(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 562 798**

(51) Int. CI.:

A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2009 E 09777544 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2306965**

(54) Título: **Uso de compuestos de indol como cosmético**

(30) Prioridad:

09.08.2008 EP 08014256

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2016

(73) Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

(72) Inventor/es:

ANZALI, SOHEILA;
CONTARD, FRANCIS y
ZEILLER, JEAN JACQUES

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

Uso de compuestos de indol como cosmético

La presente invención se refiere a un compuesto de indol de fórmula I y a su uso en composiciones, especialmente composiciones tópicas, cosméticas y/o para el cuidado personal, y a composiciones que contienen dicho compuesto.

La piel humana está sometida a determinados procesos de envejecimiento, algunos de los cuales pueden atribuirse a procesos intrínsecos (cronoenvejecimiento) y algunos de los cuales pueden atribuirse a factores exógenos (ambientales, por ejemplo fotoenvejecimiento). Además, pueden producirse cambios temporales o de larga duración en la imagen de la piel, tales como acné, piel grasa o seca, queratosis, rosáceas, reacciones de sensibilidad a la luz, inflamatorias, eritematosas, alérgicas o autoinmunitarias-reactivas, tales como dermatosis y fotodermatosis.

Los factores exógenos incluyen, en particular, luz solar o fuentes de radiación artificial que tienen un espectro comparable, y compuestos que pueden formarse mediante la radiación, tales como fotoproductos reactivos indefinidos, que también pueden ser radicales libres o iónicos. Estos factores también incluyen el humo de cigarrillos y los compuestos reactivos presentes en el mismo, tales como ozono, radicales libres, por ejemplo el radical libre hidroxilo, oxígeno singlete y otros compuestos reactivos de oxígeno o nitrógeno que interfieren en la fisiología o morfología naturales de la piel.

La influencia de estos factores puede dar como resultado, entre otras cosas, el daño directo al ADN de las células de la piel y a las moléculas de colágeno, elastina o glicosaminoglicano de la matriz extracelular, que son responsables de la resistencia de la piel. Además, pueden verse afectadas las cadenas de transducción de señales, que se terminan mediante la activación de enzimas de degradación de la matriz. Representantes importantes de estas enzimas son las metaloproteinasas de la matriz (MMP, por ejemplo colagenasas, gelatinasas y estromelisinas), cuya actividad está regulada adicionalmente por TIMP (inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz).

Las consecuencias de los procesos de envejecimiento mencionados anteriormente son el adelgazamiento de la piel, el entrelazado más débil de la epidermis y la dermis, y una reducción del número de células y los vasos sanguíneos irrigantes. Estos dan como resultado la formación de arrugas y líneas finas, la piel se vuelve áspera, y pueden producirse defectos pigmentarios.

Los mismos factores también actúan sobre el cabello, en el que puede producirse daño asimismo. Los cabellos se vuelven quebradizos, menos elásticos y sin brillo. Se daña la estructura superficial de los cabellos.

Los productos cosméticos o de cuidado dermatológico que se reivindica que tienen propiedades que contrarrestan los procesos descritos o procesos comparables o reducen o revierten las consecuencias perjudiciales de los mismos se distinguen frecuentemente por las siguientes propiedades específicas: eliminación de radicales libres, antioxidativas, de inhibición de la inflamación o humectantes. Impiden o reducen, entre otras cosas, la actividad de enzimas de degradación de la matriz o regulan la nueva síntesis de colágeno, elastina o proteoglicanos.

Los procesos de envejecimiento mencionados anteriormente dan como resultado un adelgazamiento de la piel, la disminución del patrón serrado entre epidermis y dermis, la reducción del número de células así como de la reducción de los vasos sanguíneos irrigantes. Estos procesos están acompañados por la formación de líneas y arrugas, la piel se vuelve áspera y/o muestra anomalías pigmentarias.

Esos factores también afectan al estado del cabello, dando como resultado también un daño del cabello, especialmente daños en la superficie del cabello que conducen a que sea quebradizo y a la pérdida de elasticidad y brillo del cabello.

Los productos de cuidado y/o productos cosméticos con propiedades que contrarrestarán los procesos descritos o similares y/o que revertirán los resultados dañinos a menudo garantizan una o más de las siguientes propiedades: eliminación de radicales libres, antioxidantes, antiinflamatorias y/o hidratantes. Preferiblemente, bloquean o reducen la actividad de las enzimas de disgregación de la matriz o controlan la síntesis *de novo* de colágeno, elastina y/o proteoglicanos.

R^5 es fenilo o clorofenilo,

y sales fisiológicamente aceptables del mismo.

Alquilo es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C. Preferiblemente alquilo indica metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1- , 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1- , 2- , 3- o 4-metilpentilo, 1,1- , 1,2- , 1,3- , 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.

Preferiblemente alquilo indica alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, especialmente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, se prefiere particularmente metilo, etilo, n-propilo y isopropilo.

El compuesto de fórmula I puede usarse como ácido libre pero también como una de sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, de las sales formadas con metales y en particular metales alcalinos, alcalinotérreos y de transición (tales como sodio, potasio calcio, magnesio o aluminio) o con bases, tales como amoniaco o aminas secundarias o terciarias (tales como dietilamina, trietilamina, piperidina, piperazina o morfolina), o con aminoácidos básicos o con osaminas (tales como meglumina) o con aminoalcoholes (tales como 3-aminobutanol y 2-aminoetanol).

En una realización preferida de la invención el compuesto para su uso según la presente invención es un compuesto de subfórmulas Ia a Ih, que son acordes a la fórmula I y en las que los radicales no designados en mayor detalle tienen el significado indicado por la fórmula I, pero en la que

en Ia, R^1 es H o alquilo de 1-4 átomos de carbono

en Ib, R^1 es H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o isobutilo,

en Ic, R^2 es H, metilo o etilo,

en Id R^2 es H,

en Ie, R^2 es metilo o etilo,

en If, R^3 es H, metilo o etilo,

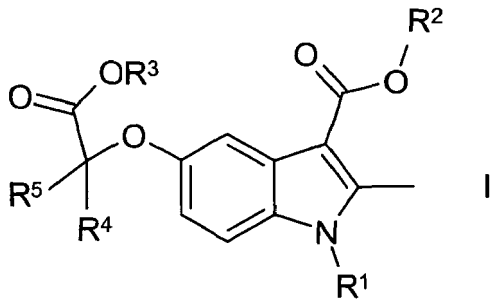
en Ig, R^3 es H,

El uso de antioxidantes o eliminadores de radicales libres en composiciones cosméticas se conoce de manera adecuada *per se*. Por tanto, el uso del antioxidante vitamina E en formulaciones de filtro solar es habitual. No obstante, el efecto logrado es incluso en este caso bastante escaso con respecto al efecto esperado.

La vitamina A y derivados de la vitamina A, tales como ácido retinoico, retinol y ésteres de retinol, actúan sobre la diferenciación de células epiteliales y se emplean por tanto para la profilaxis y el tratamiento de numerosos fenómenos que alteran el estado de la piel, por ejemplo se han descrito usos contra el acné, la psoriasis, queratosis senil, alteración del color de la piel y arrugas (véanse, por ejemplo, los documentos WO 93/19743 y WO 02/02074).

Sin embargo, también se describe un efecto irritante de la piel del retinol y derivados en la bibliografía (por ejemplo el documento WO 94/07462). Estos efectos secundarios restringen el uso de retinol a zonas limitadas de manera estrecha, siendo necesario evitar la sobredosis. Por tanto, existe una demanda de componentes activos que tengan un espectro de acción similar al del retinol, pero que no tengan los efectos secundarios descritos o al menos que lo hagan únicamente de forma reducida.

El compuesto para su uso según la presente invención tiene la fórmula I



I

en la que

R^1, R^2 y R^3 son idénticos o diferentes y cada uno es H o alquilo de 1-6 átomos de carbono,

R^4 es H o metilo,

en Ih, R^3 es metilo o etilo.

Además, se da preferencia particular a todas las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos que entran dentro de una o más de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig y/o Ih.

En una realización específicamente preferida de la invención, el compuesto para su uso según la presente invención es ácido 2-fenil-2-(1-isobutil-2-metil-3-etoxicarbonil-5-indoliloxi)-propiónico y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

El compuesto de fórmula I se ha dado a conocer previamente en el documento US 4.069.338.

Según el documento US 4.069.338, el compuesto de fórmula I es eficaz para reducir el nivel de colesterol en productos de mamíferos.

De manera sorprendente, se ha encontrado mediante la presente invención que el compuesto de fórmula I es un ligando de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR), en particular activador de PPAR-alfa y gamma.

Para compuestos que actúan a través de la “activación de PPAR” se ha descrito que pueden usarse como agentes antienvejecimiento.

Se ha mostrado que el activador de PPAR-alfa es responsable de la diferenciación epidérmica (aumento de los niveles de filagrina e involucrina). Los ligandos de PPAR como el ácido oleico, ácido linoleico y clofibrato aceleraron el desarrollo del estrato córneo y la barrera epidérmica en explantes de piel fetal derivados de ratas [Günther Weindl *et al*., Drugs 2005, 65 (14), 1919-1934].

Los agonistas de PPAR-alfa provocan la reducción de la inflamación a través de la reducción de interleucina-1 alfa (IL-1 a), también la reducción inducida por PPAR-alfa de IL-1 alfa podría dar como resultado que se produzca menos melanina y por tanto se incorporen por célula [J. W. Wiechers *et al*., International Journal of Cosmetic Science, 2005, 27, 123-132].

Los activadores de PPAR como clofibrato aumentan la expresión de profilagrina, un constituyente principal de gránulos de queratohialina, aumentan el procesamiento de profilagrina en filagrina, y aumentan la expresión de loricrina, una proteína estructural clave de la envuelta queratinizada. Además indujeron diferenciación en cultivos de queratinocitos humanos, tal como se indicó por un aumento de los niveles de proteína y m-ARN de 2 proteínas específicas de diferenciación: involucrina y transglutaminasa. De manera similar a otros inductores de diferenciación, tales como los derivados de la vitamina D y ácido retinoico, el clofibrato inhibe el crecimiento y la proliferación de queratinocitos *in vitro* e *in vivo* [Hanley K, *et al*., J Invest Dermatol abr. de 1998; 110 (4): 368-75 y Komuves LG, J Invest Dermatol sep. de 2000; 115 (3): 353-60]

PPAR-alfa podría ser importante para el desarrollo de la epidermis durante la embriogénesis tardía, pero prescindible para la renovación de la epidermis en el animal adulto [L. Michalik, W. Wahli, Biochimica et Biophysica Acta 1771 (2007) 991-998].

De manera interesante, el agonista de PPAR-alfa, clofibrato, dentro de un intervalo estrecho de concentraciones, aumenta la supervivencia de los folículos de cabello humano [L. Michalik, W. Wahli, Biochimica et Biophysica Acta 1771 (2007) 991-998].

Más recientemente, se notificó que los activadores de PPAR (PPAR-alfa: clofibrato; PPAR-beta/delta; GW501516; PPAR-gamma: ciglitazona, troglitazona o GI262570) aumentaban la expresión de una enzima clave de la diferenciación de los queratinocitos y la maduración de la barrera epidérmica, concretamente, la colesterol sulfotransferasa tipo 2B1b [L. Michalik, W. Wahli, Biochimica et Biophysica Acta 1771 (2007) 991-998].

PPAR-alfa favorece la cicatrización de la piel a través de la modulación de la fase inflamatoria, mientras que PPAR-beta es un actor importante de la supervivencia y migración de queratinocitos.

De manera sistemática, ratones transgénicos que sobreexpresan PPAR-alfa en la epidermis muestran una hiperplasia reducida tras la aplicación tópica de TPA, lo que sugiere que PPAR-alfa impide la hiperproliferación de queratinocitos en la piel de ratón adulto [Q. Yang *et al*, J. Invest. Dermatol. 126 (2006) 374-385.]

La inflamación reducida a través de la reducción de interleucina-1 alfa (IL-a), por tanto es piel que se broncea como reacción a irradiación inducida por UV. A corto plazo, la regulación por incremento de la ruta de p38 conduce a un aumento de la producción de tirosinasa. A largo plazo, citocinas inflamatorias tales como IL-alfa actúan de manera comunicativa sobre melanocitos, lo que también aumenta los niveles de tirosinasa. La reducción de IL-1alfa inducida por PPAR-alfa podría dar por tanto como resultado que se produzca y por tanto se incorpore por célula menos melanina [J. W. Wiechers *et al*., International Journal of Cosmetic Science, 2005, 27, 123-132]

Los activadores de PPAR gamma inhiben la proliferación de melanoma de manera dependiente de la dosis (producción reducida de tirosinasa y/o una semivida reducida de tirosinasa.

PPAR-alfa y -gamma están regulados por incremento en la epidermis interfolicular de ratones durante la cicatrización de heridas o proliferación inducida por la aplicación tópica de 13-acetato de 12-o-tetradecanoil-forbol (TPA) [Günther Weindl *et al*., Drugs 2005, 65 (14), 1919-1934,].

El TNF-α liberado por queratinocitos epidérmicos lesionados activa la proteína cinasa asociada a estrés (SAPK) e induce la unión de AP-1 al promotor de PPARδ (PPAR-delta o PPAR-beta) y la transcripción de genes diana de PPARδ. El TNF-α también desencadena la producción de ligandos de PPARδ endógenos, que activan PPARδ en queratinocitos y macrófagos.

La activación de PPARδ ayuda a mantener un número suficiente de queratinocitos para la reepitelización mejorando la resistencia a la apoptosis a través de la expresión de quinasa ligada a integrina (ILK) y quinasa dependiente de 3-fosfoinosítido (PDK), así como a través de la activación de la ruta de supervivencia PKB/Akt-1. Las señales inflamatorias iniciales que estimulan PPARδ se contrarrestan mediante la supresión de PPARδ mediada por TGF-β1/Smad3 en la fase tardía de reepitelización/remodelación. Esta supresión se produce a través de la anulación mediada por el complejo Smad3/4 de la actividad de AP-1. Además, el TGF-β1 liberado por fibroblastos de herida dérmica aumenta el número de macrófagos y estimula la producción de ECM para la remodelación de heridas [L. Michalik, W. Wahli, Biochimica et Biophysica Acta 1771 (2007) 991-998]

Los activadores de PPAR son el nuevo mecanismo de acción para el aclaramiento y/o blanqueamiento de la piel. Se conocen activadores del receptor de PPAR como agente de blanqueamiento de la piel. La unión de activadores a PPAR-gamma puede reducir la melanogénesis. La unión a PPAR-gamma da como resultado, a su vez, que se forme menos tirosinasa. Esto conduce a su vez a una melanogénesis reducida tanto *in vitro* como *in vivo* porque el compuesto de fórmula I no sólo se une a PPAR-gamma sino también a PPAR-alfa.

La unión de ligando al PPAR de receptor nuclear puede conducir a la liberación de BCL-6, un represor transcripcional de la inflamación. Esto puede dar como resultado una disminución de la expresión de genes de citocinas inflamatorias, inflamación reducida y una disminución de la aterosclerosis [L. Michalik, W. Wahli, Biochimica et Biophysica Acta 1771 (2007) 991-998]

Se ha mostrado que los lípidos cosméticos de receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) mejoran significativamente el aspecto fotoenvejecido de la piel, frente al efecto de un vehículo, y, en combinación con ácido glicólico, frente a ácido glicólico solo [J. W. Wiechers *et al*., International Journal of Cosmetic Science, 2005, 27, 123-132.

