores de la ceramidasa (b) adecuados son sustancias de acuerdo con la fórmula (I):



en donde

25  $R_1$  es una unidad estructural alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada con 11 a 17 átomos de C

$R_2$  se selecciona del grupo que consiste de  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-OH$  y  $-CH_2OH$ , con la condición de que

si  $R_1$  es  $-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3$ , entonces  $R_2$  no es  $-H$ .

Preferiblemente  $R_1$  es una unidad estructural alquilo lineal; preferiblemente  $R_1$  es una unidad estructural alquilo saturada.

30  $R_1$  es preferiblemente una unidad estructural alquilo saturada o insaturada con 11 a 17 átomos de C. Ejemplos de grupos alquilo adecuados saturados o insaturados, lineales o ramificados que comprenden 11 a 17 átomos de carbono son Undecil-, dodecil-, Tridecil-, tetradecil-, Pentadecil-, hexadecil-, Heptadecil-,

35 En una realización preferida de la invención se utiliza una mezcla de inhibidores de la ceramidasa de acuerdo con la fórmula (I), en donde  $R_1$  es una mezcla de C11 y C13, preferiblemente una mezcla de C11, C13 y C15, más preferiblemente una mezcla de unidades estructurales de C11, C13, C15 y C17.

$R_2$  se selecciona del grupo que consiste de  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-OH$  y  $-CH_2OH$ . En una realización preferida adicional,  $R_2$  se escoge de entre el grupo que consiste en  $-H$  y  $-CH_3$ .

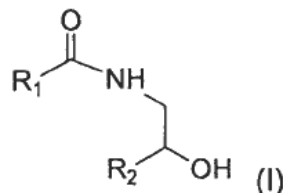
Las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender una o más sales de calcio (a), así como uno o más inhibidores de la ceramidasa (b).

40 Los inhibidores de la ceramidasa (b) están preferiblemente presentes en la composición cosmética en una concentración de 0.0001 y 10% en peso, preferiblemente entre 0.001 y 5% en peso, más preferiblemente entre 0.002 y 2% en peso con base en la composición cosmética final. La relación en peso entre las sales de calcio (a) y

los inhibidores de la ceramidasa (b) está preferiblemente de entre 50:1 y 1:50, más preferiblemente entre 10:1 a 1:10.

Sorprendentemente, se ha encontrado que las sustancias de acuerdo con la fórmula (I) se pueden utilizar ventajosamente como inhibidores de la ceramidasa.

5 Una realización preferida de la invención está dirigida al uso de una sustancia de acuerdo con la fórmula (I)



en donde

R<sub>1</sub> es una unidad estructural alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada con 11 a 17 átomos de C

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OH y -CH<sub>2</sub>OH,

10 con la condición de que si R<sub>1</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub> entonces R<sub>2</sub> no es -H, como inhibidor de la ceramidasa, preferiblemente en composiciones cosméticas.

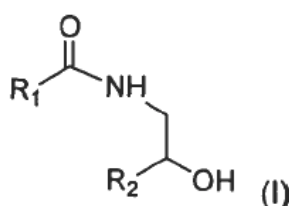
Adicionalmente, se ha encontrado que inhibidores de la ceramidasa son capaces de incrementar el efecto de las sales de calcio en la diferenciación de los queratinocitos. Una realización adicional de la invención por lo tanto se dirige al uso de un inhibidor de la ceramidasa para impulsar el efecto de una sal de calcio, preferiblemente citrato de calcio, en la diferenciación de los queratinocitos. El término "impulso" se utiliza para describir un incremento en la diferenciación epidérmica de una combinación de un inhibidor de la ceramidasa y una sal de calcio en comparación con la diferenciación epidérmica causada por una sal de calcio sola.

15

Una realización preferida de la invención está dirigida a una composición cosmética que comprende

(a) citrato de calcio y

20 (b) al menos una sustancia de acuerdo con la fórmula (I)



en donde

R<sub>1</sub> es una unidad estructural alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada con 11 a 17 átomos de C

25 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OH y -CH<sub>2</sub>OH; con la condición de que si R<sub>1</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub> entonces R<sub>2</sub> no es -H.

#### Composición cosmética

30 Composiciones cosméticas significará cualquier preparación destinada a ser colocada en contacto con las diversas partes externas del cuerpo humano (epidermis, sistema de cabello, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las membranas mucosas de la cavidad oral con el propósito exclusivamente o principalmente para limpiarlos, perfumarlos, modificar su apariencia y/o corregir los olores corporales y/o protegerlos o mantenerlos en buena condición.

Las composiciones cosméticas de acuerdo con la invención pueden ser, por ejemplo en forma de champús para el cabello, lociones capilares, baños de espuma, baños de ducha, cremas, geles, lociones, soluciones alcohólicas y

acuosas/alcohólicas, emulsiones, masas de cera/grasa, preparaciones en barra y polvos o ungüentos. Estas composiciones también pueden comprender, como otros productos auxiliares y aditivos, surfactantes suaves, cuerpos oleosos, emulsificadores, ceras perlescentes, reguladores de la consistencia, espesantes, agentes superengrasantes, estabilizadores, polímeros, compuestos de silicona, grasas, ceras, lecitinas, fosfolípidos, factores  
 5 fotoprotectores UV, ingredientes activos biogénicos, antioxidantes, desodorantes, antitranspirantes, agentes anticasca, formadores de película, agentes de hinchamiento, repelentes de insectos, agentes autobronceadores, hidrótopos, solubilizantes, conservantes, aceites de perfume, colorantes y similares.

Las composiciones cosméticas según la invención se pueden preparar mediante la adición de (a) y (b) - solos o en combinación- con la composición cosmética por medios conocidos por el experto en la técnica.

10 En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un surfactante.

Las sustancias con actividad de superficie que pueden estar presentes son surfactantes aniónicos, no iónicos, catiónicos y/o anfotéricos o zwitteriónicos, cuyo contenido en las composiciones es usualmente aproximadamente de 1 a 70% en peso, preferiblemente de 5 a 50% en peso y en particular de 10 a 30% en peso. Ejemplos típicos de  
 15 surfactantes aniónicos son jabones, alquilbencenosulfonatos, alcanosulfonatos, olefinsulfonatos, sulfonatos de alquil éter, sulfonatos de glicerol éter, sulfonatos de  $\alpha$ -metil ésteres, ácidos grasos sulfonados, sulfatos de alquilo, sulfatos de alquil éter, sulfatos de glicerol éter, sulfatos de éter de ácidos grasos, sulfatos de éter mezclados con hidroxilo, sulfatos de (éter) monoglicérido, sulfatos de (éter) amida de ácido graso sulfosuccinatos mono- y dialquilo, sulfosuccinatos mono- y dialquilo, sulfotriglicéridos, jabones de amida, ácidos éter carboxílicos y sales de los mismos, isetionatos de ácidos grasos, sarcosinatos de ácidos grasos, tauridas de ácidos grasos, N-acilaminoácidos, tales como, por ejemplo, lactilatos de acilo, tartratos de acilo, glutamatos de acilo y aspartatos de acilo, sulfatos de alquil oligoglucósido, condensados de ácidos grasos de proteína (en particular productos vegetales a base de trigo) y fosfatos de alquilo (éter). Si los surfactantes aniónicos comprenden cadenas de poliglicol éter, éstos pueden tener una distribución homóloga convencional, pero preferiblemente tienen una distribución homóloga estrechada. Ejemplos típicos de surfactantes no iónicos son poliglicol éteres de alcoholes grasos, poliglicol éteres de alquilfenol, poliglicol ésteres de ácidos grasos, poliglicol éteres de amida de ácidos grasos, poliglicol éteres de aminas grasas, triglicéridos alcoxilados, éteres mixtos y formales mixtos, oligoglucósidos alqu(en)ilo parcialmente oxidados opcionalmente y derivados de ácido glucurónico, N-alquilglucamidas de ácidos grasos, hidrolizados de proteínas (en particular productos vegetales a base de trigo), ésteres de ácidos grasos de polioles, ésteres de azúcares, ésteres de sorbitano, polisorbatos y óxidos de amina. Si los surfactantes no iónicos contienen cadenas de poliglicol éter, éstos pueden tener una distribución homóloga convencional, pero preferiblemente tienen una distribución homóloga estrechada. Ejemplos típicos de surfactantes catiónicos son compuestos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, cloruro de dimetildiestearilamonio, y esterquats, en particular sales de ésteres de trialcanolaminas de ácidos grasos cuaternizadas. Ejemplos típicos de surfactantes anfotéricos y zwitteriónicos son alquilbetainas, alquilamidobetainas, aminopropionatos, aminoglicinatos, imidazoliniobetainas y sulfobetainas. Los surfactantes especificados son compuestos conocidos exclusivamente. Ejemplos típicos de surfactantes particularmente suaves, esto es, surfactantes particularmente compatibles con la piel, son los sulfatos de poliglicoléter de alcoholes grasos, sulfatos de monoglicérido, sulfosuccinatos de mono- y/o dialquilo, isetionatos de ácidos grasos, sarcosinatos de ácidos grasos, tauridas de ácidos grasos, glutamatos de ácidos grasos,  $\alpha$ -olefinsulfonatos, ácidos éter carboxílicos, alquil oligoglucósidos, glucamidas de ácidos grasos, alquilamidobetainas, anfoacetales y/o condensados de ácidos grasos de proteína, estos últimos preferiblemente están basado en proteínas de trigo.

