

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 423**

51 Int. Cl.:

C07C 67/08	(2006.01) A61K 8/37	(2006.01)
C07C 67/14	(2006.01) A61K 8/67	(2006.01)
C07C 67/28	(2006.01) A61Q 17/04	(2006.01)
C07C 67/31	(2006.01) A61Q 19/10	(2006.01)
C07C 69/67	(2006.01) A61Q 90/00	(2009.01)
C07C 69/95	(2006.01) A61K 8/97	(2007.01)
A61Q 19/02	(2006.01)	
A61Q 19/06	(2006.01)	
A61Q 19/08	(2006.01)	
A61Q 19/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2009 PCT/US2009/059673**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2010 WO10051138**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2009 E 09807729 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2344256**

54 Título: **Tratamientos para la piel que contienen derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico y métodos de preparación y utilización de los mismos**

30 Prioridad:

06.10.2008 US 103043 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.09.2017

73 Titular/es:

**ELIZABETH ARDEN INTERNATIONAL, SARL
(100.0%)
chemin de Joinville 28 P.O. Box 43
1216 Cointrin, Geneva, CH**

72 Inventor/es:

**DIEDRICH, FALKO;
LEWIS, JOSEPH, A., II.;
DINARDO, JOSEPH, C.;
NEUDECKER, BIRGIT;
WIELAND, EBERHARD;
THOMPSON, ANDREW S.;
KERSCHEN, JAMES ALAN y
WADE, PETER C.**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBETA, Pablo

ES 2 634 423 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamientos para la piel que contienen derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico y métodos de preparación y utilización de los mismos

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional US nº 61/103,043 presentada el 6 de octubre de 2008.

CAMPO DE LA INVENCION

- La presente invención se refiere a composiciones dermatológicas tópicas que contienen una cantidad eficaz de un derivado de idebenona sustituido con ácido carboxílico. En particular, la invención se refiere a
10 composiciones que proporcionan una protección eficaz contra procesos de oxidación perjudiciales de la piel, que conducen a cambios en la misma, y que también proporcionan protección para las propias composiciones (incluyendo, por ejemplo, constituyentes de composiciones cosméticas que contienen dichos derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico) contra procesos de oxidación perjudiciales. Además, los derivados
15 de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención presentan una considerable tolerancia cutánea (es decir, no irritación), favorecen la respiración vesicular y la respiración celular, contribuyen a la estabilización de las membranas mitocondriales y promueven la regeneración y vitalidad de las células de la piel.

ANTECEDENTES

- La piel está expuesta a daños procedentes de diversas fuentes, incluyendo tanto factores ambientales como
20 procesos bioquímicos. Los procesos de oxidación dañan las proteínas, lípidos y otros componentes celulares necesarios para mantener la salud y el aspecto de la piel, conduciendo a daños en la misma, como envejecimiento (por ejemplo manchas de la edad), hiperpigmentación, daños por UV, líneas, arrugas, textura irregular de la piel (por ejemplo celulitis), etc. Los daños por oxidación de la piel y sus causas se citan en detalle en Miyachi, Y: "Skin diseases associated with oxidative injury," Fuchs J, Packer L (eds.), OXIDATIVE STRESS
25 IN DERMATOLOGY, Marcel Dekker, Nueva York, pp. 323-331 (1993).

- Los efectos perjudiciales de la parte UV de la radiación solar sobre la piel son bien conocidos. Mientras que los rayos de una longitud de onda inferior a 290 nm (intervalo UVC) son absorbidos por la capa de ozono de la atmósfera terrestre, los rayos en el intervalo entre 290 nm y 320 nm (rango UVB) causan eritemas, quemaduras
30 solares simples o incluso quemaduras más o menos graves. El rango más estrecho alrededor de 308 nm es el indicado como de valor máximo para la actividad eritematosa de la luz solar. Son conocidos numerosos compuestos protectores frente a la radiación UVB, que son derivados de 3-bencilidencanfor, ácido 4-aminobenzoico, ácido cinámico, ácido salicílico, benzofenona y también 2-fenilbencimidazol. También es importante disponer de sustancias filtro en el rango entre aproximadamente 320 nm y aproximadamente 400
35 nm (rango UVA), dado que sus rayos pueden causar reacciones en pieles sensibles a la luz. Se ha demostrado que la radiación UVA conduce a daños de las fibras elásticas y colágenas del tejido conjuntivo, lo que facilita que la piel envejezca prematuramente, y que debe ser considerada como causa de numerosas reacciones fototóxicas y fotoalérgicas. La radiación UVA puede amplificar la influencia perjudicial de la radiación UVB. También se ha demostrado que la radiación UVA y UVB dispara el consumo de antioxidantes lipófilos, por ejemplo alfa-tocoferol, en la piel (Thiele et al., J. Invest. Dermatol. 100, p. 756 ff. (1998)).

- 40 Además, la radiación UV es radiación ionizante. Por tanto, existe el riesgo de que, con la exposición a UV, se produzcan especies iónicas, que a su vez pueden intervenir de forma oxidante en los procesos bioquímicos.

- Así, para la protección contra los rayos en el rango UVA se utilizan determinados derivados de dibenzoilmetano, cuya fotoestabilidad (Int. J. Cosm. Science 10, 53 (1988)) no alcanza un nivel adecuado. Sin embargo, la radiación UV también puede conducir a reacciones fotoquímicas, interviniendo los productos de las reacciones
45 fotoquímicas en el mecanismo de la piel.