Debido a la demanda en constante aumento de componentes activos para el tratamiento preventivo de piel humana y cabello humano frente a procesos de envejecimiento e influencias ambientales perjudiciales, el objeto de la presente invención era proporcionar componentes activos novedosos que presenten los efectos ya mencionados al comienzo, sean suficientemente fotoestables y estables a la oxidación y puedan formularse fácilmente. Las composiciones preparadas con los mismos deben tener además en la medida de lo posible un bajo potencial de irritación para la piel, tener en la medida de lo posible una influencia positiva sobre la unión de agua en la piel, conservar o aumentar la elasticidad de la piel y por tanto fomentar el alisado de la piel. Además, deben crear preferiblemente una sensación agradable en la piel con la aplicación en la piel. Preferiblemente, un nuevo componente activo muestra preferiblemente una o más propiedades, seleccionadas del grupo que consiste en propiedades antienvejecimiento, antiinflamatorias, prevención de arrugas y cicatrización de heridas. Preferiblemente, puede emplearse en productos para el tratamiento y/o la profilaxis de la fragilidad capilar, productos para el tratamiento y/o la profilaxis de can, productos para el tratamiento y/o la profilaxis de psoriasis, productos para el tratamiento y/o la profilaxis de celulitis y/o productos para el tratamiento y/o la profilaxis de canas.

Se sabe que los agonistas de PPAR-gamma están implicados en la adipogénesis [Am J Physiol Endocrinol Metab 293:E1159-E1168, 2007]. También se conoce el desarrollo de adipocitos ubicados alrededor de los folículos pilosos en el cerdo fetal. La relación entre el desarrollo de folículos pilosos y la formación de adipocitos en la hipodermis del cerdo la estudiaron Hausman GJ *et al* [J. Animal Sci. 1982. 54:1286-1296]. Muestran que el desarrollo de lóbulos adiposos de folículos pilosos en el cerdo se asocia temporal y espacialmente con el crecimiento y desarrollo de folículos pilosos y glándulas sudoríparas [J. Animal Sci. 1982. 54:1286-1296]. Por consiguiente, se supuso que el compuesto de fórmula I está implicado en la modulación de células adiposas y así, en el desarrollo de folículos pilosos.

El compuesto de fórmula I para su uso según la presente invención es un componente activo novedoso para los usos comentados anteriormente. Preferiblemente, el compuesto de fórmula I para su uso según la invención tiene propiedades ventajosas, tales como propiedades de manipulación mejoradas, propiedades de estabilidad mejoradas y/o un perfil de activación ventajoso de receptores PPAR-alfa y -gamma.

El compuesto de fórmula I es útil en particular como componente antienvejecimiento, antiinflamatorio, contra el acné y activo en el blanqueamiento de la piel y regulador del crecimiento del cabello, más en particular como agente de fomento del crecimiento, en composiciones dermatólogicas y cosméticas (solos o en combinación con otros componentes activos). Por tanto, la invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I para tales fines. Especialmente se prefiere el uso del compuesto de fórmula I como agente de aclaramiento de la piel y/o blanqueamiento de la piel.

La invención también se refiere al uso del compuesto de fórmula I en la preparación de componentes cosméticos para el uso como antienvejecimiento, antiinflamatorio y para el tratamiento de acné, inducción o estimulación del crecimiento de cabello y retraso de la caída del cabello y el tratamiento de hiperpigmentación o para la regulación de pigmentación (despigmentación).

El compuesto de fórmula I se ha sometido a prueba *in vitro* y ha mostrado un aumento de la expresión de proteínas de diferenciación epidérmica, que también se conocen en la bibliografía como indicadores de mejora en el estado de la piel y la salud general de la piel [resultados propios no publicados]

El término “dermatológicamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, significa preferiblemente que la composición o los componentes descritos adecuados para su uso en contacto con piel humana sin riesgo de toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, y similares.

Todos los términos tales como “envejecimiento de la piel”, “signos de envejecimiento de la piel”, “aplicación tópica”, y similares se usan preferiblemente en el sentido en que se usan de manera general y amplia en la técnica de desarrollo, pruebas y comercialización de cosméticos y productos de cuidado personal.

El término “composición cosmética” o preferiblemente más brevemente sólo “composición” según la presente invención se refiere preferiblemente a una formulación que puede usarse para fines cosméticos, fines de higiene y/o como base para el suministro de uno o más componentes farmacéuticos. También es posible que estas formulaciones se usen para dos o más de estos fines al mismo tiempo. Por tanto, los términos “cosmético”, “composición cosmética” y/o “composición” tal como se usan en el presente documento, incluyen preferiblemente sin limitación, barra de labios, mascara, colorete rojo, base, colorete, delineador de ojos, delineador de labios, brillo de labios, polvo facial o para el cuerpo, filtros y bloqueadores solares, esmalte de uñas, espuma, pulverizaciones, geles fijadores, acondicionador de uñas, ya sea en forma de cremas, lociones, geles, pomadas, emulsiones, coloides, disoluciones, suspensiones, productos compactados, sólidos, lápices, formulaciones de aplicación mediante pulverización, formulaciones de aplicación mediante cepillado y similares. “Productos de cuidado personal” incluyen preferiblemente, sin limitación, geles de baño y ducha, champús, acondicionadores, productos de aclarado en crema, tintes capilares y productos de coloración, acondicionadores sin aclarado, filtros solares y bloqueadores solares, bálsamos labiales, acondicionadores de la piel, cremas frías, hidratantes, pulverizaciones para el cabello, jabones, exfoliantes corporales, exfoliantes, astringentes, depilatorios y disoluciones para ondulado permanente, formulaciones anticaspa, composiciones antisudoración y antitranspirantes, productos para el afeitado, antes del afeitado y después del afeitado, hidratantes, desodorantes, cremas frías, limpiadores, geles para la piel, aclarados, ya sea en forma de sólido, polvo, líquido, crema, gel, pomada, loción, emulsiones, coloides, disoluciones, suspensiones, u otra forma. Las “preparaciones farmacéuticas” según la presente invención incluyen preferiblemente, sin limitación, portadores para fines dermatológicos, incluyendo la aplicación tópica y transdérmica de componentes farmacéuticamente activos. Estos pueden estar en forma de geles, parches, cremas, pulverizaciones para la nariz, pomadas, lociones, emulsiones, coloides, disoluciones, suspensiones, polvos y similares. Las composiciones según la invención incluyen preferiblemente cosméticos, productos de cuidado personal y preparaciones farmacéuticas.

Los términos “envejecimiento de la piel” o “signos de envejecimiento de la piel” incluyen preferiblemente, pero no se limitan a, todas las manifestaciones externas perceptibles de manera visible y táctil así como cualquier otro macro o microefecto debido al envejecimiento de la piel. Tales signos pueden inducirse o estar provocados por factores intrínsecos o factores extrínsecos, por ejemplo envejecimiento cronológico y/o daño ambiental. Los signos pueden resultar de procesos que incluyen preferiblemente, pero no se limitan a, el desarrollo de discontinuidades texturales, tales como arrugas y arrugas profundas gruesas, líneas de la piel, surcos, protuberancias, poros grandes (por ejemplo asociados con estructuras anexiales tales como conductos de las glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas o folículos pilosos), o desigualdades o rugosidad de la piel, pérdida de la elasticidad de la piel (pérdida y/o inactivación de elastina funcional de la piel), flacidez (incluyendo hinchazón en la zona de los ojos y la papada), pérdida de firmeza de la piel, pérdida de tensión de la piel, pérdida de recuperación de la piel frente a la deformación, alteración del color (incluyendo ojeras (de color negro)), manchas, piel cetrina, piel cetrina, regiones de piel hiperpigmentada tales como manchas de la edad y pecas, queratosis, diferenciación anómala, hiperqueratinización, elastosis, ruptura de colágeno, y otros cambios histológicos en el estrato córneo, dermis, epidermis, el sistema vascular de la piel (por ejemplo, telangiectasia o vasos sanguíneos en forma de araña), y tejidos subyacentes, especialmente los próximos a la piel. De manera particularmente preferida según la presente invención, los signos de envejecimiento de la piel son arrugas y las composiciones de la presente invención son, en determinadas realizaciones preferidas, útiles en la lucha, el tratamiento o la prevención de arrugas.

Tal como se usa en el presente documento, regular de manera profiláctica un estado de la piel incluye preferiblemente retrasar, minimizar y/o impedir discontinuidades visibles y/o táctiles en la piel (por ejemplo, irregularidades texturales en la piel que puede detectarse visualmente o al tacto), incluyendo signos de envejecimiento de la piel.

Tal como se usa en el presente documento, regular de manera terapéutica el estado de la piel incluye preferiblemente mejorar, por ejemplo, disminuir, minimizar y/o borrar, discontinuidades en piel, incluyendo signos de envejecimiento de la piel. Algunos de los productos producidos usando las composiciones de la presente invención y en efecto las propias composiciones pueden usarse para regular de manera profiláctica o de manera terapéutica un estado de la piel.

Algunos de los productos y las composiciones de la presente invención son útiles para mejorar el aspecto de la piel y/o el tacto de la piel que presenta signos de envejecimiento de la piel. Por ejemplo, composiciones preferidas de la presente invención son útiles para regular el aspecto de estados de la piel proporcionando una mejora visual inmediata en el aspecto de la piel tras la aplicación de la composición a la piel. En términos generales, composiciones de la presente invención que contienen además materiales particulados serán las más útiles para proporcionar la mejora visual inmediata.

Algunas de las composiciones de la presente invención también pueden proporcionar beneficios adicionales, incluyendo estabilidad, ausencia de irritación significativa (inaceptable para el consumidor) de la piel, actividad antiinflamatoria y buena estética.

En determinados aspectos preferidos, la presente invención es útil para mejorar el estado fisiológico y/o el aspecto físico de la piel humana, en particular para reducir los signos de envejecimiento de la piel que se generan por la exposición solar, estrés físico y hormonal, abrasión, efectos nutricionales y otras causas similares. Las composiciones pueden usarse a menudo para impedir los signos de envejecimiento y/o tratarlos para proporcionar al consumidor que los usa, un aspecto más joven.

Por consiguiente, la presente invención se refiere más preferiblemente a:

Una composición, preferiblemente una composición no terapéutica que comprende el compuesto de fórmula I y/o una sal del mismo.

Una composición para uso tópico que comprende

i) el compuesto de fórmula I y/o una sal del mismo,

ii) uno o más vehículos tolerados por la piel, y opcionalmente

iii) uno o más compuestos activos adicionales que tienen una acción de cuidado de la piel y/o de inhibición de la inflamación.

Una composición para uso tópico que comprende

i) el compuesto de fórmula I y/o una sal del mismo,

ii) uno o más vehículos tolerados por la piel, y opcionalmente

iii) uno o más compuestos activos adicionales que tienen una acción de cuidado de la piel y/o de inhibición de la inflamación.

Una composición tal como la descrita anteriormente/a continuación, en la que el compuesto de fórmula I está contenido en dicha composición en una cantidad del 0,00001 por ciento en peso al 10 por ciento en peso, preferiblemente en una cantidad del 0,001 por ciento en peso al 10 por ciento en peso, más preferiblemente en una cantidad del 0,1 por ciento en peso al 10 por ciento en peso, incluso más preferiblemente 0,001 por ciento en peso al 5 por ciento en peso y especialmente del 0,1 por ciento en peso al 5 por ciento en peso.

Una composición que comprende el compuesto de fórmula I y al menos un componente de cuidado de la piel adicional y al menos un portador que es adecuado para aplicaciones tópicas.

Uso del compuesto de fórmula I para la fabricación de una composición, preferiblemente una composición no terapéutica y de manera especialmente preferible una composición cosmética o composición tópica.

Uso del compuesto de fórmula I para la preparación de una composición que es adecuada para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de la piel que están asociadas con queratinización defectuosa relacionada con la diferenciación y proliferación celular, en particular para el tratamiento de acné vulgar, acné comedónico, acné polimórfico, acné rosácea, acné nodular, acné conglobata, acné relacionado con la edad, acné que se produce como efecto secundario, tal como acné solar, acné relacionado con medicamentos o acné profesional, para el tratamiento de otros defectos de queratinización, en particular ictiosis, estados ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratosis palmoplantar, leucoplaquia, estados leucoplaquiformes, eccema (liquen) de la piel y la mucosa (bucal), para el tratamiento de otras enfermedades de la piel que están asociadas con queratinización defectuosa y tienen una componente inflamatoria y/o inmunoalérgica, y en particular todas las formas de psoriasis relacionada con la piel, las membranas mucosas y las uñas de los dedos de las manos y los pies, y reumatismo psoriásico y piel atópica, tal como eccema, o atopia respiratoria, o también hipertrofia de las encías.

Uso del compuesto de fórmula I para el cuidado, la conservación o mejora del estado general de la piel o el cabello.

Uso del compuesto para el cuidado del cabello y/o el desarrollo de folículos pilosos.

Uso del compuesto de fórmula I para la profilaxis frente a o la reducción de desigualdades de la piel, tales como arrugas, líneas finas, piel rugosa o piel de poros grandes.

Uso del compuesto de fórmula I para la profilaxis frente a procesos de envejecimiento inducidos con el tiempo y/o por luz de la piel humana o el cabello humano, en particular para la profilaxis frente a piel seca, formación de arrugas y/o defectos pigmentarios, y/o para la reducción o prevención de los efectos perjudiciales de los rayos UV sobre la piel.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula I y las composiciones que lo contienen parecen tener preferiblemente un beneficio en la regeneración tisular. Se cree que esto se debe a su capacidad para modular y preferiblemente estimular la producción de determinadas biomoléculas ventajosas, incluyendo, pero sin limitarse a, colágeno I, fibronectina, colágeno IV y/o ácido hialurónico, en células de la piel.

Por tanto, el compuesto de fórmula I y las composiciones que lo contienen pueden usarse preferiblemente para mejorar los signos visibles de envejecimiento en piel humana, incluyendo líneas finas, arrugas, poros agrandados, rugosidad, sequedad, y otros defectos texturales de la piel tales como las estrías (como las provocadas por un embarazo, traumatismo u otras influencias) bolsas bajos los ojos, también denominadas “ojos hinchados” y ojeras (bajo los ojos), ambas provocadas preferiblemente por el adelgazamiento de la piel, insuficiente circulación sanguínea y/o tejido laxo, especialmente con la aplicación tópica repetida.

Por tanto, objetos adicionales de la presente invención comprenden preferiblemente:

Un método y/o una composición para reducir los signos visibles de envejecimiento, preferiblemente para reducir los signos visibles de envejecimiento de la piel y/o el cabello, en un animal, preferiblemente el ser humano, que comprende:

aplicar al animal que muestra signos de envejecimiento, preferiblemente a la parte de la piel y/o el cabello que muestra signos de envejecimiento, una composición que comprende el compuesto de fórmula I al menos una vez al día durante un periodo de tiempo al menos suficiente para proporcionar una reducción de los signos visibles de envejecimiento, preferiblemente los signos visibles de envejecimiento de la piel y/o el cabello. El periodo de tiempo al menos suficiente para proporcionar la reducción de los signos visibles de envejecimiento generalmente es de entre un día y 12 meses, preferiblemente entre tres días y seis meses, más preferiblemente entre dos semanas y dos meses.

Un método y/o una composición para reducir las estrías de la piel, que comprende:

aplicar a la piel, preferiblemente al menos a la parte de la piel que muestra estrías, una composición que comprende el compuesto de fórmula I al menos una vez al día durante un periodo de tiempo al menos suficiente para proporcionar la reducción de los signos visibles de estrías. El periodo de tiempo al menos suficiente para proporcionar la reducción de los signos visibles de estrías generalmente es de entre un día y 12 meses, preferiblemente entre tres días y seis meses, más preferiblemente entre dos semanas y dos meses.

Un método y/o una composición para reducir las estrías de la piel, que comprende:

aplicar a la piel, preferiblemente al menos a la parte de la piel que muestra las estrías, una composición que comprende el compuesto de fórmula I al menos una vez al día durante un periodo de tiempo al menos suficiente para proporcionar la reducción de los signos visibles de estrías. El periodo de tiempo al menos suficiente para proporcionar la reducción de los signos visibles de estrías generalmente es de entre un día y 12 meses,

preferiblemente entre tres días y seis meses, más preferiblemente entre dos semanas y dos meses.