En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un cuerpo oleoso.

Cuerpos oleosos adecuados son, por ejemplo, alcoholes de Guerbet basados en alcoholes grasos que tienen de 6 a 18, preferiblemente de 8 a 10, átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos de  $C_6$ - $C_{22}$  lineales con alcoholes grasos de  $C_6$ - $C_{22}$  lineales o ramificados y/o ésteres de ácidos carboxílicos de  $C_6$ - $C_{13}$  ramificados con grasos de  $C_6$ - $C_{22}$   
 45 lineales o ramificados, tales como, por ejemplo, miristato de miristilo, palmitato de miristilo, estearato de miristilo, isoestearato de miristilo, oleato de miristilo, behenato de miristilo, erucato de miristilo, miristato de cetilo, palmitato de cetilo, estearato de cetilo, isoestearato de cetilo, oleato de cetilo, behenato de cetilo, erucato de cetilo, miristato de estearilo, palmitato de estearilo, estearato de estearilo, isoestearato de estearilo, oleato de estearilo, behenato de estearilo, erucato de estearilo, miristato de isoestearilo, palmitato de isoestearilo, estearato de isoestearilo, isoestearato de isoestearilo, oleato de isoestearilo, behenato de isoestearilo, oleato de isoestearilo, miristato de oleilo, palmitato de oleilo, estearato de oleilo, isoestearato de oleilo, oleato de oleilo, behenato de oleilo, erucato de oleilo, miristato de behenilo, palmitato de behenilo, estearato de behenilo, isoestearato de behenilo, oleato de behenilo, behenato de behenilo, erucato de behenilo, miristato de erucilo, palmitato de erucilo, estearato de erucilo, isoestearato de erucilo, oleato de erucilo, behenato de erucilo y erucilo erucato. También son adecuados los ésteres de ácidos grasos de  $C_6$ - $C_{22}$  lineales con alcoholes ramificados, en particular, 2-etilhexanol, ésteres de ácidos hidroxicarboxílicos de alquilo de  $C_{18}$ - $C_{38}$  con alcoholes grasos de  $C_6$ - $C_{22}$  lineales o ramificados en particular, malatos de dioctilo, ésteres de ácidos grasos lineales y/o ramificados con alcoholes polihídricos (tales como, por ejemplo, propilenglicol, dimerdiol o trimetriol) y/o alcoholes Guerbet, triglicéridos con base en ácidos grasos de  $C_6$ - $C_{10}$ , mezclas líquidas de mono-/di/triglicéridos con base en ácidos grasos de  $C_6$ - $C_{18}$ , ésteres de alcoholes grasos de  $C_6$ - $C_{22}$  y/o alcoholes Guerbet con ácidos carboxílicos aromáticos, en particular el ácido benzoico, ésteres de ácidos dicarboxílicos de  $C_2$ - $C_{12}$  con alcoholes lineales o ramificados que tienen de 1 a 22 átomos de carbono o polioles que

- 5 tienen de 2 a 10 átomos de carbono y 2 a 6 grupos hidroxilo, aceites vegetales, alcoholes primarios ramificados, ciclohexanos sustituidos, carbonatos de alcoholes grasos de C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> lineales y ramificados, tales como, por ejemplo, carbonato de dicaprililo (Cetiol® CC), carbonatos Guerbet basados en alcoholes grasos que tienen de 6 a 18, preferiblemente de 8 a 10, átomos de carbono, ésteres del ácido benzoico con alcoholes de C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> lineales y/o ramificados (por ejemplo Finsolv® TN) dialquil éteres lineales o ramificados, simétricos o asimétricos que tienen de 6 a 22 átomos de carbono por grupo alquilo, tales como, por ejemplo, dicaprilil éter (Cetiol® OE), productos por apertura de anillo, de ácidos grasos epoxidados con polioles, aceites de silicona (ciclometiconas, tipos de meticona de silicio, *inter alia*) y/o hidrocarburos alifáticos o nafténicos, tales como, por ejemplo, escualano, escualeno o dialquilociclohexanos.
- 10 En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un emulsificador.
- Los emulsificadores adecuados son, por ejemplo, surfactantes no ionogénicos de al menos uno de los siguientes grupos:
- 15 • productos de adición de 2 a 30 moles de óxido de etileno y/o 0 a 5 moles de óxido de propileno a alcoholes grasos lineales que tienen de 8 a 22 átomos de carbono, a ácidos grasos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono, a alquilfenoles que tienen de 8 a 15 de carbono átomos en el grupo alquilo, y alquilaminas que tienen de 8 a 22 átomos de carbono en el radical alquilo;
- oligoglicósidos de alquilo y/o alqueno que tienen de 8 a 22 átomos de carbono en el radical alqu(en)ilo y los análogos etoxilados de los mismos;
- 20 • productos de adición de desde 1 hasta 15 moles de óxido de etileno a aceite de castor y/o aceite de castor hidrogenado;
- productos de adición de desde 15 a 60 moles de óxido de etileno a aceite de castor y/o aceite de castor hidrogenado;
- 25 • ésteres parciales de glicerol y/o sorbitano con ácidos grasos ramificados insaturado, lineales o saturados, que tienen de 12 a 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxicarboxílicos que tienen de 3 a 18 átomos de carbono, y los aductos de los mismos con 1 a 30 moles de óxido de etileno;
- 30 • ésteres parciales de poliglicerol (grado promedio de autocondensación 2 a 8), polietileno glicol (peso molecular 400 a 5 000), trimetilolpropano, pentaeritritol, alcoholes de azúcar (por ejemplo sorbitol), alquil glucósidos (por ejemplo metil glucósido, butil glucósido, lauril glucósido), y poliglucósidos (por ejemplo celulosa) con alcoholes saturados y/o insaturados, ácidos grasos lineales o ramificados que tienen de 12 a 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxicarboxílicos que tienen de 3 a 18 átomos de carbono, y los aductos de los mismos con 1 a 30 moles de óxido de etileno;
- ésteres mixtos de pentaeritritol, ácidos grasos, ácido cítrico y alcohol graso y/o ésteres mixtos de ácidos grasos que tienen de 6 a 22 átomos de carbono, metilglucosa y polioles, preferiblemente glicerol o poliglicerol,
- mono-, di- y trialquil fosfatos, y fosfatos mono-, di- y/o alquil fosfatos de tri-PEG y sus sales;
- 35 • alcoholes de cera de lana;
- copolímeros de polisiloxano-polialquil-poliéter y derivados correspondientes;
- copolímeros de bloque, por ejemplo dipolihidroxistearatos de polietileno glicol-30;
- emulsificadores de polímeros, por ejemplo, Grados Pemulen (TR-1, TR-2) de Goodrich;
- polialquilen glicoles, y
- 40 • carbonato de glicerol.
- Productos de adición de óxido de etileno
- 45 Los productos de adición de óxido de etileno y/o de óxido de propileno a alcoholes grasos, ácidos grasos, alquilfenoles o a aceite de castor son conocidos, productos disponibles comercialmente. Estos son mezclas homólogas cuyo grado promedio de alcoxilación medio corresponde a la relación de las cantidades de sustancia de óxido de etileno y/u óxido de propileno y sustrato con el cual la reacción de adición se lleva a cabo. Ácido graso C<sub>12/18</sub> mono y diésteres de productos de adición de óxido de etileno a glicerol son conocidos como agentes de reengrasado para preparaciones cosméticas.