Un método y/o una composición para reducir las ojeras bajo los ojos, que comprende:

aplicar a la piel, preferiblemente al menos a la parte de la piel que muestra las ojeras, una composición que comprende el compuesto de fórmula I al menos una vez al día durante un periodo de tiempo al menos suficiente para proporcionar una reducción de las ojeras de la parte de piel humana. El periodo de tiempo al menos suficiente para proporcionar la reducción de las ojeras generalmente es de entre un día y 12 meses, preferiblemente entre tres días y seis meses, más preferiblemente entre dos semanas y dos meses.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I para la protección de la piel frente a agentes de tratamiento del cabello, especialmente para la protección de la piel de la cabeza frente a pigmentos, materias colorantes, tintes y/o agentes de coloración que se usan comúnmente para la coloración del cabello. Durante el tratamiento del cabello con composiciones cosméticas, el contacto de la composición de tratamiento para la cabeza con la piel subyacente normalmente no puede evitarse por completo. El contacto de la composición de tratamiento para la cabeza con la piel subyacente es especialmente desventajosa en el caso de composiciones de coloración del cabello, puesto que la coloración resultante de las partes de la piel alrededor de la línea capilar y/o las raíces del cabello se considera generalmente como poco estético y por tanto no deseable.

Por tanto, se desea proteger la piel frente a los efectos negativos de las composiciones de tratamiento del cabello. Se conoce en la técnica cómo usar una variedad de composiciones, tales como emulsiones, u otros agentes, tales como vaselina, para lograr tal protección de la piel. Sin embargo, las composiciones y los agentes de la técnica anterior sólo muestran una capacidad limitada y/o tienen que retirarse tras la aplicación de la composición de tratamiento para la cabeza. Por ejemplo, la vaselina es difícil de retirar de la piel y/o el cabello debido a su insolubilidad en agua. Para una retirada suficiente de la misma, puede resultar necesario el uso de detergentes y/o disolventes orgánicos fuertes, afectando de ese modo al resultado pretendido de la aplicación de la composición de tratamiento del cabello y/o que tienen un efecto negativo sobre el estado de la piel y/o el cabello.

Según la presente invención, el compuesto de fórmula I puede aplicarse ventajosamente para proteger la piel frente a agentes de tratamiento del cabello y especialmente para proteger la piel de la cabeza frente a los efectos adversos de pigmentos, materias colorantes, tintes y/o agentes de coloración, o composiciones de coloración del cabello en general.

Por tanto, un objeto adicional de la presente invención es:

El uso del compuesto de fórmula I tal como el descrito anteriormente/a continuación para la protección de la piel frente a agentes de tratamiento del cabello, especialmente para la protección de la piel de la cabeza frente a pigmentos, materias colorantes, tintes y/o agentes de coloración, o composiciones de coloración del cabello en general.

El uso del compuesto de fórmula I en una composición para la protección de la piel frente a agentes de tratamiento del cabello, especialmente para la protección de la piel de la cabeza frente a pigmentos, materias colorantes, tintes y/o agentes de coloración, o composiciones de coloración del cabello en general.

El uso del compuesto de fórmula I para producir una preparación para proteger la piel frente a composiciones de tratamiento del cabello, preferiblemente composiciones que pueden teñir, tintar, dar forma, endurecer, acondicionar, suavizar, reparar o fijar el cabello, y especialmente composiciones que pueden dar coloración o tintar el cabello.

El uso del compuesto de fórmula I para la protección simultánea de la piel frente a composiciones de tratamiento del cabello y adicionalmente para el cuidado de la piel.

Las composiciones de la invención comprenden generalmente el compuesto de fórmula I y uno o más vehículos o portadores, preferiblemente uno o más vehículos o portadores cosméticamente aceptables. El uno o más vehículos o portadores pueden seleccionarse independientemente del grupo de vehículos o portadores hidrófobos e hidrófilos. Los vehículos o portadores hidrófobos adecuados incluyen, por ejemplo, sustancias cerosas no iónicas, preferiblemente sustancias cerosas no iónicas usadas comúnmente en cosméticos, incluyendo, pero sin limitarse a ésteres y éteres de alcoholes grasos y de ácidos grasos, con longitud de cadena carbonada de desde C_4 hasta C_{22}, preferiblemente de desde C_8 hasta C_{18}, y lo más preferiblemente de desde C_{12} hasta C_{18}. Ejemplos de portadores o vehículos hidrófobos grasos se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, palmitato de octilo, lanolato de isopropilo, alcohol de lanolina acetilada, el benzoato de alcoholes C_{12} a C_{15}, octanoato de cetearilo, palmitato de cetilo, miristato de miristilo, lactato de miristilo, acetato de cetilo, dicaprilato/caprato de propilenglicol, oleato de decilo, lanolina acetilada, heptanoato de estearilo, malato de diisoestearilo, hidroxiestearato de octilo, hidroxiestearato de octilo e isoestearato de isopropilo, y similares. Ejemplos de portador o vehículos hidrófilos, especialmente para disoluciones, se seleccionan preferiblemente del grupo que

consiste en glicoles y glicoles alcoxilados, preferiblemente glicoles y glicoles alcoxilados usados comúnmente en cosméticos, incluyendo, pero sin limitarse a, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, y similares.

Las composiciones según la invención, especialmente las composiciones cosméticas según la invención pueden formularse como cremas, lociones, sérum, pulverizaciones, barras y otras formas conocidas por los expertos en la técnica. Las cremas y las lociones son las formas de producto preferidas actualmente.

Preferiblemente, la concentración del compuesto de fórmula I en el vehículo cosméticamente aceptable puede oscilar entre 1 ppb y 10.000 ppm, preferiblemente entre 10 ppb y 1.000 ppm, más preferiblemente entre 100 ppb y 100 ppm, y lo más preferiblemente entre 1 ppm y 100 ppm.

Preferiblemente, las composiciones cosméticas pueden comprender normalmente la disolución de portador descrita anteriormente a niveles de entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 90% en peso, preferiblemente entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 50%, más preferiblemente entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 20%, y más preferido todavía entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% en peso.

Preferiblemente, la concentración del compuesto de fórmula I en la composición para aplicación, preferiblemente aplicación a la piel y/o el cabello, puede oscilar entre 1 ppb y 10.000 ppm, preferiblemente entre 10 ppb y 1.000 ppm, más preferiblemente entre 100 ppb y 100 ppm, incluso más preferiblemente entre 0,5 ppm y 150 ppm y lo más preferiblemente entre 1 ppm y 100 ppm, por ejemplo de aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 10 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 75 ppm, aproximadamente 100 ppm o aproximadamente 125 ppm.

Si es aplicable, ha de considerarse preferiblemente que ppb y ppm están basados en los pesos respectivos, tal como en el peso de los componentes respectivos (por ejemplo compuesto de fórmula I, vehículo) y/o el peso del componente respectivo y el peso total de la composición. Por consiguiente, 1 ppm se considera preferiblemente como 1 mg/kg o 10^{-4}% en peso.

Opcionalmente, las composiciones según la invención pueden comprender opcionalmente componentes activos e inactivos adicionales distintos del compuesto de fórmula I, incluyendo, pero sin limitarse a, excipientes, cargas, agentes emulsionantes, antioxidantes, tensioactivos, formadores de película, agentes quelantes, agentes gelificantes, espesantes, emolientes, humectantes, hidratantes, vitaminas, minerales, modificadores de la viscosidad y/o reología, filtros solares, queratolíticos, agentes despigmentantes, retinoides, compuestos hormonales, alfa-hidroxiácidos, alfa-cetoácidos, agentes antimicobacterianos, agentes antifúngicos, antimicrobianos, antivirales, analgésicos, compuestos lipídicos, agentes antialergénicos, antihistamíniscos H1 y/o o H2, agentes antiinflamatorios, antiirritantes, antineoplásicos, agentes de refuerzo del sistema inmunitario, agentes supresores del sistema inmunitario, agentes antiacneicos, anestésicos, antisépticos, repelentes de insectos, compuestos de refresco de la piel, protectores de la piel, potenciadores de la penetración en la piel, exfoliantes, lubricantes, fragancias, colorantes, agentes de tinción, agentes despigmentantes, agentes hipopigmenantes, conservantes, estabilizadores, agentes farmacéuticos, agentes de fotoestabilización, y mezclas de los mismos. Además de lo anterior, los productos de cuidado personal de la invención pueden contener cualquier otro compuesto para el tratamiento de trastornos de la piel.

La invención también proporciona un método para mejorar y/o prevenir signos de fotoenvejecimiento y envejecimiento intrínseco de la piel humana que comprende aplicar de manera tópica las composiciones cosméticas de la invención. Las composiciones cosméticas de la invención se aplican preferiblemente a zonas de piel afectadas una vez o dos veces al día durante tanto tiempo como sea necesario para lograr los efectos antienvejecimiento deseados.

La presente invención se refiere además a composiciones, preferiblemente composiciones no terapéuticas, que comprenden el compuesto de fórmula I y al menos un componente de cuidado de la piel adicional y al menos un portador que es adecuado para aplicaciones tópicas, y al uso de los compuestos mencionados anteriormente para el cuidado, la conservación o mejora del estado general de la piel o el cabello.

Usos que se prefieren según la invención son, en particular, el uso para la profilaxis frente a procesos de envejecimiento inducidos con el tiempo y/o por luz de la piel humana o el cabello humano, en particular para la profilaxis frente a piel seca, formación de arrugas y/o defectos pigmentarios, y/o para la reducción o prevención de los efectos perjudiciales de los rayos UV sobre la piel, y para la profilaxis frente a o la reducción de desigualdades de la piel, tales como arrugas, líneas finas, piel rugosa o piel de poros grandes.

Usos que se prefieren según la invención son además el uso para la profilaxis y/o la prevención de envejecimiento prematuro de la piel, en particular para la profilaxis y/o la prevención de arrugas inducidas por luz o el

envejecimiento de la piel, para la reducción de pigmentación y queratosis actínica, y para la profilaxis y/o el tratamiento de todas las enfermedades que están asociadas con el envejecimiento normal de la piel o envejecimiento inducido por luz de la piel, y para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de la piel que están asociadas con queratinización defectuosa relacionada con la diferenciación y proliferación celulares, en particular para el tratamiento de acné vulgar, acné comedónico, acné polimórfico, acné rosácea, acné nodular, acné conglobata, acné relacionado con la edad, acné que se produce como efecto secundario, tal como acné solar, acné relacionado con medicamentos o acné profesional, para el tratamiento de otros defectos de queratinización, en particular ictiosis, estados ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratosis palmoplantar, leucoplaquia, estados leucoplaquiformes, eccema (liquen) de la piel y la mucosa (bucal), para el tratamiento de otras enfermedades de la piel que están asociadas con queratinización defectuosa y tienen una componente inflamatoria y/o inmunoalérgica, y en particular todas las formas de psoriasis relacionada con la piel, las membranas mucosas y las uñas de los dedos de las manos y los pies, y reumatismo psoriásico y piel atópica, tal como eccema, o atopia respiratoria, o también hipertrofia de las encías, y para la profilaxis y/o el tratamiento de todas las excrecencias benignas o malignas de la dermis o epidermis, que pueden ser de origen viral, tales como verruga vulgar, verruga plana, epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis oral, papilomatosis florida, y excrecencias que pueden estar provocadas por la radiación UV, en particular epitelioma basocelular y epitelioma espinocelular.

La presente invención también se refiere al uso del compuesto de fórmula I para la preparación de composiciones que son adecuadas para los usos mencionados anteriormente.

Las composiciones en este caso son preferiblemente no terapéuticas, más preferiblemente o bien composiciones que puede usarse de manera tópica, por ejemplo cosméticos o formulaciones dermatológicas, o alimentos o complementos alimenticios. En este caso, las composiciones comprenden un portador cosmética o dermatológicamente adecuado o adecuado como alimento y, dependiendo del perfil de propiedades deseado, opcionalmente otros componentes adecuados.

El uso según la invención del compuesto de fórmula I en composiciones ofrece, entre otras cosas, protección frente al daño provocado directa o indirectamente por la radiación UV o por procesos provocados por compuestos reactivos, tales como, por ejemplo, envejecimiento de la piel, pérdida de la humedad de la piel, pérdida de la elasticidad de la piel, formación de arrugas o líneas o de defectos pigmentarios o manchas de la edad.

La presente invención se refiere además al uso de las composiciones mencionadas anteriormente para la prevención de cambios no deseados en la imagen de la piel, tales como, por ejemplo, acné o piel grasa, queratosis, reacciones de sensibilidad a la luz, inflamatorias, eritematosas, alérgicas o autoinmunitarias-reactivas.

Sin embargo, el compuesto de fórmula I y las composiciones según la invención también sirven preferiblemente para calmar piel sensible e irritada, para la regulación preventiva de la síntesis de colágeno, ácido hialurónico y elastina, estimulación de la síntesis de ADN, en particular en el caso de estados deficientes o hipoactivos de la piel, regulación de la transcripción y traducción de enzimas de degradación de la matriz, en particular de las MMP, aumento de la regeneración celular y regeneración de la piel, aumento de los mecanismos protectores y de reparación propios de la piel para ADN, lípidos y/o proteínas.

El compuesto de fórmula I se emplea normalmente según la invención en cantidades de desde el 0,01 hasta el 20% en peso, preferiblemente en cantidades de desde el 0,1% en peso hasta el 10% en peso y de manera particularmente preferible en cantidades de desde el 1 hasta el 8% en peso. El experto en la técnica no tiene absolutamente ninguna dificultad para seleccionar la cantidad de manera correspondiente dependiendo de la acción pretendida de la composición.

La acción protectora frente a estrés oxidativo o frente al efecto de radicales libres puede mejorarse adicionalmente por tanto si las composiciones comprenden uno o más antioxidantes adicionales, donde el experto en la técnica no tiene absolutamente ninguna dificultad para seleccionar antioxidantes que tienen una acción rápida o retardada en el tiempo de manera adecuada.

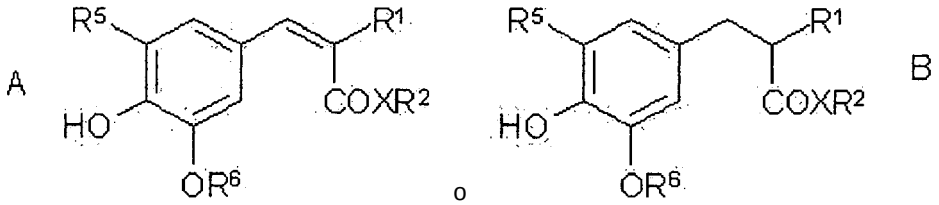
En una realización preferida de la presente invención, al menos un componente de cuidado de la piel adicional es uno o más antioxidantes y/o vitaminas.

Hay muchas sustancias probadas conocidas a partir de la bibliografía especializada que pueden usarse como antioxidantes, por ejemplo 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), carotinoides, carotenos (por ejemplo α-caroteno, β-caroteno, licopeno) y derivados de los mismos, ácido clorogénico y derivados del mismo, ácido lipoico y derivados del mismo (por ejemplo ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo tiorredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y los ésteres de glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoílo, oleílo, γ-linoleílo, colesterilo y glicerilo de los mismos) y sales de los mismos,

tiodipropionato de dilaurilo, tiodipropionato de diestearilo, ácido tiodipropiónico y derivados del mismo (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales), y compuestos de sulfoximina (por ejemplo butionina-sulfoximinas, homocisteína-sulfoximina, butionina-sulfonas, penta-, hexa- y heptationina-sulfoximina) en dosis toleradas muy bajas (por ejemplo de pmol a mmol/kg), además agentes quelantes (de metal) (por ejemplo ácidos α-hidroxi-grasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina), α-hidroxi-ácidos (por ejemplo ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y derivados de los mismos, ácidos grasos insaturados y derivados de los mismos, la vitamina C y derivados (por ejemplo palmitato de ascorbilo, ascorbil-fosfato de magnesio, acetato de ascorbilo), tocoferoles y derivados (por ejemplo acetato de vitamina E), y benzoato de coniferilo de resina de benjuí, ácido rutínico y derivados del mismo, α-glicosilrutina, ácido ferúlico, furfurilidenglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordihidroguayarético, trihidroxibutirofenona, quercetina, ácido úrico y derivados del mismo, manosa y derivados de la misma, zinc y derivados del mismo (por ejemplo ZnO, $ZnSO_4$), selenio y derivados del mismo (por ejemplo selenometionina), estilbenos y derivados de los mismos (por ejemplo óxido de estilbeno, trans-óxido de estilbeno).