• Oligoglicósidos alquilo y/o alqueno

Oligoglicósidos alquilo y/o alqueno, su preparación y su uso son conocidos de la técnica anterior. Se preparan, en particular, haciendo reaccionar glucosa u oligosacáridos con alcoholes primarios que tienen de 8 a 18 átomos de carbono. Con respecto al radical glicósido, tanto los monoglicósidos, en los que un azúcar cíclico radical está unido glicósidicamente al alcohol graso, como también los glicósidos oligoméricos que tienen un grado de oligomerización de hasta, preferiblemente, aproximadamente 8, son adecuados. El grado de oligomerización aquí es un valor promedio estadístico, el cual está basado en una distribución usual homóloga para tales productos grado técnico.

• Glicéridos parciales

Ejemplos típicos de glicéridos parciales adecuados son monoglicéridos de ácido hidroxiesteárico, diglicéridos de ácido hidroxiesteárico, monoglicéridos de ácido isoesteárico, diglicérido de ácido isoesteárico, monoglicéridos de ácido oleico, diglicéridos de ácido oleico, monoglicéridos de ácido ricinoleico, diglicéridos de ácido ricinoleico, monoglicéridos de ácido linoleico, diglicéridos de ácido linoleico, monoglicéridos de ácido linolénico, diglicéridos de ácido linolénico, monoglicéridos de ácido erúxico, diglicéridos de ácido erúxico, monoglicéridos de ácido tartárico, diglicéridos de ácido tartárico, monoglicéridos de ácido cítrico, diglicéridos de ácido cítrico, monoglicéridos de ácido málico, diglicéridos de ácido málico, y las mezclas grado técnico de los mismos los cuales también pueden comprender pequeñas cantidades de triglicéridos como un producto menor del proceso de preparación. Igualmente son adecuados los productos de adición de 1 a 30 moles, preferiblemente de 5 a 10 moles, de óxido de etileno a dichos glicéridos parciales.

• Ésteres de sorbitano

Ésteres de sorbitano adecuados son monoisoestearato de sorbitano, sesquisoestearato de sorbitano, diisoestearato de sorbitano, triisoestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, dioleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, monoerucato de sorbitano, sesquierucato de sorbitano, dierucato de sorbitano, trierucato de sorbitano, monoricinoleato de sorbitano, sesquirinoleato de sorbitano, dirricinoleato de sorbitano, triricinoleato de sorbitano, monohidroxi-estearato de sorbitano, sesquihidroxiestearato de sorbitano, dihidroxistearato de sorbitano, trihidroxistearato de sorbitano, monotartrato de sorbitano, sesquitartrato de sorbitano, ditartrato de sorbitano, tritartrato de sorbitano, monocitrato de sorbitano, sesquicitrato de sorbitano, dicitrato de sorbitano, tricitrato de sorbitano, monomaleato de sorbitano, sesquimaleato de sorbitano, dimaleato de sorbitano, trimaleato de sorbitano y mezclas grado técnico de los mismos. Igualmente son adecuados los productos de adición de 1 a 30 moles, preferiblemente de 5 a 10 moles, de óxido de etileno a dichos ésteres de sorbitano.

• Ésteres de poliglicerol

Ejemplos típicos de ésteres de poliglicerol adecuados son dipolihidroxiestearato de poligliceril-2 (Dehymuls® PGPH), diisoestearato de poliglicerol-3 (Lameform® TGI), isoestearato de poligliceril-4 (Isolan® GI 34), oleato de poligliceril-3, diisoestearato diisostearoil poligliceril-3 (Isolan® PDI), diestearato de poligliceril-3 metilglucosa (Tego Care® 450), cera de abejas de poligliceril-3 (Cera Bellina®), caprato de poligliceril-4 (Polyglycerol Caprate T2010/90), cetil éter de poligliceril-3 (Chimexane® NL), diestearato de poligliceril-3 (Cremophor® GS 32) y poliricinoleato de poliglicerol (Admul® WOL 1403), isoestearato de poligliceril dimerato, y mezclas de los mismos. Ejemplos de ésteres de polioli adecuados adicionales son los mono-, di- y triésteres, opcionalmente se hacen reaccionar con 1 a 30 moles de óxido de etileno, de trimetilolpropano o pentaeritritol con ácido láurico, ácido graso de coco, ácido graso de sebo, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido behénico y similares.

• Emulsificadores aniónicos

Emulsificadores aniónicos típicos son ácidos grasos alifáticos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ácido palmítico, ácido esteárico o ácido behénico, y ácidos dicarboxílicos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ácido azelaico o ácido sebácico .

• Emulsificadores anfotéricos y catiónicos

Adicionalmente, los surfactantes zwitteriónicos pueden ser utilizados como emulsificadores. El término "surfactantes zwitteriónicos" se refiere a aquellos compuestos con actividad de superficie los cuales portan al menos un grupo amonio cuaternario y al menos un carboxilato y un grupo sulfonato en la molécula. Particularmente los surfactantes zwitteriónicos adecuados son las denominadas betainas, tales como glicinatos de N-alquil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo glicinato de cocoalquildimetilamonio, glicinatos de N-acilaminopropil- N,N-dimetilamonio, por ejemplo glicinato de cocoacilaminopropil-dimetilamonio, y 2-alquil-3-carboximetil-3-hidroxiethylimidazolininas que tienen en cada caso de 8 a 18 átomos de carbono en el grupo alquilo o acilo, y glicinato de cocoacilaminoethylhidroxietilcarboximetilo. Se da preferencia particular al derivado de amida de ácido graso conocido bajo el nombre CTF A *Cocamidopropil Betaína*. Igualmente son emulsionantes adecuados los surfactantes anfotéricos. El término "surfactantes anfotéricos" se refiere a aquellos compuestos con actividad de superficie que, además de los grupos C<sub>8/18</sub>-alquilo o acilo, contienen al menos un grupo amino libre y al menos un grupo -COOH o -SO<sub>3</sub>H en la molécula y son capaces de

formar sales internas. Ejemplos de surfactantes anfólicos adecuados son N-alquilglicinas, ácidos N-alquilaminopropiónicos, ácidos N-alquilaminobutíricos, ácidos N-alquiliminodipropiónicos, N-hidroxietil-N-alquilamidopropilglicinas, N-alquiltaurinas, N-alquilsarcosinas, ácidos 2-alquilaminopropiónicos y ácidos alquilaminoacéticos que tienen en cada caso aproximadamente de 8 a 18 átomos de carbono en el grupo alquilo.

5 Surfactantes anfólicos particularmente preferidos son el N-cocoalquilaminopropionato, cocoacilaminoetilaminopropionato y C<sub>12/18</sub>-acilsarcosina. Finalmente, los surfactantes catiónicos también son adecuados como emulsificadores, aquellos del tipo éster quat, sales de ésteres de trietanolamina cuaternizada con metilo de ácidos digrasos, siendo particularmente preferido.

En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos una grasa o cera.

10 Ejemplos típicos de grasas son glicéridos, esto es productos vegetales o animales sólidos o líquidos que consisten esencialmente de ésteres de glicerol mixtos de ácidos grasos superiores, ceras adecuadas *inter alia*, ceras naturales, tales como, por ejemplo, cera de candelilla, cera de carnauba, cera japonesa, cera de hierba de esparto, cera de corcho, cera de guaruma, cera de aceite de germen de arroz, cera de la caña de azúcar, cera de uricuri, cera montana, cera de abejas, cera shellac, espermaceti, lanolina (cera de lana), grasa uropigial, ceresina, ozoquerita (cera de tierra), petrolato, ceras de parafina, ceras microcristalinas; ceras modificadas químicamente (ceras duras), tales como, por ejemplo, ésteres de ceras montana, ceras sasol, ceras de jojoba hidrogenadas, y ceras sintéticas, tales como, por ejemplo, ceras de polialquileno y ceras de polietileno glicol. Además de las grasas, aditivos adecuados son también sustancias semejantes a la grasa, tales como lecitinas y fosfolípidos. El término lecitinas es entendido por la persona experta en la técnica en el sentido de aquellos glicerofosfolípidos que se encuentran a partir de ácidos grasos, glicerol, ácido fosfórico y colina mediante esterificación. En el mundo de los especialistas, las lecitinas están así también frecuentemente como fosfatidilcolinas (PC). Ejemplos de lecitinas naturales que se pueden mencionar son las cefalinas, que también se conocen como ácidos fosfatídicos y constituyen derivados de los ácidos 1,2-diacil-sn-glicerol-3-fosfóricos. Por el contrario, los fosfolípidos usualmente se entienden en el sentido de mono- y preferiblemente diésteres del ácido fosfórico con glicerol (fosfatos de glicerina), que generalmente se clasifican como grasas. Además, también son adecuados esfingosinas o esfingolípidos.