Se describen además antioxidantes adecuados en los documentos WO 2006/111233 y WO 2006/111234.

Antioxidantes adecuados son también compuestos de fórmula general A y/o B



en las que

R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)CH_3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NH_2$ y $-C(O)N(R^4)_2$,

X es O o NH,

R^2 es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 30 átomos de C,

R^3 es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de C,

R^4 se selecciona en cada caso independientemente del grupo que consiste en H y alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de C,

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de C y alcoxilo lineal o ramificado que tienen de 1 a 8 átomos de C y

R^6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de C, preferiblemente seleccionado de derivados del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-malónico y/o el ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)-malónico, y de manera especialmente preferible seleccionado de bis-(2-etilhexil)éster del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibenciliden)-malónico (por ejemplo, Oxynex® ST Liquid) y/o bis-(2-etilhexil)éster del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)-malónico (por ejemplo, RonaCare® AP).

Mezclas de antioxidantes son asimismo adecuadas para su uso en las composiciones cosméticas según la invención. Mezclas conocidas y comerciales son, por ejemplo, mezclas que comprenden, como componentes activos, lecitina, L-(+)-palmitato de ascorbilo y ácido cítrico (por ejemplo Oxynex® AP), tocoferoles naturales, L-(+)-palmitato de ascorbilo, ácido L-(+)-ascórbico y ácido cítrico (por ejemplo Oxynex® K LIQUID), extractos de tocoferol de fuentes naturales, L-(+)-palmitato de ascorbilo, ácido L-(+)-ascórbico y ácido cítrico (por ejemplo Oxynex® L LIQUID), DL-α-tocoferol, L-(+)-palmitato de ascorbilo, ácido cítrico y lecitina (por ejemplo Oxynex® LM) o butilhidroxitolueno (BHT), L-(+)-palmitato de ascorbilo y ácido cítrico (por ejemplo Oxynex® 2004). Antioxidantes de este tipo se emplean habitualmente con el compuesto de fórmula I en composiciones de este tipo en razones en el intervalo de desde 1000:1 hasta 1:1000, preferiblemente en cantidades de desde 100:1 hasta 1:100.

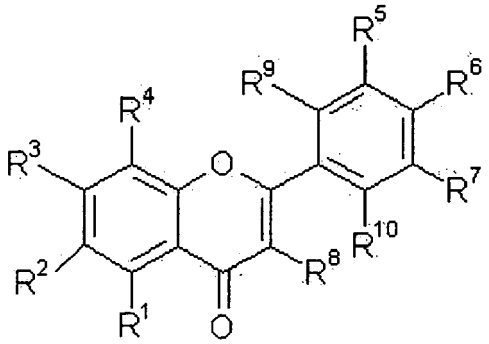
Las composiciones según la invención pueden comprender vitaminas como otros componentes. Las composiciones cosméticas según la invención comprenden preferiblemente vitaminas y derivados de vitaminas seleccionados de vitamina B, clorhidrato de cloruro de tiamina (vitamina B_1), riboflavina (vitamina B_2), nicotinamida, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D, ergocalciferol (vitamina D_2), vitamina E, DL-α-tocoferol, acetato de tocoferol E, hidrogenosuccinato de tocoferol, vitamina K_1, esculina (componente activo de la vitamina P), tiamina (vitamina B_1),

ácido nicotínico (niacina), piridoxina, piridoxal, piridoxamina (vitamina B_6), ácido pantoténico, biotina, ácido fólico y cobalamina (vitamina B_{12}), de manera particularmente preferible vitamina C y derivados de la misma, DL-α-tocoferol, acetato de tocoferol E, ácido nicotínico, ácido pantoténico y biotina. Se emplean habitualmente vitaminas en el presente documento con el compuesto de fórmula I, en razones en el intervalo de desde 1000:1 hasta 1:1000, preferiblemente en cantidades de desde 100:1 hasta 1:100.

De los fenoles que tienen una acción antioxidante, los polifenoles, algunos de los cuales se producen de manera natural, son de particular interés para aplicaciones en el sector farmacéutico, cosmético o de la nutrición. Por ejemplo, los flavonoides o bioflavonoides, que se conocen principalmente como tintes vegetales, tienen frecuentemente un potencial antioxidante. K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, I.M.C.M. Rietjens; Current Topics in Biophysics 2000, 24(2), 101-108, se refieren a los efectos del patrón de sustitución de mono- y dihidroxiflavonas. Se observa en ese documento que las dihidroxiflavonas que contienen un grupo OH adyacente a la función ceto o grupos OH en la posición 3',4'- o 6,7- o 7,8 tienen propiedades antioxidantes, mientras que otras mono- y dihidroxiflavonas en algunos casos no tienen propiedades antioxidantes.

La quercetina (cianidanol, cianidenolona 1522, meletina, soforetina, ericina, 3,3',4',5,7-pentahidroxiflavona) se menciona frecuentemente como antioxidante particularmente eficaz (por ejemplo C.A. Rice-Evans, N.J. Miller, G. Paganga, Trends in Plant Science 1997, 2(4), 152-159). K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, A.E.M.F. Sofrece, I.M.C.M. Rietjens; Free Radical Biology&Medicine 2001, 31(7), 869-881, han investigado la dependencia con el pH de la acción antioxidante de las hidroxiflavonas. La quercetina presenta la mayor actividad entre las estructuras investigadas a lo largo de todo el intervalo de pH.

Antioxidantes adecuados son además compuestos de fórmula II



II

en la que R^1 a R^{10} pueden ser idénticos o diferentes y se seleccionan de

- H

- OR^{11}

- grupos alquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificados,

- grupos alquenilo C_3 a C_{20} de cadena lineal o ramificados,

- grupos hidroxialquilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificados, en los que el grupo hidroxilo puede unirse a un átomo de carbono primario o secundario de la cadena y además la cadena de alquilo también puede estar interrumpida por oxígeno, y/o

- grupos cicloalquilo C_3 a C_{10} y/o grupos cicloalquenilo C_3 a C_{12}, en los que los anillos también pueden cada uno formar un puente mediante grupos $-(CH_2)_n-$, en los que n = de 1 a 3,

- en los que todos los OR^{11} son, independientemente entre sí,

  - OH

  - grupos alcoxilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificados,

  - grupos alqueniloxilo C_3 a C_{20} de cadena lineal o ramificados,

  - grupos hidroxialcoxilo C_1 a C_{20} de cadena lineal o ramificados, en los que el/los grupo(s) hidroxilo puede(n)

unirse a un átomo de carbono primario o secundario de la cadena y además la cadena de alquilo también puede estar interrumpida por oxígeno, y/o

- grupos cicloalcoxilo C_3 a C_{10} y/o grupos cicloalqueniloxilo C_3 a C_{12}, en los que los anillos también pueden cada uno formar un puente mediante grupos $-(CH_2)_n-$, en los que n = de 1 a 3, y/o

- radicales mono- y/o oligoglicosilo,

con la condición de que al menos 4 radicales de R^1 a R^7 son OH y de que la molécula contiene al menos dos pares de grupos -OH adyacentes,

- o R^2, R^5 y R^6 son OH y los radicales R^1, R^3, R^4 y R^{7-10} son H,

tal como se describe en la solicitud de patente alemana anterior DE 10244282.7.

Además de las ventajas mencionadas anteriormente, las ventajas de las composiciones según la invención que comprenden al menos un antioxidante en este caso son, en particular, la acción antioxidante y la buena tolerancia en la piel. Además, los compuestos descritos en este caso son preferiblemente incoloros o sólo tienen un color débil y por tanto sólo dan como resultado una ligera alteración del color de las composiciones, o ninguna en absoluto.

De ventaja particular son composiciones, preferiblemente composiciones no terapéuticas, que comprenden al menos un compuesto de fórmula II que se caracteriza porque al menos dos radicales adyacentes de los radicales R^1 a R^4 son OH y al menos dos radicales adyacentes de los radicales R^5 a R^7 son OH. Las composiciones particularmente preferidas comprenden al menos un compuesto de fórmula II que se caracteriza porque al menos tres radicales adyacentes de los radicales R^1 a R^4 son OH, preferiblemente siendo los radicales R^1 a R^3 OH.

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

En particular, composiciones preferidas según la invención son también adecuadas para el tratamiento de enfermedades de la piel asociadas con un defecto en la queratinización que afecta a la diferenciación y proliferación celulares, en particular para el tratamiento de acné vulgar, acné comedónico, acné polimórfico, acné rosácea, acné nodular, acné conglobata, acné inducido por la edad, acné que surge como efecto secundario, tal como acné solar, acné inducido por medicamentos o acné profesional, para el tratamiento de otros defectos de queratinización, en particular ictiosis, estados ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratosis palmoplantar, leucoplasia, estados leucoplasiformes, herpes de la piel y la membrana mucosa (bucal) (liquen), para el tratamiento de otras enfermedades de la piel asociadas con un defecto en la queratinización y que tienen un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico y en particular todas las formas de psoriasis que afectan a la piel, las membranas mucosas y las uñas de los dedos de las manos y los pies, y reumatismo psoriásico y piel atópica, tal como eccema o atopia respiratoria, o hipertrofia de las encías, siendo además posible que los compuestos se usen para algunas inflamaciones que no están asociadas con un defecto en la queratinización, para el tratamiento de todas las excrecencias benignas o malignas de la dermis o epidermis, que pueden ser de origen viral, tales como verruga vulgar, verruga plana, epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis oral, papilomatosis florida, y excrecencias que pueden estar provocadas por la radiación UV, en particular epitelioma basocelular y epitelioma espinocelular, para el tratamiento de otras enfermedades de la piel, tales como dermatitis ampollosa y enfermedades que afectan al colágeno, para el tratamiento de determinadas enfermedades oculares, en particular enfermedades corneales, para superar o combatir el envejecimiento de la piel inducido por luz asociado con el envejecimiento, para reducir la pigmentación y queratosis actínica y para el tratamiento de todas las enfermedades asociadas con el envejecimiento normal o envejecimiento inducido por luz, para la prevención o cicatrización de heridas/cicatrices de atrofia de la epidermis y/o dermis provocadas por corticosteroides aplicados de manera local o sistémica y todos los demás tipos de atrofia de la piel, para la prevención o el tratamiento de defectos en la cicatrización de heridas, para la prevención o eliminación de las estrías provocadas por el embarazo o para el fomento de la cicatrización de heridas, para combatir defectos en la producción de sebo, tales como hiperseborrea en acné o seborrea simple, para combatir o prevenir estados similares a cáncer o estados precarcinogénicos, en particular leucemia promielocítica, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como artritis, para el tratamiento de todas las enfermedades inducidas por virus de la piel u otras zonas del cuerpo, para la prevención o el tratamiento de alopecia, para el tratamiento de enfermedades de la piel o enfermedades de otras zonas del cuerpo con una componente inmunológica, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como arteriosclerosis o hipertensión, y de diabetes no insulinoindependiente, y para el tratamiento de problemas de la piel provocados por la radiación UV.

Composiciones que se prefieren particularmente según la invención también comprenden filtros UV además del compuesto de fórmula I.

En principio, todos los filtros UV son adecuados para la combinación con el compuesto de fórmula I. Se da

preferencia particular a filtros UV cuya aceptabilidad fisiológica ya se ha demostrado. Tanto para filtros UVA como UVB, hay muchas sustancias probadas que se conocen a partir de la bibliografía especializada, por ejemplo:

derivados de bencilidenalcanfor, tales como 3-(4'-metilbenciliden)-dl-alcanfor (por ejemplo Eusolex® 6300), 3-bencilidenalcanfor (por ejemplo Mexoryl® SD), polímeros de N-{(2 y 4)-[(2-oxoborn-3-iliden)metil]bencil}acrilamida (por ejemplo Mexoryl® SW), metilsulfato de N,N,N-trimetil-4-(2-oxoborn-3-iliden-metil)anilinio (por ejemplo Mexoryl® SK) o ácido (2-oxoborn-3-iliden)tolueno-4-sulfónico (por ejemplo Mexoryl® SL),

benzoil- o dibenzoilmetanos, tales como 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona (por ejemplo Eusolex® 9020) o 4-isopropildibenzoil-metano (por ejemplo Eusolex® 8020),

benzofenonas, tales como 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (por ejemplo Eusolex® 4360) o ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico y su sal de sodio (por ejemplo Uvinul® MS-40),

ésteres del ácido metoxicinámico, tales como metoxicinamato de octilo (por ejemplo Eusolex® 2292) o 4-metoxicinamato de isopentilo, por ejemplo como mezcla de los isómeros (por ejemplo Neo Heliopan® E 1000),

derivados de salicilato, tales como salicilato de 2-etilhexilo (por ejemplo Eusolex® OS), salicilato de 4-isopropilbencilo (por ejemplo Megasol®) o salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo (por ejemplo Eusolex® HMS),

ácido 4-aminobenzoico y derivados, tales como ácido 4-aminobenzoico, 4-(dimetilamino)benzoato de 2-etilhexilo (por ejemplo Eusolex® 6007) o 4-aminobenzoato de etilo etoxilado (por ejemplo Uvinul® P25),

ácidos fenilbencimidazolsulfónicos, tales como ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sales de potasio, sodio y trietanolamina del mismo (por ejemplo Eusolex® 232), ácido 2,2-(1,4-fenilen)bisbencimidazol-4,6-disulfónico y sales del mismo (por ejemplo Neoheliopan® AP) o ácido 2,2-(1,4-fenilen)bisbencimidazol-6-sulfónico;

y sustancias adicionales, tales como

- 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo (por ejemplo Eusolex® OCR),

- ácido 3,3'-(1,4-fenilendimetilen)bis(7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-ilmetanosulfónico y sales del mismo (por ejemplo Mexoryl® SX),

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

- 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de hexilo (por ejemplo Uvinul® UVA Plus, BASF).

Los compuestos mencionados en la lista sólo deben considerarse como ejemplos. Naturalmente, también es posible usar otros filtros UV.

Estos filtros UV orgánicos se incorporan generalmente en formulaciones cosméticas en una cantidad de desde el 0,5 hasta el 10 por ciento en peso, preferiblemente el 1 - 8%.

Otros filtros UV orgánicos adecuados son, por ejemplo,

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

- 4,4'-[(6-[4-((1,1-dimetiletil)aminocarbonil)fenilamino]-1,3,5-triazin-2,4-diil)diimino]bis(benzoato) de 2-etilhexilo (por ejemplo Uvasorb® HEB),

- α-(trimetilsilil)-ω-[trimetilsilil)oxi]poli[oxi(dimetilo [y aproximadamente el 6% de metil[2-[p-[2,2-bis(etoxicarbonil]vinil]fenoxi]-1-metilenetilo] y aproximadamente el 1,5% de metil[3-[p-[2,2-bis(etoxicarbonil)vinil]fenoxi]-propenilo] y desde el 0,1 hasta el 0,4% de (metilhidrogeno]sililenol] (n ≈ 60) (n.º CAS 207 574-74-1)

- 2,2'-metilenbis(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol) (n.º CAS 103 597-45-1)

- sal de monosodio del ácido 2,2'-(1,4-fenilen)bis(1H-bencimidazol-4,6-disulfónico) (n.º CAS 180 898-37-7),

- 2,4-bis{[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]fenil}-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (n.º CAS 103 597-45-, 187 393-00-6) y

- 4,4'-[(6-[4-((1,1-dimetiletil)aminocarbonil)fenilamino]-1,3,5-triazin-2,4-diil)diimino]bis(benzoato) de 2-etilhexilo (por ejemplo Uvasorb® HEB).

Otros filtros UV adecuados son también metoxiflavonas correspondientes a la solicitud de patente alemana anterior DE 10232595.2.

Los filtros UV orgánicos se incorporan generalmente en formulaciones cosméticas en una cantidad de desde el 0,5 hasta el 20 por ciento en peso, preferiblemente el 1 - 15%.

Filtros UV inorgánicos concebibles son los del grupo que consiste en dióxidos de titanio, tales como, por ejemplo, dióxido de titanio recubierto (por ejemplo Eusolex® T-2000, Eusolex® T-AQUA), óxidos de zinc (por ejemplo Sachtotec®), óxidos de hierro y también óxidos de cerio. Estos filtros UV inorgánicos se incorporan generalmente en composiciones cosméticas en una cantidad de desde el 0,5 hasta el 20 por ciento en peso, preferiblemente el 2-10%.

Compuestos preferidos que tienen propiedades de filtrado UV son 3-(4'-metilbenciliden)-dl-alcanfor, 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona, 4-isopropildibenzoilmetano, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, metoxicinamato de octilo, salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo, 4-(dimetilamino)benzoato de 2-etilhexilo, 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sus sales de potasio, sodio y trietanolamina.

A través de la combinación del compuesto de fórmula I con otros filtros UV, puede optimizarse la acción protectora frente a influencias perjudiciales de la radiación UV.

Las composiciones optimizadas pueden comprender, por ejemplo, la combinación de los filtros UV orgánicos 4'-metoxi-6-hidroxiflavona con 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona y 3-(4'-metilbenciliden)-dl-alcanfor. Esta combinación da lugar a protección de banda ancha, que puede complementarse mediante la adición de filtros UV inorgánicos, tales como micropartículas de dióxido de titanio.

Todos de dichos filtros UV también pueden emplearse en forma encapsulada. En particular, resulta ventajoso emplear filtros UV orgánicos en forma encapsulada. En detalle, surgen las siguientes ventajas:

- La hidrofilidad de la pared de la cápsula puede fijarse independientemente de la solubilidad del filtro UV. Por tanto, por ejemplo, también es posible incorporar filtros UV hidrófobos en composiciones puramente acuosas. Además, se suprime la impresión aceitosa con la aplicación de la composición que comprende filtros UV hidrófobos, que se considera frecuentemente desagradable.

- Determinados filtros UV, en particular derivados de dibenzoilmetano, presentan sólo una fotoestabilidad reducida en composiciones cosméticas. La encapsulación de estos filtros o compuestos que alteran la fotoestabilidad de estos filtros, tales como, por ejemplo, derivados del ácido cinámico, permite que se aumente la fotoestabilidad de toda la composición.

- La penetración en la piel por filtros UV orgánicos y el potencial asociado de irritación con la aplicación directa a la piel humana se comenta de manera repetida en la bibliografía. La encapsulación de las sustancias correspondientes que se propone en este caso suprime este efecto.

- En general, la encapsulación de filtros UV individuales u otros componentes permite que se eviten problemas de la composición provocados por la interacción de constituyentes individuales de la composición entre sí, tales como procesos de cristalización, precipitación y formación de aglomerados, puesto que se suprime la interacción.

Por tanto, se prefiere según la invención que uno o más de los filtros UV mencionados anteriormente estén en forma encapsulada. Resulta ventajoso en este caso que las cápsulas sean tan pequeñas que no puedan verse a simple vista. Para lograr los efectos mencionados anteriormente, resulta además necesario que las cápsulas sean lo suficientemente estables que el componente activo encapsulado (filtro UV) sólo se libere al entorno en una pequeña magnitud, o nada en absoluto.

Las cápsulas adecuadas pueden tener paredes de polímeros inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, el documento US 6.242.099 B1 describe la producción de cápsulas adecuadas con paredes de quitina, derivados de quitina o poliaminas polihidroxiladas. Las cápsulas que pueden emplearse de manera particularmente preferible según la invención tienen paredes que pueden obtenerse mediante un procedimiento sol-gel, tal como se describe en las solicitudes WO 00/09652, WO 00/72806 y WO 00/71084. De nuevo se da preferencia en este caso a cápsulas cuyas paredes se componen de gel de sílice (sílice; hidróxido de óxido de silicio indefinido). La producción de las cápsulas correspondientes la conoce el experto en la técnica, por ejemplo a partir de las solicitudes de patente citadas, cuyo contenido también pertenece expresamente al objeto de presente solicitud.

Las cápsulas están presentes preferiblemente en composiciones según la invención en cantidades que garantizan que los filtros UV encapsulados están presentes en la composición en las cantidades indicadas anteriormente.

Los componentes activos de protección de la piel o cuidado de la piel pueden ser, en principio, cualquier componente activo conocido por el experto en la técnica.

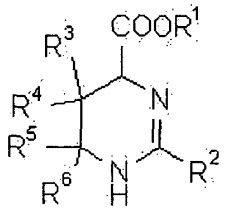
En una realización de la presente invención, componentes activos particularmente preferidos son ácidos pirimidincarboxílicos y/o ariloximas.

Los ácidos pirimidincarboxílicos se producen en microorganismos halófilos y desempeñan un papel en la osmorregulación de estos organismos (E.A. Galinski *et al*., Eur. J. Biochem., 149 (1985) páginas 135-139). De los ácidos pirimidincarboxílicos, debe hacerse una mención particular en este caso a ectoína (ácido (S)-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-4-pirimidincarboxílico) e hidroxiectoína (ácido (S,S)-1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-metil-4-pirimidincarboxílico) y derivados las mismas. Estos compuestos estabilizan enzimas y otras biomoléculas en disoluciones acuosas y disolventes orgánicos. Además, estabilizan, en particular, enzimas frente a condiciones de desnaturalización, tales como sales, valores de pH extremos, tensioactivos, urea, cloruro de guanidinio y otros compuestos.

La ectoína y derivados de ectoína, tales como hidroxiectoína, pueden usarse ventajosamente en medicamentos. En particular, la hidroxiectoína puede emplearse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de la piel. Otras áreas de aplicación de hidroxiectoína y otros derivados de ectoína son normalmente en áreas en las que, por ejemplo, se usa trehalosa como aditivo. Por tanto, pueden usarse derivados de ectoína, tales como hidroxiectoína, como protector en células bacterianas y de levadura desecadas. Productos farmacéuticos, tales como proteínas y péptidos farmacéuticamente activos no glicosilados, por ejemplo t-PA, también pueden protegerse con ectoína o sus derivados.

De las aplicaciones cosméticas, debe hacerse una mención particular al uso de ectoína y derivados de ectoína para el cuidado de piel envejecida, seca o irritada. Por tanto, la solicitud de patente europea EP-A-0 671 161 describe, en particular, que se emplean ectoína y hidroxiectoína en composiciones cosméticas, tales como polvos, jabones, productos de limpiadores que contienen tensioactivo, barras de labios, colorete rojo, maquillajes, cremas de cuidado y composiciones de filtro solar.

Se da preferencia en este caso al uso de un ácido pirimidincarboxílico de la siguiente fórmula III



III

en la que

R^1 es un radical H o alquilo C_{1-8},

R^2 es un radical H o alquilo C_{1-4},

y

R^3, R^4, R^5 y R^6 son cada uno, independientemente entre sí, un radical del grupo que consiste en H, OH, NH_2 y alquilo C_{1-4}. Se da preferencia al uso de ácidos pirimidincarboxílicos en los que R^2 es un grupo metilo o etilo, y R^1 o R^5 y R^6 son H.

Se da preferencia particular al uso de los ácidos pirimidincarboxílicos ectoína (ácido (S)-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-4-pirimidincarboxílico) e hidroxiectoína (ácido (S,S)-1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-metil-4-pirimidincarboxílico). Las composiciones según la invención comprenden preferiblemente ácidos pirimidincarboxílicos de este tipo en cantidades de hasta el 15% en peso. Los ácidos pirimidincarboxílicos se emplean preferiblemente en este caso en razones de desde 100:1 hasta 1:100 con respecto al compuesto de fórmula I, prefiriéndose particularmente razones en el intervalo de desde 1:10 hasta 10:1.

De las ariloximas, se da preferencia al uso de la oxima de 2-hidroxi-5-metil-laurofenona, que también se conoce como HMLO, LPO o F5. Se da a conocer su idoneidad para su uso en composiciones cosméticas, por ejemplo, en el

documento DE-A-41 16 123. Por consiguiente, composiciones que comprenden la oxima de 2-hidroxi-5-metil-laurofenona son adecuadas para el tratamiento de enfermedades de la piel que están acompañadas por inflamación. Se sabe que pueden usarse composiciones de este tipo, por ejemplo, para la terapia de psoriasis, diversas formas de eccema, dermatitis irritativa y tóxica, dermatitis por UV y otras enfermedades alérgicas y/o inflamatorias de la piel y apéndices tegumentarios. Composiciones según la invención que, además del compuesto de fórmula I comprenden adicionalmente una ariloxima, preferiblemente la oxima de 2-hidroxi-5-metil-laurofenona, presentan una idoneidad antiinflamatoria sorprendente. En este caso, las composiciones comprenden preferiblemente desde el 0,01 hasta el 10% en peso de la ariloxima, prefiriéndose particularmente que la composición comprenda desde el 0,05 hasta el 5% en peso de ariloxima.

Todos los compuestos o componentes que pueden usarse en las composiciones o bien se conocen o bien están disponibles comercialmente o bien pueden sintetizarse mediante procesos conocidos. La preparación del compuesto de fórmula I se describe en el documento US 6.596.758 B1 como ejemplo 16.

El compuesto de fórmula I puede incorporarse en composiciones cosméticas o dermatológicas de la manera habitual. Composiciones adecuadas son aquéllas para uso externo, por ejemplo en forma de una crema, loción o un gel o como disolución que puede pulverizarse sobre la piel. Son adecuadas para uso interno formas de administración tales como cápsulas, comprimidos recubiertos, polvos, disoluciones de comprimido o disoluciones.

Formas de uso de las composiciones según la invención que pueden mencionarse son, por ejemplo, disoluciones, suspensiones, emulsiones, emulsiones PIT, pastas, pomadas, geles, cremas, lociones, polvos, jabones, preparaciones limpiadoras que contienen tensioactivo, aceites, aerosoles y pulverizaciones. Ejemplos de otras formas de uso son barras, champús y composiciones de ducha. Puede añadirse a la composición cualquier portador, agente auxiliar habitual deseado y, si se desea, otros componentes activos.

Agentes auxiliares preferidos provienen del grupo que consiste en conservantes, antioxidantes, estabilizadores, solubilizadores, vitaminas, colorantes y agentes de mejora del olor.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden comprender los portadores habituales, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, goma tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, sílice, talco y óxido de zinc, o mezclas de estas sustancias.

Los polvos y las pulverizaciones pueden comprender los portadores habituales, por ejemplo lactosa, talco, sílice, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden comprender adicionalmente los propelentes habituales, por ejemplo clorofluorocarbonos, propano/butano o dimetil éter.

Las disoluciones y emulsiones pueden comprender los portadores habituales, tales como disolventes, solubilizadores y emulsionantes, por ejemplo agua, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilglicol, aceites, en particular aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, ésteres de glicerol de ácidos grasos, polietilenglicoles y ésteres de sorbitano de ácidos grasos, o mezclas de estas sustancias.

Las suspensiones pueden comprender los portadores habituales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo agua, etanol o propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietileno-sorbitol y ésteres de polioxietileno-sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma tragacanto, o mezclas de estas sustancias.

Los jabones pueden comprender los portadores habituales, tales como sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sales de monoésteres de ácidos grasos, hidrolizados de proteínas y ácidos grasos, isetionatos, lanolina, alcohol graso, aceites vegetales, extractos vegetales, glicerol, azúcares, o mezclas de estas sustancias.

Los productos limpiadores que contienen tensioactivo pueden comprender los portadores habituales, tales como sales de sulfatos de alcoholes grasos, éter sulfatos de alcoholes grasos, monoésteres del ácido sulfosuccínico, hidrolizados de proteínas y ácidos grasos, isotionatos, derivados de imidazolinio, metiltauratos, sarcosinatos, éter sulfatos de amidas de ácidos grasos, alquilamidobetaínas, alcoholes grasos, glicéridos de ácidos grasos, dietanolamidas de ácidos grasos, aceites vegetales y sintéticos, derivados de lanolina, ésteres de glicerol de ácidos grasos etoxilados, o mezclas de estas sustancias.

Los aceites faciales y corporales pueden comprender los portadores habituales, tales como aceites sintéticos, tales como ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, aceites de silicona, aceites naturales, tales como aceites vegetales y extractos vegetales aceitosos, aceites de parafina o aceites de lanolina, o mezclas de estas sustancias.

Otras formas de uso cosméticas típicas también son barras de labios, barras de cuidado labial, rímel, delineador de

ojos, sombra de ojos, colorete rojo, maquillaje en polvo, maquillaje en emulsión y maquillaje en cera, y preparaciones de filtro solar, para antes y para después de la exposición al sol.

Las formas de composición preferidas según la invención incluyen, en particular, emulsiones.

Las emulsiones según la invención son ventajosas y comprenden, por ejemplo, dichas grasas, aceites, ceras y otras sustancias grasas, así como agua y un emulsionante, tal como se usa habitualmente para una composición de este tipo.

La fase lipídica puede seleccionarse ventajosamente del siguiente grupo de sustancias:

- aceites minerales, ceras minerales;

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

- grasas, ceras y otras sustancias grasas naturales y sintéticas, preferiblemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes que tienen un bajo número de carbonos, por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerol, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos alcanoicos que tienen un bajo número de carbonos o con ácidos grasos;

- aceites de silicona, tales como dimetilpolisiloxanos, dietilpolisiloxanos, difenilpolisiloxanos y formas mixtas de los mismos.

Para los fines de la presente invención, la fase de aceite de las emulsiones, los oleogeles o hidrodispersiones o lipodispersiones se selecciona ventajosamente del grupo que consiste en ésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados que tienen una longitud de cadena de desde 3 hasta 30 átomos de carbono y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados que tienen una longitud de cadena de desde 3 hasta 30 átomos de carbono, o del grupo que consiste en ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados que tienen una longitud de cadena de desde 3 hasta 30 átomos de carbono. Entonces pueden seleccionarse ventajosamente aceites de éster de este tipo del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, oleato de isopropilo, estearato de n-butilo, laurato de n-hexilo, oleato de n-decilo, estearato de isooctilo, estearato de isononilo, isononanoato de isononilo, palmitato de 2-etilhexilo, laurato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, palmitato de 2-octildodecilo, oleato de oleílo, erucato de oleílo, oleato de erucilo, erucato de erucilo y mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de ésteres de este tipo, por ejemplo aceite de jojoba.

La fase de aceite puede seleccionarse además ventajosamente del grupo que consiste en ceras e hidrocarburos ramificados y no ramificados, aceites de silicona, dialquil éteres, o del grupo que consiste en alcoholes saturados e insaturados, ramificados y no ramificados, y triglicéridos de ácidos grasos, específicamente los ésteres de triglicerol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados que tienen una longitud de cadena de desde 8 hasta 24, en particular de 12 a 18, átomos de carbono. Los triglicéridos de ácidos grasos pueden seleccionarse ventajosamente, por ejemplo, del grupo que consiste en aceites sintéticos, semisintéticos y naturales, por ejemplo aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de almendras, aceite de palma, aceite de coco, aceite de palmiste y similares.

También puede emplearse ventajosamente cualquier mezcla deseada de componentes de aceite y cera de este tipo para los fines de la presente invención. También puede resultar ventajoso emplear ceras, por ejemplo palmitato de cetilo, como el único componente lipídico de la fase de aceite.