En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos una cera perlescente.

Ejemplos de ceras perlescentes adecuadas son: ésteres de alquilen glicol, especialmente diestearato de etileno glicol; alcanolamidas de ácidos grasos, específicamente dietanolamida de ácido graso de coco; glicéridos parciales, específicamente monoglicéridos de ácido esteárico; ésteres de polibásico, opcionalmente ácidos carboxílicos sustituido con hidroxilo con alcoholes grasos que tienen de 6 a 22 átomos de carbono, específicamente ésteres de cadena larga del ácido tartárico; sustancias grasas, tales como, por ejemplo, alcoholes grasos, cetonas grasas, aldehídos grasos, éteres grasos y carbonatos grasos, que tienen un total de al menos 24 átomos de carbono, específicamente laurona y diestearil éter; ácidos grasos, tales como ácido esteárico, ácido hidroxiesteárico o ácido behénico, productos de apertura del anillo de epóxidos de olefinas que tienen de 12 hasta 22 átomos de carbono con alcoholes grasos que tienen de 12 a 22 átomos y/o polioles que tienen de 2 a 15 átomos de carbono y de 2 a 10 grupos hidroxilo, y mezclas de los mismos.

En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un regulador de consistencia y/o espesante.

40 Reguladores de consistencia adecuados son principalmente alcoholes grasos o alcoholes grasos hidroxilados que tienen de 12 a 22, y preferiblemente de 16 a 18, átomos de carbono, y también glicéridos parciales, ácidos grasos o ácidos grasos hidroxilados. Se da preferencia a una combinación de estas sustancias con oligoglucósidos de alquilo y/o N-metilglucamidas de ácido graso de idéntica longitud de cadena y/o poliglicerol poli-12-hidroxiestearatos. Los espesantes adecuados son, por ejemplo, grados de Aerosil (silícicas hidrófilas), polisacáridos, en particular goma de xantano, guar guar, agar agar, alginatos y tilosos, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y también relativamente mono y diésteres de polietileno glicol de alto peso molecular de ácidos grasos, poliácridatos (por ejemplo Carbopols® y grados Pemulen de Goodrich; Synthalens® de Sigma; grados Keltrol de Kelco; grados Sepigel de Seppic; grados Salcare de Allied Colloids), poliácridamidas, polímeros, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona. Las bentonitas, tales como, por ejemplo, Bentone® Gel VS 5PC (Rheox), la cual es una mezcla de ciclopentasiloxano, diesteardimonio hectorita y carbonato de propileno, también han demostrado ser particularmente efectivas. También son adecuados los surfactantes, tales como, por ejemplo, glicéridos de ácidos grasos etoxilados, ésteres de ácidos grasos con polioles tales como, por ejemplo, pentaeritritol o trimetilpropano, etoxilatos de alcoholes grasos que tienen una distribución homóloga estrechada u oligoglucósidos de alquilo, y electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de amonio.

55 En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un agente superengrasante.

Agentes superengrasantes que pueden ser utilizados son sustancias tales como, por ejemplo, lanolina y lecitina, y derivados de lanolina y lecitina polietoxilados o acilados, ésteres de ácidos grasos de poliol, monoglicéridos y alcanolamidas de ácidos grasos, sirviendo las últimas simultáneamente como estabilizantes de espuma.

En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un estabilizador.

Estabilizadores que pueden ser usados son sales metálicas de ácidos grasos, tales como, por ejemplo, de magnesio, de aluminio y/o estearato de zinc o ricinoleato.

En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un polímero.

- 5 Los polímeros catiónicos adecuados son, por ejemplo, derivados de celulosa catiónicos, tales como, por ejemplo, una hidroxietilcelulosa cuaternizada obtenible bajo el nombre de Polymer JR 400® de Amerchol, almidón catiónico, copolímeros de sales de dialilamonio y acrilamidas, polímeros de vinilpirrolidona-vinilimidazol cuaternizados, tales como, por ejemplo, Luviquat® (BASF), productos de condensación de poliglicoles y aminas, polipéptidos de colágeno cuaternizados, tales como, por ejemplo, colágeno hidrolizado con hidroxipropil laurildimonio (Lamequat®/Grünau), polipéptidos cuaternizados de trigo, polietilenimina, polímeros catiónicos de silicona, tales como, por ejemplo, amodimeticonas, copolímeros de ácido adípico y dimetilaminohidroxi-propildietilentiamina (Cartaretins®/Sandoz), copolímeros de ácido acrílico con cloruro de dimetildialilamonio (Merquat® 550/Chemviron), poliaminopoliamidas y polímeros solubles en agua entrecruzados de los mismos, derivados catiónicos de quitina, tales como, por ejemplo, quitosano cuaternizado, opcionalmente en dispersión microcristalina, productos de condensación de dihaloalquilos, tales como, por ejemplo, dibromobutano con bisdialquilaminas, tales como, por ejemplo, bis-dimetilamino-1,3-propano, goma guar catiónica, tal como, por ejemplo, Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 de Celanese, polímeros de sales de amonio cuaternizados, tales como, por ejemplo, Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 de Miranol.

- 20 Polímeros aniónicos, zwitteriónicos, anfotéricos y no iónicos adecuados son, por ejemplo, copolímeros de acetato de vinilo-ácido crotonico, copolímeros de vinilpirrolidona-acrilato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo-maleato de butilo-acrilato de isobornilo, copolímeros de metil vinil éter- anhídrido maleico y ésteres de los mismos, ácidos poliacrílicos no entrecruzados y ácidos poliacrílicos entrecruzados con polioles, copolímeros de cloruro de acrilamidopropiltrimetilamonio-acrilato, copolímeros de octilacrilamida-metil metacrilato-tert-butolaminoetil metacrilato-2-hidroxipropil metacrilato, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona- acetato de vinilo, terpolímeros de vinilpirrolidona- dimetilaminoetil metacrilato -vinilcaprolactama, y opcionalmente éteres de celulosa y siliconas convertidos en derivados.

En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un compuesto de silicona.

- 30 Compuestos de silicona adecuados son, por ejemplo, dimetilpolisiloxanos, metilfenilpolisiloxanos, siliconas cíclicas, y amino-, ácido graso, alcohol, poliéter, epoxi, flúor, glicósido y/o compuestos de silicona modificados con alquilo, que pueden ser o bien en forma líquida o en forma de resina a temperatura ambiente. También son adecuadas las simeticonas, que son mezclas de dimeticonas con una longitud promedio de cadena de 200 a 300 unidades de dimetilsiloxano y silicatos hidrogenados.

En una realización de la invención, la composición cosmética comprende al menos un filtro fotoprotector de UV.