La fase de aceite se selecciona ventajosamente del grupo que consiste en isoestearato de 2-etilhexilo, octildodecanol, isononanoato de isotridecilo, isoeicosano, cocoato de 2-etilhexilo, benzoato de alquilo C_{12-15}, triglicérido de ácido caprílico/cáprico y dicapril éter.

Particularmente ventajosas son mezclas de benzoato de alquilo C_{12-15} e isoestearato de 2-etilhexilo, mezclas de benzoato de alquilo C_{12-15} e isononanoato de isotridecilo, así como mezclas de benzoato de alquilo C_{12-15}, isoestearato de 2-etilhexilo e isononanoato de isotridecilo.

De los hidrocarburos, pueden usarse ventajosamente aceite de parafina, escualano y escualeno para los fines de la presente invención.

Además, la fase de aceite también puede tener ventajosamente un contenido de aceites de silicona cíclicos o lineales o consistir completamente en aceites de este tipo, aunque se prefiere usar un contenido adicional de otros componentes de la fase de aceite además del aceite de silicona o los aceites de silicona.

El aceite de silicona que va a usarse según la invención es ventajosamente ciclometicona (octametilciclotetrasiloxano). Sin embargo, también resulta ventajoso para los fines de la presente invención usar otros aceites de silicona, por ejemplo hexametilciclotrisiloxano, polidimetilsiloxano o poli(metilfenilsiloxano).

También son particularmente ventajosas mezclas de ciclometicona e isononanoato de isotridecilo y de ciclometicona e isoestearato de 2-etilhexilo.

La fase acuosa de las composiciones según la invención opcionalmente comprende ventajosamente alcoholes, dioles o polioles que tienen un bajo número de carbonos, y éteres de los mismos, preferiblemente etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol, etilenglicol, monoetil o monobutil éter de etilenglicol, monometil, monoetil o monobutil éter de propilenglicol, monometil o monoetil éter de dietilenglicol y productos análogos, además alcoholes que tienen un bajo número de carbonos, por ejemplo etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol o glicerol, y, en particular, uno o más espesantes, que pueden seleccionarse ventajosamente del grupo que consiste en dióxido de silicio, silicatos de aluminio, polisacáridos y derivados de los mismos, por ejemplo ácido hialurónico, goma xantana, hidroxipropilmetilcelulosa, de manera particularmente ventajosa del grupo que consiste en los poliacrilatos, preferiblemente un poliacrilato del grupo que consiste en los denominados Carbopoles, por ejemplo las calidades Carbopol 980, 981, 1382, 2984 ó 5984, en cada caso individualmente o en combinación.

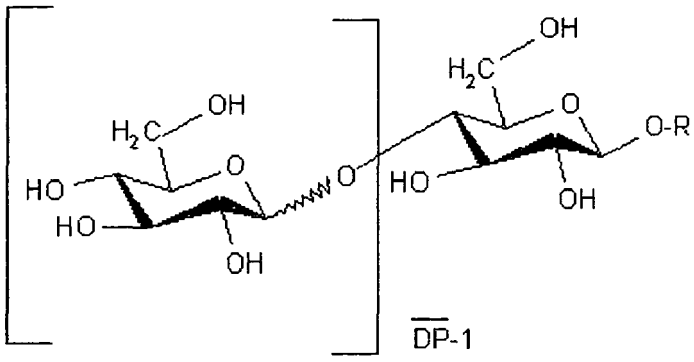
En particular, se usan mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. En el caso de disolventes alcohólicos, el agua puede ser otro constituyente.

Las emulsiones según la invención son ventajosas y comprenden, por ejemplo, dichas grasas, aceites, ceras y otras sustancias grasas, así como agua y un emulsionante, tal como se usa habitualmente para una formulación de este tipo.

En una realización preferida, las composiciones según la invención comprenden tensioactivos hidrófilos.

Los tensioactivos hidrófilos se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en los alquilglucósidos, acil-lactilatos, betaínas y coco-anfoacetatos.

Los propios alquilglucósidos se seleccionan ventajosamente del grupo que consiste en los alquilglucósidos que se distinguen por la fórmula estructural



en la que

R es un radical alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde 4 hasta 24 átomos de carbono, y en la que $\overline{DP}$ indica un grado medio de glucosilación de hasta 2.

El valor $\overline{DP}$ representa el grado de glucosidación de los alquilglucósidos usados según la invención y se define como

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

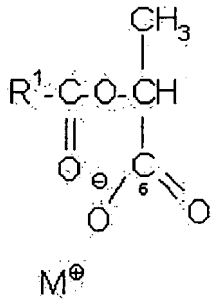
en el que p_1, p_2, p_3 ... p_i representan la proporción de productos mono-, di-, tri- ... i-veces glucosilados en tanto por ciento en peso.

Productos que son ventajosos según la invención son los que tienen grados de glucosilación de 1-2, de manera particularmente ventajosa de desde 1,1 hasta 1,5, de manera muy particularmente ventajosa de 1,2-1,4, en particular de 1,3.

El valor $\overline{DP}$ tiene en cuenta el hecho de que los alquilglucósidos están generalmente, como consecuencia de su preparación, en forma de mezclas de mono- y oligoglucósidos. Un contenido relativamente alto de monoglucósidos, normalmente del orden del 40-70% en peso, es ventajoso según la invención. Los alquilglicósidos que se usan de manera particularmente ventajosa para los fines de la invención se seleccionan del grupo que consiste en octil-glucopiranósido, nonil-glucopiranósido, decil-glucopiranósido, undecil-glucopiranósido, dodecil-glucopiranósido, tetradecil-glucopiranósido y hexadecil-glucopiranósido.

Resulta asimismo ventajoso emplear materias primas y agentes auxiliares naturales o sintéticos o mezclas que se distinguen por un contenido eficaz de los componentes activos usados según la invención, por ejemplo Plantaren® 1200 (Henkel KGaA), Oramix® NS 10 (Seppic).

Los propios acil-lactilatos se seleccionan ventajosamente del grupo que consiste en las sustancias que se distinguen por la fórmula estructural



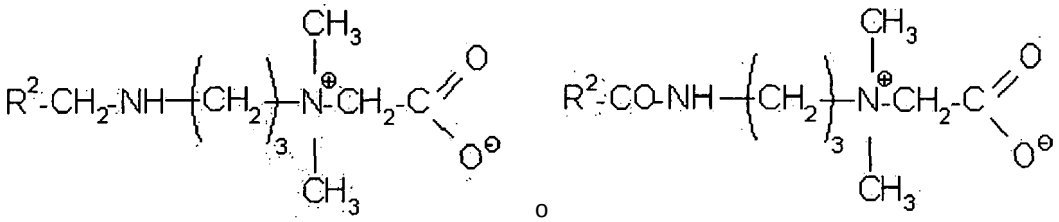
en la que

R^1 es un radical alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde 1 hasta 30 átomos de carbono, y

M^+ se selecciona del grupo que consiste en los iones de metales alcalinos y el grupo que consiste en iones amonio que están sustituidos con uno o más alquilo y/o uno o más radicales hidroxialquilo, o corresponde a la mitad de un equivalente de un ion de metal alcalinotérreo.

Por ejemplo, es ventajoso el isoestearil-lactilato de sodio, por ejemplo el producto Pathionic® ISL de American Components Company.

Las betaínas se seleccionan ventajosamente del grupo que consiste en las sustancias que se distinguen por las fórmulas estructurales



en las que

R^2 es un radical alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde 1 hasta 30 átomos de carbono.

R^2 es de manera particularmente ventajosa un radical alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde 6 hasta 12 átomos de carbono.

Por ejemplo, es ventajosa la capramidopropilbetaína, por ejemplo el producto Tego® Betain 810 de Th. Goldschmidt AG.

Un coco-anfoacetato que es ventajoso para los fines de la invención es, por ejemplo, coco-anfoacetato de sodio, disponible con el nombre Miranol® Ultra C32 de Miranol Chemical Corp.

Las composiciones según la invención se caracterizan ventajosamente porque está(n) presente(s) tensioactivo(s) hidrófilo(s) en concentraciones del 0,01-20% en peso, preferiblemente el 0,05-10% en peso, de manera particularmente preferible el 0,1-5% en peso, en cada caso basado en el peso total de la composición.

Para su uso, las composiciones cosméticas y dermatológicas se aplican en suficiente cantidad a la piel y/o el cabello de la manera habitual para cosméticos.

Las composiciones cosméticas y dermatológicas según la invención pueden existir en diversas formas. Por tanto, pueden ser, por ejemplo, una disolución, una composición libre de agua, una emulsión o microemulsión del tipo de agua en aceite (W/O) o aceite en agua (O/W), una emulsión múltiple, por ejemplo del tipo de agua en aceite en agua (W/O/W), un gel, una barra sólida, una pomada o un aerosol. También resulta ventajoso administrar ectoínas en forma encapsulada, por ejemplo en matrices de colágeno y otros materiales de encapsulación convencionales, por ejemplo como encapsulaciones de celulosa, en gelatina, matrices de cera o encapsuladas de manera liposomal. En particular, las matrices de cera, tal como se describe en el documento DE-A 43 08 282, han demostrado ser favorables. Se da preferencia a las emulsiones. Se prefieren particularmente las emulsiones O/W. Las emulsiones, emulsiones W/O y emulsiones O/W pueden obtenerse de manera convencional.

Emulsionantes que pueden usarse son, por ejemplo, los emulsionantes W/O y O/W conocidos. Resulta ventajoso usar otros coemulsionantes convencionales en las emulsiones O/W preferidas según la invención.

Coemulsionantes que son ventajosos según la invención son, por ejemplo, emulsionantes O/W, principalmente del grupo que consiste en las sustancias que tienen valores de HLB de 11 a 16, de manera muy particularmente ventajosa que tienen valores de HLB de 14,5 a 15,5, siempre que los emulsionantes O/W tengan radicales R y R' saturados. Si los emulsionantes O/W tienen radicales R y/o R' insaturados o en el caso de derivados de isoalquilo, el valor de HLB preferido de tales emulsionantes también puede ser menor o mayor.

Resulta ventajoso seleccionar los etoxilatos de alcoholes grasos del grupo que consiste en alcoholes estearílicos, alcoholes cetílicos, alcoholes cetoestearílicos (alcoholes cetearílicos) etoxilados. Se da preferencia particular a los siguientes: estearil éter de polietilenglicol (13) (Steareth-13), estearil éter de polietilenglicol (14) (Steareth-14), estearil éter de polietilenglicol (15) (Steareth-15), estearil éter de polietilenglicol (16) (Steareth-16), estearil éter de polietilenglicol (17) (Steareth-17), estearil éter de polietilenglicol (18) (Steareth-18), estearil éter de polietilenglicol (19) (Steareth-19), estearil éter de polietilenglicol (20) (Steareth-20), isoestearil éter de polietilenglicol (12) (Isosteareth-12), isoestearil éter de polietilenglicol (13) (Isosteareth-13), isoestearil éter de polietilenglicol (14) (Isosteareth-14), isoestearil éter de polietilenglicol (15) (Isosteareth-15), isoestearil éter de polietilenglicol (16) (Isosteareth-16), isoestearil éter de polietilenglicol (17) (Isosteareth-17), isoestearil éter de polietilenglicol (18) (Isosteareth-18), isoestearil éter de polietilenglicol (19) (Isosteareth-19), isoestearil éter de polietilenglicol (20) (Isosteareth-20), cetil éter de polietilenglicol (13) (Ceteth-13), cetil éter de polietilenglicol (14) (Ceteth-14), cetil éter de polietilenglicol (15) (Ceteth-15), cetil éter de polietilenglicol (16) (Ceteth-16), cetil éter de polietilenglicol (17) (Ceteth-17), cetil éter de polietilenglicol (18) (Ceteth-18), cetil éter de polietilenglicol (19) (Ceteth-19), cetil éter de polietilenglicol (20) (Ceteth-20), isocetil éter de polietilenglicol (13) (Isoceteth-13), isocetil éter de polietilenglicol (14) (Isoceteth-14), isocetil éter de polietilenglicol (15) (Isoceteth-15), isocetil éter de polietilenglicol (16) (Isoceteth-16), isocetil éter de polietilenglicol (17) (Isoceteth-17), isocetil éter de polietilenglicol (18) (Isoceteth-18), isocetil éter de polietilenglicol (19) (Isoceteth-19), isocetil éter de polietilenglicol (20) (Isoceteth-20), oleil éter de polietilenglicol (12) (Oleth-12), oleil éter de polietilenglicol (13) (Oleth-13), oleil éter de polietilenglicol (14) (Oleth-14), oleil éter de polietilenglicol (15) (Oleth-15), lauril éter de polietilenglicol (12) (Laureth-12), isolauril éter de polietilenglicol (12) (Isolaureth-12),cetoestearil éter de polietilenglicol (13) (Ceteareth-13), cetoestearil éter de polietilenglicol (14) (Ceteareth-14), cetoestearil éter de polietilenglicol (15) (Ceteareth-15), cetoestearil éter de polietilenglicol (16) (Ceteareth-16), cetoestearil éter de polietilenglicol (17) (Ceteareth-17), cetoestearil éter de polietilenglicol (18) (Ceteareth-18), cetoestearil éter de polietilenglicol (19) (Ceteareth-19), cetoestearil éter de polietilenglicol (20) (Ceteareth-20).

Resulta además ventajosas seleccionar los etoxilatos de ácidos grasos del siguiente grupo: estearato de polietilenglicol (20), estearato de polietilenglicol (21), estearato de polietilenglicol (22), estearato de polietilenglicol (23), estearato de polietilenglicol (24), estearato de polietilenglicol (25), isoestearato de polietilenglicol (12), isoestearato de polietilenglicol (13), isoestearato de polietilenglicol (14), isoestearato de polietilenglicol (15), isoestearato de polietilenglicol (16), isoestearato de polietilenglicol (17), isoestearato de polietilenglicol (18), isoestearato de polietilenglicol (19), isoestearato de polietilenglicol (20), isoestearato de polietilenglicol (21), isoestearato de polietilenglicol (22), isoestearato de polietilenglicol (23), isoestearato de polietilenglicol (24), isoestearato de polietilenglicol (25), oleato de polietilenglicol (12), oleato de polietilenglicol (13), oleato de

polietilenglicol (14), oleato de polietilenglicol (15), oleato de polietilenglicol (16), oleato de polietilenglicol (17), oleato de polietilenglicol (18), oleato de polietilenglicol (19), oleato de polietilenglicol (20).

Un ácido alquil éter etoxilado-carboxílico o sal del mismo que puede usarse ventajosamente es carboxilato de sodio de Laureth-11. Un alquil éter sulfato que puede usarse ventajosamente es sulfato de sodio de Laureth-14. Un derivado de colesterol etoxilado que puede usarse ventajosamente es colesteril éter de polietilenglicol (30). También ha demostrado ser satisfactorio el esterol de soja de polietilenglicol (25). Triglicéridos etoxilados que pueden usarse ventajosamente son los glicéridos de onagra de polietilenglicol (60).

Resulta además ventajoso seleccionar los ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos de glicerol del grupo que consiste en laurato de glicerilo-polietilenglicol (20), laurato de glicerilo-polietilenglicol (21), laurato de glicerilo-polietilenglicol (22), laurato de glicerilo-polietilenglicol (23), caprato/caprinato de glicerilo-polietilenglicol (6), oleato de glicerilo-polietilenglicol (20), isoestearato de glicerilo-polietilenglicol (20), oleato/cocoato de glicerilo-polietilenglicol (18).

Resulta asimismo favorable seleccionar los ésteres de sorbitano del grupo que consiste en monolaurato de sorbitano-polietilenglicol (20), monoestearato de sorbitano-polietilenglicol (20), monoisoestearato de sorbitano-polietilenglicol (20), monopalmitato de sorbitano-polietilenglicol (20), monooleato de sorbitano-polietilenglicol (20).