- 35 Por factores fotoprotectores de UV debe entenderse, por ejemplo, sustancias orgánicas (filtros fotoprotectores) que son líquidos o cristalinos a temperatura ambiente y que son capaces de absorber los rayos ultravioletas y emitir de nuevo la energía absorbida en forma de radiación de onda más larga, por ejemplo, calor. Los filtros UVB pueden ser solubles en aceite o solubles en agua. Ejemplos de sustancias solubles en aceite son:

- 3-bencilidenalcanfor o 3-bencilidennoralcanfor y sus derivados, por ejemplo, 3-(4-metilbenciliden)alcanfor;
- 40 • derivados del ácido 4-aminobenzoico, preferiblemente 4-(dimetilamino)benzoato de 2-etilhexilo, 4-(dimetilamino)benzoato de 2-octilo y 4-(dimetilamino)benzoato de amilo;
- ésteres de ácido cinámico, preferiblemente 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo, 4-metoxicinamato de propilo, 4-metoxicinamato de isoamilo, 2-ciano-3,3-fenil-cinamato de 2-etilhexilo (octocrileno);
- 45 • ésteres de ácido salicílico, preferiblemente salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de 4-isopropilbencilo, salicilato de homomentilo;
- derivados de la benzofenona, preferiblemente 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzo-fenona;
- ésteres del ácido benzalmalónico, preferiblemente 4-metoxibenzalmalonato de di-2-etilhexilo;
- 50 • derivados de triazina, tales como, por ejemplo, 2,4,6-trianilino(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi)-1,3,5-triazina y octiltriazona o dioctilbutamidotriazona (Uvasorb® HEB);

- propano-1,3-dionas, tales como, por ejemplo, 1-(4-tert-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propano-1,3-diona;
- derivados de ketotriciclo(5.2.1.0)decano.

Sustancias adecuadas solubles en agua son:

- 5 • ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y el metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio, alquilamonio, alcanolamonio y sales de glucamonio de los mismos;
  - derivados de ácido sulfónico de benzofenonas, preferiblemente ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico y sus sales;
  - derivados de ácido sulfónico de 3-bencilidenalcanfor, tales como, por ejemplo, ácido 4-(2-oxo-3-bornilidenmetil)bencenosulfónico y ácido 2-metil-5-(2-oxo-3-bornil-ideno)sulfónico y sales de los mismos.
- 10 Filtros UV-A típicos adecuados, en particular, derivados de benzoilmetano, tales como, por ejemplo, 1-(4'-tertbutilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propano-1,3-diona, 4-tert-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (Parsol® 1789), 1-fenil-3-(4'-isopropilfenil)propano-1,3-diona, y compuestos de enamina. Los filtros UV-A y UV-B pueden, por supuesto, también ser utilizados en mezclas. Las combinaciones particularmente favorables consisten de los derivados de benzoilmetano, por ejemplo, 4-tert-butil-4'-methoxidi-benzoilmetano (Parsol® 1789) y 2-ciano-3,3-fenilcinamato de 2-  
15 etilhexilo (octocrileno) en combinación con ésteres del ácido cinámico, preferiblemente 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo y/o 4-metoxicinamato de propilo y/o 4-metoxicinamato de de isoamilo. Ventajosamente, tales combinaciones se combinan con filtros solubles en agua tales como, por ejemplo, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sus sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, de amonio, de alquilamonio, de alcanolamonio y de glucamonio.

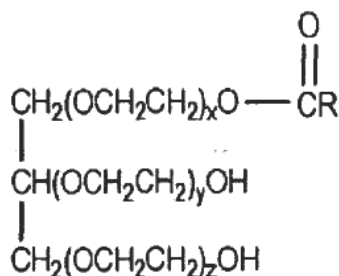
- 20 Así como dichas sustancias solubles, también son adecuados para este propósito pigmentos insolubles de protección de luz, a saber óxidos o sales de metal finamente dispersos. Ejemplos de óxidos de metales adecuados son, en particular, óxido de zinc y dióxido de titanio y también óxidos de hierro, zirconio, silicio, manganeso, aluminio y cerio, y mezclas de los mismos. Las sales que pueden utilizarse son silicatos (talco), sulfato de bario o estearato de zinc. Los óxidos y sales se usan en forma de los pigmentos para cuidado de la piel y emulsiones protectores de la  
25 piel y cosméticos decorativos. Las partículas aquí deben tener un diámetro promedio de menos de 100 nm, preferiblemente entre 5 y 50 nm y en particular entre 15 y 30 nm. Pueden tener una forma esférica, pero también es posible usar partículas que tienen una forma elipsoidal o una forma que se desvía de alguna otra manera de la forma esférica. Los pigmentos también pueden ser tratados superficialmente, esto es hidrofiliados o hidrofobizados. Ejemplos típicos son dióxidos de titanio recubiertos, tales como, por ejemplo, dióxido de titanio T 805 (Degussa) o Eusolex® T2000 (Merck). Agentes de recubrimiento hidrófobos adecuados son aquí principalmente siliconas y, específicamente, en este caso, trialcoxiocilsilanos o simeticonas. En los filtros solares, se da preferencia a la  
30 utilización de los así llamados micro o nanopigmentos. Se da preferencia al uso de óxido de zinc micronizado.

En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un ingrediente activo biogénico y/o antioxidante.

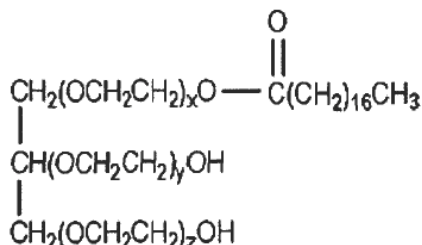
- 35 Por ingredientes activos biogénicos debe entenderse, por ejemplo, tocoferol, acetato de tocoferol, palmitato de tocoferol, ácido ascórbico, ácido (desoxi)ribonucleico y productos de fragmentación de los mismos, β-glucanos, retinol, bisabolol, alantoína, fitantriol, pantenol, ácidos AHA, aminoácidos, ceramidas, pseudoceramidas, aceites esenciales, extractos de plantas, tales como, por ejemplo, extracto de prunus, extracto de nuez de bambaara y complejos vitamínicos.
- 40 Los antioxidantes interrumpen la cadena de reacción fotoquímica que se dispara cuando la radiación UV penetra la piel. Ejemplos típicos de los mismos son los aminoácidos (por ejemplo glicina, histidina, tirosina, triptófano) y derivados de los mismos, imidazoles (por ejemplo ácido urocánico) y derivados de los mismos, péptidos, tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y derivados de los mismos (por ejemplo anserina), carotenoides, carotenos (por ejemplo, α-caroteno, β-caroteno, licopeno) y derivados de los mismos, ácido clorogénico y derivados de los  
45 mismos, ácido lipoico y derivados de los mismos (por ejemplo ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo, ésteres de tiorredoxina, glutatona, cisteína, cistina, cistamina y el glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoilo, oleilo, γ-linoleilo, colesterilo y glicerilo de los mismos) y sales de los mismos, tioldipropionato de dilaurilo, tioldipropionato de diestearilo, ácido tioldipropiónico y derivados de los mismos (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) y compuestos sulfoximina (por ejemplo, sulfoximinas butionina, sulfoximina de homocisteína, butionina sulfonas, sulfoximina penta-, hexa-, heptationina) en  
50 dosis muy bajas toleradas (por ejemplo pmol a μmol/kg), y también (metal) agentes quelantes (por ejemplo, ácidos grasos α-hidroxi, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina), ácidos α-hidroxi (por ejemplo ácido cítrico, ácido láctico, málico ácido), ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y derivados de los mismos, ácidos grasos insaturados y derivados de los mismos (por ejemplo, ácido γ-linolénico, ácido linoleico, ácido  
55 oleico), ácido fólico y derivados de los mismos, ubiquinona y ubiquinol y derivados de los mismos, vitamina C y derivados (por ejemplo palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo de Mg, acetato de ascorbilo), tocoferoles y

5 derivados (por ejemplo acetato de vitamina E), vitamina A y derivados (palmitato de vitamina A), y benzoato de coniferilo de goma de benzoína, ácido rútico y derivados de los mismos, α-glicosilrutina, ácido ferúlico, furfuralidenglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordihidroguairético, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y sus derivados, manosa y derivados de los mismos, superóxido dismutasa, zinc y sus derivados (por ejemplo ZnO, ZnSO<sub>4</sub>) selenio y sus derivados (por ejemplo selenometionina), estilbenos y sus derivados (por ejemplo óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno) y los derivados (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de dichos ingredientes activos que son adecuados de acuerdo con la invención.

10 En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un solubilizante. Cualesquiera solubilizantes adecuados conocidos pueden ser utilizados, tales como por ejemplo, PEG-7-Glicerilcocoato [cocoato de PEG-7 glicerilo es el éter de polietilen glicol de cocoato de glicerilo (q.v.) que se adapta generalmente a la fórmula siguiente, donde RCO- representa los ácidos grasos derivados de aceite de coco y x + y + z tiene un valor promedio de 7.



15 Coceth-7 [Coceth-7 es el éter de polietilen glicol de alcohol de coco (q.v.) que se ajusta a la fórmula general R-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, en donde R representa los alcoholes grasos derivados de Aceite de Cocos nucifera (coco) (q.v.) y n tiene un valor promedio de 7], PPG-1-PEG-9 éter de lauril glicol, aceite de castor hidrogenado PEG-40 [Aceite de Castor Hidrogenado PEG-40 es un derivado de polietilen glicol de Aceite de Castor Hidrogenado (q.v.) con un promedio de 40 moles de óxido de etileno], estearato de glicerilo PEG-20, [Estearato de Glicerilo PEG-20 es el éter de polietilen glicol de Estearato de Glicerilo (q.v.) que se ajusta generalmente a la fórmula siguiente, donde x + y + z tiene un valor promedio de 20].



25 Cetareth-12 [Cetareth-12 es el éter de polietilen glicol de alcohol de cetearilo (q.v.) que se ajusta generalmente a la fórmula R-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH en donde R representa una mezcla de grupos alquilo derivados de alcohol cetilo y estearilo y n tiene una valor promedio de 12], Cetareth-20 [Cetareth-20 es el éter de polietilen glicol de alcohol cetearilo (q.v.) que se ajusta generalmente a la fórmula R-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH en donde R representa una mezcla de grupos alquilo derivados de alcohol cetilo y estearilo y n tiene un valor medio de 20], sulfato cetearilo de sodio, o polisorbatos (ésteres de sorbitol y anhídridos de sorbitol con ácidos grasos de cadena larga y condensado con óxido de etileno), tales como por ejemplo, Polisorbato-20 (Ésteres de Laurato, aprox 80 moles EO) o Polisorbato-80 (Ésteres de Oleato, aprox. 20 moles EO), o mezclas de los mismos.

30 En una realización preferida, el agente solubilizante se selecciona del grupo que consiste de Glicerilcocoato PEG-7 y/o Cetareth-20, Coceth-7, PPG-1-PEG-9 lauril glicol éter, PEG-40 aceite de castor hidrogenado, PEG-20 estearato de glicerilo, Cetareth-12, cetearil sulfato de sodio, y/o polisorbatos.

35 En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un agente y/o conservante antimicrobiano.

Los agentes antimicrobianos adecuados son, en principio, todas las sustancias efectivas contra las bacterias gram-positivas, tales como, por ejemplo, ácido 4-hidroxibenzoico y sus sales y ésteres, N-(4-clorofenil)-N'-(3,4-diclorofenil)urea, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter (triclosan), 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 2,2'-metilenbis(6-bromo-4-clorofenol), 3-metil-4-(1-metiletil)fenol, 2-bencil-4-clorofenol, 3-(4-clorofenoxi)-1,2-propanodiol, butilcarbamato de 3-

yodo-2-propinilo, clorhexidina, 3,4,4'-triclorocarbanilida (TTC), fragancias antibacterianas, timol, aceite de tomillo, eucalipto, esencia de clavo, mentol, aceite de menta, farnesol, fenoxietanol, monocaprato glicerol, monocaprilato de glicerol, monolaurato de glicerol (GML), monocaprato de diglicerol (DMC), N-alquilamidas de ácido salicílico, tales como, por ejemplo, N-octilsalicilamida o N-decilsalicilamida.

- 5 Conservantes adecuados son, por ejemplo, fenoxi etanol, solución de formaldehído, parabenos, pentanodiol o ácido sórbico, y los complejos de plata conocidos bajo el nombre Surfaccins®, y también las otras clases de sustancias listadas en el Anexo 6, Parte A y B de la Cosmetics Directive.

En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un formador de película.

- 10 Formadores de película habituales son, por ejemplo, quitosano, quitosano microcristalino, quitosano cuaternizado, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, polímeros de la serie de ácido acrílico, derivados de celulosa cuaternaria, colágeno, ácido hialurónico y sales de los mismos, y compuestos similares.

En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un agente de hinchamiento.

- 15 Los agentes de hinchamiento para fases acuosas pueden ser montmorillonitas, sustancias minerales de arcilla, Pemulen y grados carbopol modificados por alquilo (Goodrich). Otros polímeros adecuados y agentes de hinchamiento se dan en la revisión por R. Lochhead in Cosm. Toil. 108, 95 (1993).

En una realización de la invención, la composición cosmética comprende además al menos un agente hidrotrófico.

- 20 Para mejorar el comportamiento de flujo, también es posible utilizar agentes hidrotróficos, tales como, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, o polioles. Los polioles que son adecuados aquí preferiblemente tienen de 2 a 15 átomos de carbono y al menos dos grupos hidroxilo. Los polioles también pueden contener grupos funcionales adicionales, en particular grupos amino, o están modificados con nitrógeno. Ejemplos típicos son

- glicerol;

- alquilen glicoles, tales como, por ejemplo, etilen glicol, dietilen glicol, propilen glicol, butilen glicol, hexilen glicol, y polietilen glicoles con un peso molecular promedio de 100 a 1 000 daltons;

- 25 • mezclas de oligoglicerol grado técnico con un grado de autocondensación de desde 1.5 a 10, tal como, por ejemplo, mezclas de diglicerol grado técnico con un contenido de diglicerol de desde 40 a 50% en peso;

- compuestos de metilol, tales como, en particular, trimetiloletano, trimetilolpropano, trimetilolbutano, pentaeritritol y dipentaeritritol;

- 30 • glucósidos de alquilo inferior, en particular aquellos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono en el radical alquilo, tales como, por ejemplo, metilo y glucósido de butilo;

- alcoholes de azúcar que tienen de 5 a 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, sorbitol o manitol,

- azúcares con 5 a 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, glucosa o sacarosa;

- amino azúcares, tales como, por ejemplo, glucamina;

- dialcohol aminas, tales como dietanolamina o 2-amino-1,3-propanodiol.

- 35 La cantidad total de componentes adicionales puede ser de 1 a 50% en peso, preferiblemente de 5 a 40% en peso, con base en las composiciones. Las composiciones se pueden preparar mediante procesos habituales en frío o en caliente; se da preferencia al uso del método de la temperatura de inversión en fase.

## Ejemplos

### Ejemplo 1.

- 40 N-oleil-etanolamina (CAS 111-58-0) está disponible de Matreya LLC (MW medio de 325.5). Monoisopropanolamida de ácido graso de coco (CAS 68333-82-4) está disponible de Cognis (MW medio de 279). La distribución de cadena C de los ácidos grasos utilizados es 52-60% de C12, 19-23% de C14, 8-11% de C16, 9-18% de C18, así la monoisopropanolamida de ácido graso de coco es una sustancia de acuerdo con la fórmula (I) en donde R<sub>1</sub> es una mezcla de unidades estructurales alquilo con 52-60% de C11, 19-23% de C13, 8-11% de C15, 9-18% de C17 y R<sub>2</sub> es -CH<sub>3</sub>. Monoetanolamida de ácido graso de coco (CAS 68140-00-1) está disponible de Cognis (MW medio de 265). La distribución de cadena C del ácido graso utilizado es de 52-60% de C12, 19-23% de C14, 8-11% de C16, 9-

18% de C18, así la monoetanolamida de ácido graso es una sustancia de acuerdo con la fórmula (I) en donde R<sub>1</sub> es una mezcla de unidades estructurales alquilo con 52-60% de C11, 19-23% de C13, 8-11% de C15, 9-18% de C17 y R<sub>2</sub> es -H. Tetrahidrato de citrato tricálcico (CAS 5785-44-4) está disponible de Sigma-Aldrich (MW 570.5).