Emulsionantes W/O opcionales, pero que no obstante pueden ser ventajosos para los fines de la invención, pueden ser las siguientes:

alcoholes grasos que tienen desde 8 hasta 30 átomos de carbono, ésteres de monoglicerol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados que tienen una longitud de cadena de desde 8 hasta 24 átomos de carbono, en particular de 12 a 18 átomos de carbono, ésteres de diglicerol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados que tienen una longitud de cadena de desde 8 hasta 24 átomos de carbono, en particular de 12 a 18 átomos de carbono, éteres de monoglicerol de alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados que tienen una longitud de cadena de desde 8 hasta 24 átomos de carbono, en particular de 12 a 18 átomos de carbono, éteres de diglicerol de alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados que tienen una longitud de cadena de desde 8 hasta 24 átomos de carbono, en particular de 12 a 18 átomos de carbono, ésteres de propilenglicol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados que tienen una longitud de cadena de desde 8 hasta 24 átomos de carbono, en particular de 12 a 18 átomos de carbono, y ésteres de sorbitano de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados que tienen una longitud de cadena de desde 8 hasta 24 átomos de carbono, en particular de 12 a 18 átomos de carbono.

Emulsionantes W/O particularmente ventajosos son monoestearato de glicerilo, monoisoestearato de glicerilo, monomiristato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de diglicerilo, monoisoestearato de diglicerilo, monoestearato de propilenglicol, monoisoestearato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monoisoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monocaprilato de sorbitano, monoisooleato de sorbitano, diestearato de sacarosa, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquidílico, alcohol behenílico, alcohol iso-behenílico, alcohol selaquílico, alcohol quimílico, estearil éter de polietilenglicol (2) (Steareth-2), monolaurato de glicerilo, monocaprinato de glicerilo y monocaprilato de glicerilo.

Composiciones preferidas según la invención son particularmente adecuadas para proteger la piel humana frente a procesos de envejecimiento y frente a estrés oxidativo, es decir frente al daño por radicales libres, tal como se producen, por ejemplo, por la luz solar, calor u otras influencias. A este respecto, están en las diversas formas de administración usadas habitualmente para esta aplicación. Por ejemplo, pueden estar, en particular, en forma de una loción o emulsión, tal como en forma de una crema o leche (O/W, W/O, O/W/O, W/O/W), en forma de disoluciones o geles oleoso-alcohólicos, oleoso-acuosos o acuoso-alcohólicos, en forma de barras sólidas o pueden formularse como un aerosol.

La composición puede comprender adyuvantes cosméticos que se usan habitualmente en este tipo de composición, tales como, por ejemplo, espesantes, suavizantes, hidratantes, tensioactivos, emulsionantes, conservantes, antiespumantes, perfumes, ceras, lanolina, propelentes, tintes y/o pigmentos que colorean la propia composición o la piel, y otros componentes usados habitualmente en cosméticos.

El dispersante o solubilizador usado puede ser un aceite, una cera u otra sustancia grasa, un monoalcohol inferior o poliol inferior o mezclas de los mismos. Los monoalcoholes o polioles particularmente preferidos incluyen etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol y sorbitol.

Una realización preferida de la invención es una emulsión en forma de una leche o crema protectora que, aparte del compuesto de fórmula I comprende, por ejemplo, alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, en particular triglicéridos de ácidos grasos, lanolina, ceras o aceites naturales y sintéticos y emulsionantes en presencia

de agua.

Realizaciones adicionales preferidas son lociones oleosas basadas en ceras y aceites naturales o sintéticos, lanolina, ésteres de ácidos grasos, en particular triglicéridos de ácidos grasos, o lociones oleoso-alcohólicas basadas en un alcohol inferior, tal como etanol, o un glicerol, tal como propilenglicol, y/o un poliol, tal como glicerol, y aceites, ceras y ésteres de ácidos grasos, tales como triglicéridos de ácidos grasos.

La composición según la invención también puede estar en forma de un gel alcohólico que comprende uno o más alcoholes o polioles inferiores, tales como etanol, propilenglicol o glicerol, y un espesante, tal como tierra silícea. Los geles oleoso-alcohólicos también comprenden cera o aceite natural o sintético.

Las barras sólidas consisten en ceras y aceites naturales o sintéticos, alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, lanolina y otros sustancias grasas.

Si una composición se formula como un aerosol, se usan generalmente los propelentes habituales, tales como alcanos, fluoroalcanos y clorofluoroalcanos.

La composición cosmética también puede usarse para proteger el cabello frente al daño fotoquímico para impedir cambios de tono de color, decoloración o daño de naturaleza mecánica. En este caso, una formulación adecuada es en forma de un champú, loción, gel o emulsión sin aclarado, aplicándose la composición en cuestión antes o después del lavado con champú, antes o después de la coloración o decoloración o antes o después del ondulado permanente. También es posible seleccionar una composición en forma de una loción o un gel para fijar o tratar el cabello, en forma de una loción o un gel para cepillado u ondulado con secador, en forma de una laca para el cabello, composición de ondulado permanente, colorante o decolorante para el cabello. Además del compuesto de fórmula I, la composición que tiene propiedades de protección frente a la luz puede comprender diversos adyuvantes usados en este tipo de composición, tales como tensioactivos, espesantes, polímeros, suavizantes, conservantes, estabilizadores de espuma, electrolitos, disolventes orgánicos, derivados de silicona, aceites, ceras, agentes antigrasa, tintes y/o pigmentos que colorean la propia composición o el cabello, u otros componentes usados habitualmente para el cuidado del cabello.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de una composición que se caracteriza porque el compuesto de fórmula I se mezcla con un portador cosmética o dermatológicamente adecuado o adecuado como alimento, y al uso del compuesto de fórmula I para la preparación de una composición.

Las composiciones según la invención pueden prepararse en este caso con la ayuda de técnicas que conoce bien el experto en la técnica.

El mezclado puede dar como resultado disolución, emulsionamiento o dispersión del compuesto de fórmula I.

Los efectos positivos del compuesto de fórmula I dan lugar a su particular idoneidad para su uso en composiciones cosméticas o farmacéuticas.

Las propiedades del compuesto de fórmula I deben considerarse asimismo positivas para su uso en alimentos o como complementos alimenticios o como alimentos funcionales. Las demás explicaciones facilitadas para alimentos también se aplican de manera correspondiente a complementos alimenticios y alimentos funcionales.

Los alimentos que pueden enriquecerse con el compuesto de fórmula I incluyen todos los materiales que son adecuados para el consumo por parte de animales o el consumo por parte de seres humanos, por ejemplo vitaminas y provitaminas de las mismas, grasas, minerales o aminoácidos. (Los alimentos pueden ser sólidos, pero también líquidos, es decir en forma de una bebida).

Por consiguiente, la presente invención se refiere además al uso del compuesto de fórmula I como aditivo alimenticio para nutrición humana o animal, y a composiciones que son alimentos o complementos alimenticios y comprenden portadores correspondientes.

Alimentos que pueden enriquecerse con el compuesto de fórmula I son, por ejemplo, también alimentos que provienen de una única fuente natural, tal como, por ejemplo, azúcar, zumo, extracto o puré sin edulcorar de una única especie de planta, tales como, por ejemplo, zumo de manzana sin edulcorar (por ejemplo también una mezcla de diferente tipos de zumo de manzana), zumo de pomelo, zumo de naranja, compota de manzana, extracto de albaricoque, zumo de tomate, salsa de tomate, puré de tomate, etc. Otros ejemplos de alimentos que pueden enriquecerse con el compuesto de fórmula I son maíz o cereales de una única especie de planta y materiales producidos a partir de especies de plantas de este tipo, tales como, por ejemplo, jarabe de cereales, harina de centeno, harina de trigo o salvado de avena. Mezclas de alimentos de este tipo que también son adecuadas para enriquecerse con el compuesto de fórmula I son, por ejemplo, preparaciones multivitamínicas, mezclas de minerales

o zumo edulcorado. Como otros ejemplos de alimentos que pueden enriquecerse con el compuesto de fórmula I, puede hacerse mención de composiciones alimenticias, por ejemplo cereales preparados, galletas, bebidas mezcladas, alimentos preparados especialmente para niños, tales como yogur, alimentos dietéticos, alimentos con bajo contenido calórico o piensos para animales.

Los alimentos que pueden enriquecerse con el compuesto de fórmula I incluyen por tanto todas las combinaciones comestibles de hidratos de carbono, lípidos, proteínas, elementos inorgánicos, oligoelementos, vitaminas, agua o metabolitos activos de plantas y animales.

Los alimentos que pueden enriquecerse con el compuesto de fórmula I se administran preferiblemente por vía oral, por ejemplo en forma de harinas, pastillas, comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, disoluciones o suspensiones.

Los alimentos según la invención enriquecidos con el compuesto de fórmula I pueden prepararse con la ayuda de técnicas que conoce bien el experto en la técnica.

Debido a su acción, el es preferible también adecuado como componentes de medicamentos. El compuesto de fórmula I puede usarse, por ejemplo, para el tratamiento preventivo de inflamación y alergias de la piel y en determinados casos para prevenir determinados tipos de cáncer. El compuesto de fórmula I es particularmente adecuado para la preparación de un medicamento para el tratamiento de inflamación, alergias e irritación, en particular de la piel. Además es posible preparar medicamentos que actúan como tónico venoso, como inhibidor de rosácea, como inhibidor de eritema químico, físico o actínico, como agente para el tratamiento de piel sensible, como descongestivo, como desecante, como agente adelgazante, como agente antiarrugas, como estimulador para la síntesis de componentes de la matriz extracelular, como agente de refuerzo para mejorar la elasticidad de la piel, y como agente antienvejecimiento. Además, el compuesto de fórmula I presenta acciones antialérgicas y antiinflamatorias y antiirritativas. Por tanto son adecuados para la preparación de medicamentos para el tratamiento de inflamación o reacciones alérgicas.

La invención se explica en mayor detalle a continuación por medio de ejemplos. La invención puede llevarse a cabo en la totalidad del intervalo reivindicado y no se limita a los ejemplos facilitados en el presente documento.

Además, se facilitan los siguientes ejemplos para ayudar al experto en la técnica a comprender mejor la presente invención a modo de ejemplificación. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de protección conferido por las reivindicaciones. Las características, propiedades y ventajas ejemplificadas para los compuestos, las composiciones y/o los usos definidos en los ejemplos pueden asignarse a otros compuestos, composiciones y/o usos no descritos y/o definidos específicamente en los ejemplos, pero que se encuentran dentro del alcance de lo que se define en las reivindicaciones.

Parte experimental

Actividades biológicas *in vitro*

El análisis de la activación de PPARα y PPARγ se basa en la transfección de un ADN que permite la expresión de un gen indicador (el gen de la luciferasa) bajo el control de los PPAR, o bien endógeno en el caso de PPARγ o bien exógeno en el caso de PPARα. El plásmido indicador J3TkLuc comprende tres copias del elemento de respuesta para los PPAR del gen de la apo A-II humana (Staels, B *et al*. (1995), J. Clin. Invest., 95, 705-712) que se clonan en el sentido de 5' del promotor del gen de la timidina cinasa del virus del herpes simple en el plásmido pGL3. Este gen indicador se obtuvo mediante subclonación, en el plásmido pGL3, del plásmido J3TkCAT descrito anteriormente (Fajas, L *et al*. (1997), J. Biol. Chem., 272, 18779-18789). Las células usadas son células de mono verde CV1 transformadas por el virus SV40, que expresan PPARγ (Forman, B. *et al*. (1995), Cell, 83, 803-812), y células SK-Hep1 humanas, que no expresan los PPAR. Se inocularon estas células a la razón de 20.000 células por pocillo (placas de 96 pocillos) y se transfectaron con 150 ng de ADN indicador complejado con una mezcla de lípidos. En el caso de las células SK-Hep1, se cotransfecta un vector de expresión para PPARα, descrito por Sher, T. *et al*. (1993), Biochemistry, 32, 5598-5604. Después de 5 horas, se lavan las células dos veces y se incuban durante 36 horas en presencia del compuesto de prueba en un nuevo medio de cultivo que comprende suero de ternero fetal al 10%. Al final de la incubación, se lisan las células y se mide la actividad luciferasa. Esta actividad se expresa con relación al valor del control (datos mostrados en las tablas 1a y 1b).

Veces de activación de PPAR alfa									
50 µm	25 µm	30 µm	12,5 µm	10 µm	6,25 µm	3 µm	1 µm	0,3 µm	0,1 µm
42,0	34,8	31,1	21,6	6,7	10,2	2,3	1,9	1,3	1,0

Tabla 1a: Ensayo de transactivación de la actividad de PPAR-alfa sobre los PPAR humanos.

Veces de activación de PPAR gamma									
50 µm	25 µm	30 µm	12,5 µm	10 µm	6,25 µm	3 µm	1 µm	0,3 µm	0,1 µm
18,8	18,7	7,6	16,9	4,3	12,9	3,0	2,8	1,8	0,6

Tabla 1b: Ensayo de transactivación de la actividad de PPAR-gamma sobre los PPAR humanos.

A continuación en el presente documento, el compuesto de fórmula I también se denomina “compuesto”.

Estudios in vitro:

Inhibición de la síntesis de melanina en células de melanoma B16-V - Actividad de blanqueamiento

Se incubaron células de melanoma B16-V durante 72 h con medio de ensayo que contenía diferentes cantidades de sustancias de prueba. La concentración depende de los resultados del ensayo de MTT. Sólo se usaron concentraciones sin efecto sobre la viabilidad (después de incubación durante 24 h) para otra evaluación de melanina. Cada 24 horas, se cambió el medio y se reemplazó por nuevo medio de ensayo que contenía los compuestos y alfa-MSH (estimulación de la síntesis de melanina). Se determinó el número de células y se lisaron las células obtenidas usando NaOH 1 M. Después de eso, se midió la cantidad de melanina a 405 nm con un lector de microplacas (Safire2TM, Tecan). Se usaron diferentes concentraciones de melanina sintética para producir una curva de calibración. Se expresó el contenido de melanina como pg/célula.

En la figura 1, se muestran los resultados de prueba:

Tal como resulta evidente a partir de la figura 1, el compuesto como agonista de PPAR-alfa y gamma muestra una actividad de inhibición de melanina extraordinaria. Además la sustancia es significativamente mejor que el ácido kójico.

Ejemplos de formulación

A continuación se muestran a modo de ejemplo formulaciones para composiciones, preferiblemente composiciones no terapéuticas, composiciones cosméticas y/o composiciones tópicas, que comprenden el compuesto de fórmula I. para algunos compuestos disponibles comercialmente, se facilitan los nombres de la INCI.

UV-Pearls™ OMC significa la composición con la INCI: agua (para la UE: Aqua), metoxicinamato de etilhexilo, sílice, PVP, clorfenesina, BHT; esta composición está disponible comercialmente con el nombre Eusolex®UV Pearl™ OMC de Merck KGaA, Darmstadt.

Los demás productos de UV Pearl indicados en las tablas son cada uno de composición análoga con OMC reemplazado por el filtro UV indicado.