**Ejemplo 2:** Síntesis de N-lauril/miristil-(3-amino-1,2-propanodiol) (CAS 92866-80-3 y CAS 35179-73-8)

- 5 5 g de una mezcla de laurato de metilo y miristato de metilo (disponible comercialmente bajo el nombre comercial EDENOR®ME C1270 de Cognis GmbH, MW medio de 219.2) y 2.08 g de 3-amino-1,2-propanodiol (MW de 91.1, Sigma-Aldrich) se mezclaron juntos a 70 °C. Después de la adición de 100 mg de Novozym® 435 (lipasa B de Candida Antarctica, de Novozymes), la reacción se llevó a cabo durante 16 h a 70 °C bajo agitación moderada y vacío (250-300 mbar). La mezcla se filtró para eliminar la enzima inmovilizada. El producto de la reacción se analizó por HPLCDEDL, para dar una relación de área de N-lauril/miristil-(3-amino-1,2-propanodiol) / sustratos > 98%. Así N-lauril/miristil-(3-amino-1,2-propanodiol) es una sustancia de acuerdo con la fórmula (I), donde R<sub>1</sub> es una mezcla de unidades estructurales alquilo con C11 y C13 y R<sub>2</sub> = -CH<sub>2</sub>-OH

**Ejemplo 3:** Síntesis de N-oleil-(3-amino-1,2-propanodiol) (CAS 7336-22-3)

- 15 5 g de oleato de metilo (disponible comercialmente bajo el nombre comercial EDENOR®ME V05 de Cognis GmbH, MW de 296) y 1.54 g de 3-amino-1,2-propanodiol (MW de 91.1, Sigma-Aldrich) se mezclaron juntos a 70 °C. Después de la adición de 100 mg de Novozym®435 (lipasa B de Candida Antarctica, de Novozymes), se llevó a cabo la reacción durante 24 h a 70 °C bajo agitación moderada y vacío (250-300 mbar). La mezcla se filtró para eliminar la enzima inmovilizada. El producto de la reacción se analizó por HPLC-DEDL, para dar una relación de área de N-oleil-(3-amino-1,2-propanodiol) / sustratos > 83%. Así N-oleil-(3-amino-1,2-propanodiol) es una de acuerdo con la fórmula (I), en donde R<sub>1</sub> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>-OH

**Ejemplo 4:** inhibición de ceramidasa

**Fuente de enzima:**

- 25 Células HL60 activadas con Forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) a 5 nM se cultivaron en matraces de 175 cm<sup>2</sup>. Después de la tripsinización y los lavados, la lisis celular se realizó en un regulador específico (sacarosa 500 mM, EDTA 2 mM, colato de sodio 4 mg, Triton X-100 1%, vanadato de sodio 100 mM, PMSF 100 mM, CaCl<sub>2</sub> 15 mM, Leupeptina 30 mg/ml, Pepstatina 30 mg/ml, Aprotinina 30 mg/ml). El sobrenadante obtenido después de la centrifugación constituyó el extracto enzimático.

Preparación y purificación del sustrato:

El sustrato [<sup>14</sup>C]-C16 ceramida (N-palmitoil-D-esfingosina) se preparó como sigue:

|  |          |
|--|----------|
| [ <sup>14</sup> C]-C16 ceramida 100 µCi/ml | 8 µCi/ml |
| Triton X-100 0.1 % *                       | 0.046%   |
| Colato de sodio 0.2% *                     | 0.093%   |

\*en metanol/cloroformo (2:1)

- 30 Evaporación de la fase orgánica y disolución en agua destilada. La etapa de purificación del sustrato se hizo mediante la adición de solución de Dole (500 µl; solución de Dole: isopropanol 40 ml de heptano, 10 ml, 1M NaOH 1 ml), heptano (300 µl) y 250 µl de agua, seguido por centrifugación y recuperación de la fase superior. Después de la evaporación y adición de Triton y colato, el sustrato purificado se solubilizó en agua destilada.

35 Mezcla de reacción:

La mezcla de reacción se incubó a 37 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción consistió de 5 µl de MgCl<sub>2</sub> (50 mM), 25 µl de extracto enzimático o regulador; 7,5 µl de sustrato y 12.5 µl de producto a probar. Los productos a probar se prepararon 4x concentrado en regulador en el pH probado y contenían 1% de etanol en final.

Cuantificación

- 40 La cuantificación de la degradación enzimática de sustrato se realizó mediante la medición de la radiactividad en fase de heptano. Al final de la reacción enzimática, se adicionaron 0.5 ml de solución de Dole, 0.3 ml de heptano y 0,25 ml de agua, la mezcla se sometió a vórtex y se centrifugó a 12 000 g durante 5 minutos, la fase inferior se lavó dos veces con 1 ml de heptano, luego se adicionaron 0.25 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.5 M y 0.5 ml de heptano. La mezcla se

sometió a vórtex y se centrifugó a 12 000 g durante 5 minutos. La radiactividad se midió en la fase superior mediante centelleo líquido. Los resultados son expresados como el % de control.

Tabla 1. Actividad de la ceramidasa en % / control (medio de un ensayo en triplicado):

|   | Dosis ( $\mu\text{M}$ ) | Actividad de la ceramidasa | P          |
|---|-------------------------|----------------------------|------------|
| Control                                     | -                       | 100                        |            |
| N-Oleil-etanolamina                         | 5                       | 98                         | Ns         |
|   | 50                      | 94                         | Ns         |
|   | 500                     | 79                         | $p < 0.01$ |
| Monoetanolamida de ácido graso de coco      | 5                       | 75                         | $p < 0.01$ |
|   | 50                      | 72                         | $p < 0.01$ |
|   | 500                     | 61                         | $p < 0.01$ |
| Monoisopropanolamida de ácido graso de coco | 5                       | 81                         | $p < 0.01$ |
|   | 50                      | 66                         | $p < 0.01$ |
|   | 500                     | 52                         | $p < 0.01$ |
| N-lauril/miristil-(3-amino-1,2-propanodiol) | 5                       | 76                         | $p < 0.01$ |
|   | 50                      | 79                         | $p < 0.01$ |
|   | 500                     | 55                         | $p < 0.01$ |
| N-oleil-(3 amino-1,2-propanodiol)           | 5                       | 81                         | $p < 0.01$ |
|   | 50                      | 78                         | $p < 0.01$ |
|   | 500                     | 71                         | $p < 0.01$ |

- 5 Los compuestos de fórmula I tienen actividad ceramidasa significativamente inhibida. En dosis equimolares, su efecto de inhibición fue más potente que el efecto de inhibición de la N-oleil-etanolamina.

#### Ejemplo 5: diferenciación de los queratinocitos

10 El propósito fue evaluar el potencial de los productos para estimular la diferenciación de los queratinocitos humanos en corneocitos y por lo tanto la formación de una barrera óptima de la piel. Los productos fueron probados en cultivo primario de queratinocitos humanos mediante la medición de la cantidad de involucrina sintetizada a través de un método de ELISA. La involucrina es una proteína en forma de barra de 68 kD liberada por los queratinocitos de las capas espinosas tempranas hasta la capa granular de la epidermis humana.

15 Los queratinocitos humanos se sembraron en medio de crecimiento (medio estándar MCDB153 completado por suero de ternera fetal (CFS) al 2%). Después de 3-4 días de incubación a 37 °C, CO<sub>2</sub>=5%, el medio de crecimiento se intercambió por medio estándar MCDB153 sin FCS (control sin tratar), y con un intervalo de concentraciones de los productos a ensayar. Después de 1 día de incubación a 37 °C, CO<sub>2</sub>= 5%, la carencia de citotoxicidad de los diferentes productos y las dosis probadas se registraron usando la prueba de MTT, y el nivel de involucrina se midió mediante un método de ELISA.

20 Los resultados se expresan en % versus control y presentados como una media +/- SEM (error estándar de la media) de 2 o 3 ensayos (diferentes donantes de queratinocitos) en duplicado o triplicado.