Tabla 2a: Emulsión W/O (% en peso)

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-9
Dióxido de titanio		2	5			
Compuesto	0,1	0,2	0,3	0,4	0,7	0,5
Bisabolol		0,1				
Ectoína	0,1					
Tilirosida			0,1			
Alantoína					0,1	
Urea						2
Óxido de zinc						2
UV-Pearl, OMC	30	15	15	15	15	15
3-Dimerato de poliglicerilo	3	3	3	3	3	3
Cera alba	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Aceite de ricino hidrogenado	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Parafina líquida	7	7	7	7	7	7
Triglicérido caprílico/cáprico	7	7	7	7	7	7
Laurato de hexilo	4	4	4	4	4	4
Copolímero de PVP/eicoseno	2	2	2	2	2	2
Propilenglicol	4	4	4	4	4	4
Sulfato de magnesio	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Tocoferol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-9
Acetato de tocoferilo	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Ciclometicona	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Metilparabeno	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

Tabla 2b

	1-11	1-12	1-13	1-14	1-15	1-16	1-17	1-18
Dióxido de titanio	3		2		3		2	5
Malonato de bencilideno-polisiloxano		1	0,5					
Metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol	1	1	0,5					
Compuesto	0,1	0,2	0,3	0,5	0,7	0,2	0,4	0,2
3-Dimerato de poliglicerilo	3	3	3	3				
Cera alba	0,3	0,3	0,3	0,3	2	2	2	2
Aceite de ricino hidrogenado	0,2	0,2	0,2	0,2				
Parafina líquida	7	7	7	7				
Triglicérido caprílico/cáprico	7	7	7	7				
Laurato de hexilo	4	4	4	4				
Copolímero de PVP/eicoseno	2	2	2	2				
Propilenglicol	4	4	4	4				
Sulfato de magnesio	0,6	0,6	0,6	0,6				
Tocoferol	0,5	0,5	0,5	0,5				
Acetato de tocoferilo	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1
Ciclometicona	0,5	0,5	0,5	0,5				
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Metilparabeno	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Citrato de dicocoil-pentaeritritilo (y) sesquioleato de sorbitano (y) cera alba (y) estearato de aluminio					6	6	6	6
Aceite de ricino hidrogenado-PEG 7					1	1	1	1
Estearato de zinc					2	2	2	2
Erucato de oleílo					6	6	6	6
Oleato de decilo					6	6	6	6
Dimeticona					5	5	5	5
Trometamina					1	1	1	1
Glicerina					5	5	5	5
Alantoína					0,2	0,2	0,2	0,2
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

Tabla 3a: Emulsión O/W, (% en peso)

	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7
Dióxido de titanio		2	5				
Metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol						1	2
Compuesto	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	1	2
4-Metilbenciliden-alcanfor	2		3		4		3
BMDBM	1	3		3	3		3
Alcohol estearílico (y) Steareth-7 (y) Steareth-10	3	3	3	3	3	3	3
Estearato de glicerilo (y) Ceteth-20	3	3	3	3	3	3	3
Estearato de glicerilo	3	3	3	3	3	3	3
Microcera	1	1	1	1	1	1	1
Octanoato de cetearilo	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5
Triglicérido caprílico/cáprico	6	6	6	6	6	6	6
Oleato de oleílo	6	6	6	6	6	6	6
Propilenglicol	4	4	4	4	4	4	4
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7
Metilparabeno	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Trometamina			1,8				
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	

Tabla 3b

	2-11	2-12	2-13	2-14	2-15	2-16	2-17	2-18
Dióxido de titanio	3		2				2	5
Malonato de bencilideno-polisiloxano		1	0,5					
Metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol	1	1	0,5					
Compuesto	5	5	5	5	5	5	5	5
Óxido de zinc			2					
UV-Pearl, OMC	15	15	15	30	30	30	15	15
4-Metilbenciliden-alcanfor				3				
BMDBM				1				
Ácido fenilbencimidazol-sulfónico					4			
Alcohol estearílico (y) Steareth-7 (y) Steareth-10	3	3	3	3				
Estearato de glicerilo (y) Ceteth-20	3	3	3	3				
Estearato de glicerilo	3	3	3	3				
Microcera	1	1	1	1				
Octanoato de cetearilo	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5			
Triglicérido caprílico/cáprico	6	6	6	6	14	14	14	14
Oleato de oleílo	6	6	6	6				
Propilenglicol	4	4	4	4				
Estearato de glicerilo SE					6	6	6	6
Ácido esteárico					2	2	2	2
Persea gratissima					8	8	8	8
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Metilparabeno	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Trometamina					1,8			
Glicerina					3	3	3	3
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

Tabla 4: Gel, (% en peso)

	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10
Dióxido de titanio		2	5							3
Compuesto	0,05	0,1	0,3	0,2	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1
Malonato de bencilideno-polisiloxano			1	1	2				1	1
Metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol		1				1	2	1		
Óxido de zinc				2				5	2	
UV-Pearl, metoxicinamato de etilhexilo	30	15	15	15	15	15	15	15	15	15
4-Metilbenciliden-alcanfor					2					
Butilmetoxidibenzoil-metano		1								
Ácido fenilbencimidazol-sulfónico			4							
Prunus dulcis	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Acetato de tocoferilo	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Triglicérido caprílico/cáprico	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Octildodecanol	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Oleato de decilo	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10
PEG-8 (y) tocoferol (y) palmitato de ascorbilo (y) ácido ascórbico (y) ácido cítrico	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Sorbitol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Poliacrilamida (e) isoparafina C13-14 (y) Laureth-7	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Metilparabeno	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Trometamina			1,8							
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

Tabla 5a: Emulsiones O/W (% en peso)

A	Nombre INCI / químico	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6
	ALCOHOL ARAQUIDÍLICO. ALCOHOL BEHENÍLICO, ARAQUIDIL-GLUCÓSIDO	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
	BENZOATO DE FENILETILO	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
	ISOPROPILFTALAMIDA, BUTILFTALIDA	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
	ISOEICOSANO	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	POLIDECENO HIDROGENADO	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Compuesto	0,2	0,1	0,3	0,5	1	5
B	GLICERINA, AGUA	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
	AQUA (AGUA)	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
C	COPOLÍMERO DE ACRILATO DE HIDROXIETILO/ ACRILOILDIMETILTAURATO DE SODIO, ESCUALANO, POLISORBATO 80	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
D	PROPILENGLICOL, DIAZOLIDINILUREA, METILPARABENO, PROPILPARABENO	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75

Tabla 5b

INCI	4-7	4-8	4-9	4-10	4-11	4-12	4-13	4-14	4-15	4-16
DIESTEARATO DE POLIGLICERILO-3-METILGLUCOSA	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
ALCOHOL ESTEARÍLICO	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
ESTEARATO DE GLICERILO	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
COCOATO DE DECILO	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
ETILHEXANOATO DE CETEARILO	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
BENZOATO DE ALQUILO C12-15	8,50	8,50	8,50	8,50	8,50	8,50	8,50	8,50	8,50	8,50
GOMA XANTANA	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
PROPILPARABENO	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Compuesto	0,25	0,5	0,3	0,1	0,2	1	2	5	0,35	0,05
GLICERINA	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
METILPARABENO	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15

INCI	4-7	4-8	4-9	4-10	4-11	4-12	4-13	4-14	4-15	4-16
AQUA (AGUA)	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

Tabla 6: Emulsiones W/O, (% en peso)

	5-1	5-2	5-3	5-4	5-6	5-7	5-8	5-9	5-10
ISOESTEARATO DE POLIGLICERILO-4	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
CETIL-PEG/PPG-10/1-DIMETICONA	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
CERESINA (CERA MICROCRISTALINA)	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
ACEITE DE RICINO HIDROGENADO	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
OLEATO DE DECILO	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
MIRISTATO DE OCTILDODECILO	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Compuesto	0,1	0,25	0,4	0,2	0,3	0,5	0,6	0,7	1
GLICERINA	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
SULFATO DE MAGNESIO	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
AQUA (AGUA)	66,25	66,25	66,25	66,25	66,25	66,25	66,25	66,25	66,25
PROPILENGLICOL, DIAZOLIDINILUREA, METILPARABENO, PROPILPARABENO	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50

Tabla 7: pomada (libre de agua)

	6-1	6-2	6-3	6-4	6-5	6-6	6-7	6-8	6-9	6-10
MICROCERA	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
BUTYROSPERMUM PARKII (MANTECA DE SHEA)	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
BENZOATO DE ALQUILO C12-15	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00
TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	27,25	27,25	27,25	27,25	27,25	27,25	27,25	27,25	27,25	27,25
ADIPATO DE DIBUTILO	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Compuesto	0,1	0,25	0,4	0,3	1	0,5	0,9	0,6	0,75	5

Tabla 8: Gel oleoso (libre de agua)

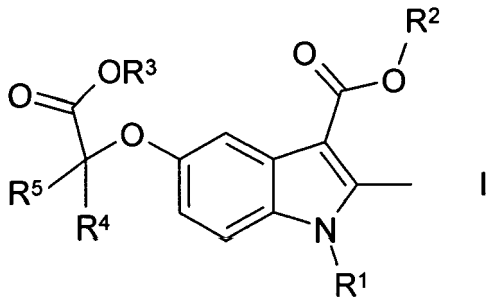
INCI	7-1	7-2	7-3	7-4	7-5	7-6	7-7	7-8	7-9	7-10
OCTOCRILENO	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
BUTIL-METOXIDIBENZOIL-METANO	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
ACETATO DE TOCOFERILO	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
TOCOFEROL	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
PALMITATO DE ASCORBILO	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
ESTEARATO DE GLICERILO	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
CARBONATO DE DIETILHEXILO	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
OLEATO DE DECILO	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
SALICILATO DE TRIDECILO	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Compuesto	0,1	0,25	0,4	0,3	0,5	1	0,7	0,6	0,8	1
ECTOÍNA	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
ÁCIDO CÍTRICO	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
AQUA (AGUA), CI 17200	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30

INCI	7-1	7-2	7-3	7-4	7-5	7-6	7-7	7-8	7-9	7-10
GLICERINA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HIDROXI-PROPILCELULOSA	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
PROPILENGLICOL	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
CICLOHEXA-SILOXANO	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00
ALCOHOL	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

REIVINDICACIONES

1. Composición para uso tópico, que comprende

a) un compuesto de fórmula I



en la que

R^1, R^2 y R^3 son idénticos o diferentes y cada uno es H o alquilo de 1-6 átomos de carbono,

R^4 es H o metilo,

R^5 es fenilo o clorofenilo,

y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo

b) uno o más vehículos tolerados por la piel, y

c) uno o más compuestos activos adicionales que tienen una acción de cuidado de la piel y/o de inhibición de la inflamación.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula de I está contenido en dicha composición en una cantidad del 0,00001 por ciento en peso al 10 por ciento en peso.

3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, que comprende al menos un componente de cuidado de la piel adicional y al menos un portador que es adecuado para aplicaciones tópicas.

4. Composición según la reivindicación 3, que comprende como componente de cuidado de la piel adicional ectoína, preferiblemente en una cantidad del 0,01 al 10 por ciento en peso, más preferiblemente del 0,1 al 5 por ciento en peso y especialmente del 0,1 al 2 por ciento en peso.

5. Uso no terapéutico del compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 como cosmético.

6. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de la piel que están asociadas con queratinización defectuosa relacionada con la diferenciación y proliferación celulares, en particular para el tratamiento de acné vulgar, acné comedónico, acné polimórfico, acné rosácea, acné nodular, acné conglobata, acné relacionado con la edad, acné que se produce como efecto secundario, tal como acné solar, acné relacionado con medicamentos o acné profesional, para el tratamiento de otros defectos de queratinización, en particular ictiosis, estados ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratosis palmoplantar, leucoplaquia, estados leucoplaquiformes, eccema (liquen) de la piel y la mucosa (bucal), para el tratamiento de otras enfermedades de la piel que están asociadas con queratinización defectuosa y tienen una componente inflamatoria y/o inmunoalérgica, y en particular todas las formas de psoriasis relacionadas con la piel, las membranas mucosas y las uñas de los dedos de las manos y los pies, y reumatismo psoriásico y piel atópica, tal como eccema, o atopia respiratoria, o también hipertrofia de las encías.

7. Uso no terapéutico del compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, para el cuidado, la conservación o la mejora del estado general de la piel o el cabello.

8. Uso no terapéutico del compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, para un agente activo de aclaramiento de la piel y/o blanqueamiento de la piel.

9. Uso no terapéutico del compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, para la profilaxis frente a o la reducción de desigualdades de la piel, tales como arrugas, líneas finas, piel rugosa o piel de poros grandes.

10. Uso no terapéutico del compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, para la profilaxis frente a procesos de envejecimiento inducidos con el tiempo de la piel humana o el cabello humano, en particular para la profilaxis frente a piel seca, formación de arrugas y/o defectos pigmentarios.

11. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 para su uso en la profilaxis frente a procesos de envejecimiento inducidos por luz de la piel humana, en particular para la profilaxis frente a piel seca, formación de arrugas y/o defectos pigmentarios, y/o para la reducción o prevención de los efectos perjudiciales de los rayos UV sobre la piel.

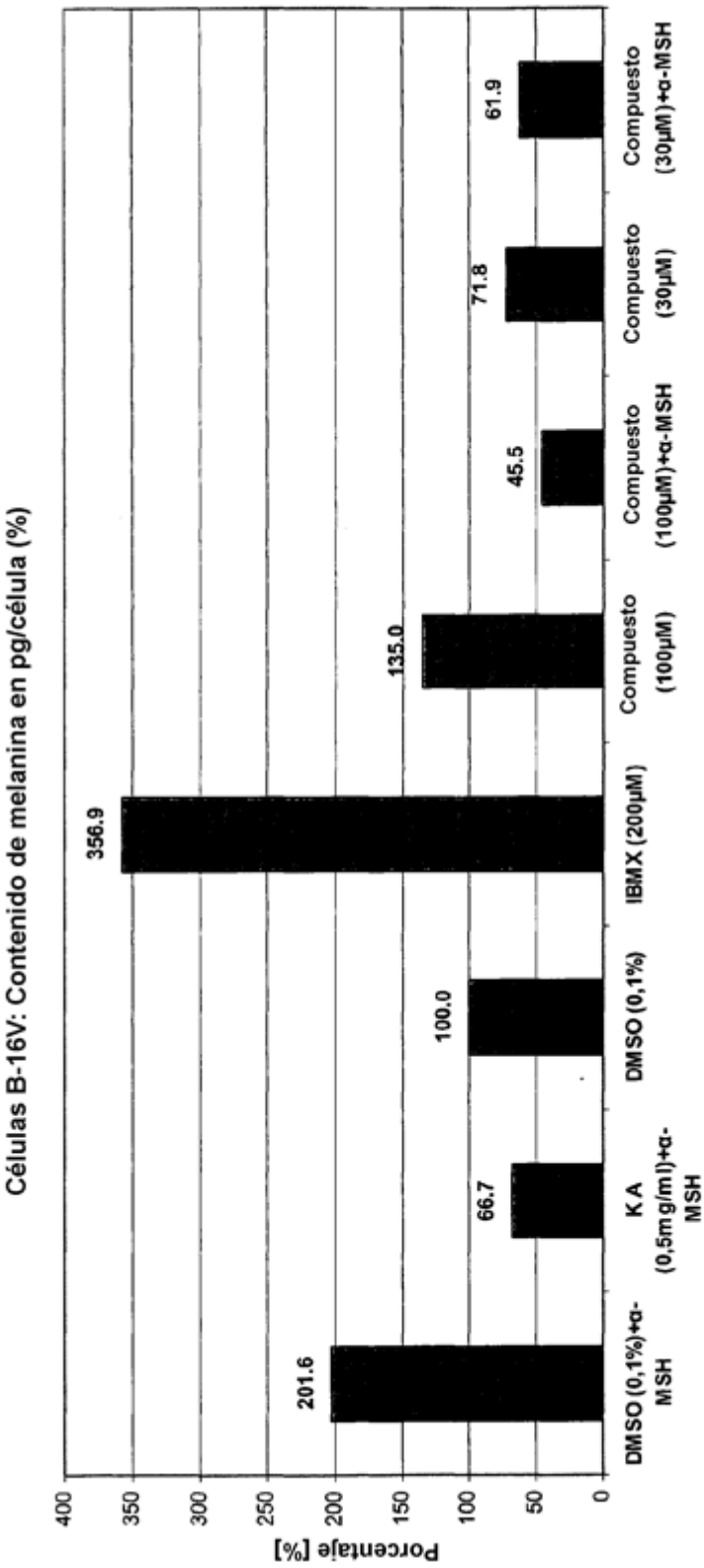


Fig. 1: Células B-16V: % de contenido de melanina en pg/célula. DMSO es el disolvente y se usa como control negativo. IBMX (3-isobutil-1-metilxantina) el control positivo. El ácido kójico (KA) es el componente de referencia conocido para el blanqueamiento de la piel.