Tabla 2. Rata de involucrina en % / control para CaCl<sub>2</sub> y dicitrato tricálcico:

|   | CaCl <sub>2</sub> |                           | Tetrahidrato de dicitrato tricálcico |                           |
|---|-------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
|   | Dosis (mM)        | Involucrina (en % +/-SEM) | Dosis (mM)                           | Involucrina (en % +/-SEM) |
| Control no tratado: MCDB153   | 0                 | 0 +/-3.7                  | 0                                    | 0 +/-3.7                  |
| Ca <sup>2+</sup> : 0.013 mM   | 0.013             | 3.4 +/-4.6                | 0.0044                               | 0.5 +/-2.6                |
| Ca <sup>2+</sup> : 0.026 mM   | 0.026             | -1.4 +/-4.6               | 0.0088                               | 31.6 +/-2.9***            |
| Ca <sup>2+</sup> : 0.1 mM   | 0.1               | 21.9 +/-5.3 **            | 0.033                                | 73.4 +/-3.7***            |
| Ca <sup>2+</sup> 0.3 mM   | 0.3               | 84.4 +/-1.9***            | 0.1                                  | 101.7 +/-7.2***           |
| Ca <sup>2+</sup> : 1 mM   | 1                 | 100 +/-7.3***             | nt                                   | nt                        |
| Prueba T de Student: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001; nt: no probada |                   |                           |                                      |                           |

5 El cloruro de calcio, así como el dicitrato tricálcico potencia significativamente la síntesis de la involucrina marcador de diferenciación de los queratinocitos (véase la tabla 2 anterior) de una manera dependiente de la dosis. En dosis equimolares de Ca<sup>2+</sup>, el efecto de tetrahidrato de citrato tricálcico en la diferenciación de los queratinocitos es más potente que el efecto del cloruro de calcio (p < 0.001 para las concentraciones en Ca<sup>2+</sup> de 0.026 y 0.1 mM). A estas concentraciones, el cloruro de calcio, así como el dicitrato tricálcico no han cambiado significativamente la viabilidad (prueba MTT) de los queratinocitos humanos.

Tabla 3. Rata de la Involucrina en % / control para monoisopropanolamida de ácido graso de coco.

|                             | Dosis (mM) | Dosis (% p:v) | Involucrina (en % +/- SEM) |
|-----------------------------|------------|---------------|----------------------------|
| Control no tratado: MCDB153 | 0          | -             | 0 +/-3.7                   |
| CaCl <sub>2</sub> : 1 mM    | 1          | -             | 100 +/-7.3                 |
| Ácido graso de coco         | 0.00375    | 0.00010       | 1.9 +/-1.1                 |
| monoisopropanolamida        | 0.0075     | 0.00021       | 3.4 +/-1.5                 |
|                             | 0.015      | 0.00042       | 1.4 +/-1.7                 |

10 La monoisopropanolamida de ácido graso de coco no tiene efecto sobre la síntesis del marcador de diferenciación de los queratinocitos involucrina. A estas concentraciones, la monoisopropanolamida de ácido graso de coco no ha disminuido significativamente la viabilidad (prueba de MTT) de los queratinocitos humanos.

15 Tabla 4. Rata de la Involucrina en % / control para combinación de dicitrato tricálcico e isopropanolamida de ácido graso de coco

|  | Dosis (mM) | Dosis (% p/v) | Involucrina (en % +/-SEM) |
|--|------------|---------------|---------------------------|
| Control no tratado: MCDB 153                                     | 0          | -             | 0 +/-3.7                  |
| 1 mM CaCl <sub>2</sub>   | 1          | -             | 100 +/-7.3                |
| Después del tratamiento con Tetrahidrato de dicitrato tricálcico | 0.0044     | 0.00025       | 0.5 +/-2.6                |
|  | 0.0088     | 0.00050       | 31.6 +/-2.9***            |

|  |                 |                   |                |
|--|-----------------|-------------------|----------------|
| Después del tratamiento con Tetrahidrato de dicitrato tricálcico + isopropanolamida de ácido graso de coco | 0.0044 + 0.0179 | 0.00025 + 0.00050 | 14.0 +/-4.1*   |
|  | 0.0088 + 0.0358 | 0.00050 + 0.00100 | 63.9 +/-6.8*** |
| Prueba T de Student: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001  |                 |                   |                |

5 La combinación de dicitrato tricálcico y monoisopropanolamida de ácido graso de coco ha potenciado significativamente la síntesis del marcador de diferenciación de los queratinocitos involucrina. Este efecto es dependiente de la dosis. A estas concentraciones, la combinación no ha disminuido significativamente la viabilidad (prueba de MTT) de los queratinocitos humanos.

10 Cuando se compara con dicitrato tricálcico solo a las mismas dosis, el efecto estimulante sobre la síntesis de involucrina de la combinación es más potente (p < 0.05 para la dosis más baja, y p < 0.01 para la dosis más alta), mientras que la monoisopropanolamida de ácido graso de coco sola no tiene efecto. Estos resultados demuestran un efecto sinérgico de la combinación de dicitrato tricálcico y la monoisopropanolamida de ácido graso de coco inhibidor de la ceramidasa.

**Ejemplo 6. Neosíntesis de lípidos**

La neosíntesis de lípidos se evaluó a partir de la incorporación de [<sup>14</sup>C] acetato en un modelo de epidermis reconstruida.

15 Se colocó epidermis reconstruida en el día 3 en placas de 12 pozos con medio que contiene los compuestos probados (tratamiento sistémico), a las concentraciones indicadas. Se dejaron sin tratar tres epidermis de control. Se adicionó un medio de [<sup>14</sup>C] acetato (0.75 µCi/pozos) para todas las condiciones experimentales. Todos los tratamientos se realizaron por triplicado y el etiquetado se llevó a cabo durante un período de incubación de 48 horas.

20 Después de lavar la epidermis y lisis por tratamiento con ácido perclórico, los lípidos se extrajeron con metanol/cloroformo (2:1). Las fases se separaron por adición de PBS y cloroformo y la radiactividad de la fase orgánica se cuantificó por centelleo líquido después de la evaporación de cloroformo para medir la neosíntesis de lípidos totales.

Tabla 5: Neosíntesis de lípido total después del tratamiento de epidermis reconstruida con la combinación de tetrahidrato de dicitrato tricálcico al 0.002% y monoisopropanolamida de ácido graso de coco al 0.004%

| Tratamiento (% p/v)  | Cpm de lípidos totales +/- SEM | % de control |
|--|--------------------------------|--------------|
| Control no tratado   | 45 637 +/-653                  | 100          |
| Mezcla de tetrahidrato de dicitrato tricálcico al 0.002% y monoisopropanolamida de ácido graso de coco al 0.004% | 48 423 +/-135                  | 106 *        |
| Prueba T de Student * p<0.05   |                                |              |

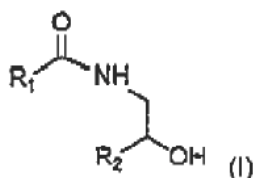
25 La adición de la combinación de dicitrato tricálcico y monoisopropanolamida de ácido graso de coco ha potenciado significativamente la neosíntesis de lípidos en la epidermis reconstruida.

## REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética que comprende

a. citrato de calcio y

b. al menos una sustancia de acuerdo con la fórmula (I)



5

en donde

R<sub>1</sub> es una unidad estructural alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada con 11 a 17 átomos de C

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OH y -CH<sub>2</sub>OH,

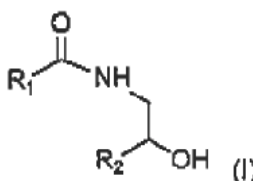
con la condición de que si R<sub>1</sub> es - (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub> entonces R<sub>2</sub> no es -H.

10

2. Uso de

a. citrato de calcio y

b. al menos una sustancia de acuerdo con la fórmula (I)



en donde

15 R<sub>1</sub> es una unidad estructural alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada con 11 a 17 átomos de C R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>, -OH y -CH<sub>2</sub>OH,

con la condición de que si R<sub>1</sub> es - (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub> entonces R<sub>2</sub> no es -H

en composiciones cosméticas o para la preparación de composiciones cosméticas.

20

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2 para evitar la piel seca y/o para ayudar a mantener y/o mejorar la retención de humedad y/o para luchar contra los signos de envejecimiento de la piel y/o para mantener y/o restaurar la función de barrera de la piel y/o mejorar la reparación de la función de barrera de la piel dañada o fatigada y/o para mantener y/o promover la piel sana y/o para mejorar la formación de envoltura cornificada madura y/o para potenciar la diferenciación epidérmica y/o para mantener y/o incrementar los niveles de lípidos epidérmicos y/o para mantener y/o incrementar el nivel de ceramidas en la piel.

25

4. Método de tratamiento cosmético de la piel, cabello y/o mucosa, por el que una composición de acuerdo con la reivindicación 1 se aplica tópicamente a la piel, el cabello y/o mucosa.