- Estos productos de las reacciones fotoquímicas son predominantemente compuestos radicales libres, por ejemplo radicales hidroxilo. Además, fotoproductos de radicales libres indefinidos, que son producidos en la propia piel, pueden provocar reacciones secundarias incontroladas debido a su alta reactividad. Sin embargo, con la radiación UV se puede producir oxígeno singlete, un estado excitado sin radicales libres, epóxidos de vida corta y muchos otros. El oxígeno singlete, por ejemplo, con respecto al oxígeno triplete normalmente existente (estado básico de radicales libres), se caracteriza por una mayor reactividad. No obstante, también existen estados de triplete reactivos (radical libre) excitados de la molécula de oxígeno. Además existen productos de peroxidación de lípidos, tales como hidroperóxidos y aldehídos, pudiendo provocar los primeros a su vez reacciones en cadena por radicales libres y a los cuales hay que atribuir en conjunto propiedades
50 citotóxicas (Michiels y Ramacle, Toxicology, 66, 225 ff. (1990)). La peroxidación de lípidos es un proceso de oxidación que degrada los lípidos, donde los radicales libres roban electrones de los lípidos en las membranas celulares, provocando estrés oxidante y daños celulares.

La piel sensible a la luz incluye el trastorno fotodermatosis (erupciones fotosensibles). Otras denominaciones para la fotodermatosis polimorfa son PDL, PLE, acné de Mallorca y otras múltiples designaciones, tales como

las indicadas en la literatura (por ejemplo, A. Voelckel et al., Zentralblatt Hautund Geschlechtskrankheiten (1989), 156, p. 2).

También se producen síntomas de piel eritematosa como síntomas concomitantes en determinadas enfermedades o irregularidades de la piel. Por ejemplo, la erupción típica en el cuadro clínico del acné se enrojece regularmente en mayor o menor medida.

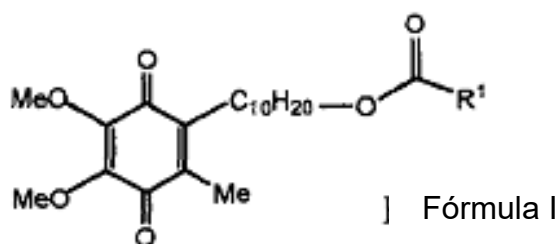
Para evitar estas reacciones, en las formulaciones cosméticas o dermatológicas se pueden incorporar antioxidantes adicionales y/o absorbedores/secuestrantes de radicales libres. Los antioxidantes son sustancias que secuestran los radicales libres y evitan procesos de oxidación o la autooxidación de las grasas que contienen compuestos insaturados. Antioxidantes utilizados en el campo de la cosmética y la farmacia son, por ejemplo, alfa-tocoferol, en particular en forma de acetato de alfa-tocoferol, sesamol, derivados de ácido cítrico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, e idebenona. Los antioxidantes se utilizan principalmente como sustancias protectoras contra la descomposición de las composiciones que los contienen. No obstante, se sabe que en la piel humana y animal también se pueden producir procesos de oxidación no deseables. Estos procesos tienen un papel importante en el envejecimiento de la piel. Por tanto, en las formulaciones cosméticas se pueden incorporar adicionalmente antioxidantes y/o absorbedores de radicales libres para tratar o prevenir los daños causados por procesos bioquímicos oxidantes y degenerativos. Se ha propuesto utilizar vitamina E (Patentes US nº 4.144.325 y 4.248.861), una sustancia que tiene acción antioxidante conocida, en formulaciones de filtros solares, pero incluso en este caso el efecto logrado sigue estando muy por debajo de lo esperado. El tocoferol (un antioxidante de vitamina E), por ejemplo, se degrada formando productos prooxidantes.

La idebenona (6-(10-hidroxicetil)-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzoquinona) ha sido utilizada previamente para tratar cambios en la piel. Por ejemplo, la Patente US nº 6.756.045 describe el uso de idebenona como composición tópica para tratar cambios en la piel. Además, se menciona un derivado de idebenona esterificado con ácido hialurónico para su uso potencial en preparaciones cosméticas y dermatológicas, pero no se da ningún dato experimental para este compuesto.

Pignatello et al., Journal of Colloid and Interface Science 299 (2006) 625-635, describen derivados de idebenona esterificados con lipoaminoácidos o ácido butírico o caproico. Estos compuestos se utilizaron para evaluar su interacción con un modelo de biomembrana. La descripción no presenta ni sugiere ésteres de idebenona con azúcares ácidos que portan al menos dos ésteres de ácido carboxílico y sus propiedades beneficiosas inesperadas, que son el objeto de la presente invención tal como se describe y reivindica aquí.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula I:



donde R¹ es un azúcar ácido C₂₋₂₂ lineal o ramificado, y donde dos o más grupos hidroxilo del azúcar ácido están sustituidos, en cada caso independientemente, con un ácido carboxílico C₁₋₂₂.

La presente invención también se refiere a un método para preparar un compuesto de Fórmula general I mediante el acoplamiento de un azúcar ácido funcionalizado con un ácido di-, tri- o policarboxílico correspondiente con idebenona. Por ejemplo, un método para preparar dipalmitoilglicerato de idebenona incluye las etapas de: someter acrilato de bencilo a una reacción de dihidroxilación para formar 2,3-dihidroxiopropanoato de bencilo; someter a reacción el 2,3-dihidroxiopropanoato de bencilo con cloruro de palmitoil para formar dipalmitato de 3-(benciloxi)-3-oxopropano-1,2-diilo; someter a reacción el dipalmitato de 3-(benciloxi)-3-oxopropano-1,2-diilo con acetato de etilo para formar ácido 2,3-bis(palmitoiloxi)propanoico; y someter a reacción el ácido 2,3-bis(palmitoiloxi)propanoico con idebenona para obtener dipalmitoilglicerato de idebenona.

La presente invención se refiere además a una composición que comprende un compuesto de Fórmula general I y al menos un aditivo.

Además se describe un método para tratar un cambio en la piel, que consiste en administrar vía tópica una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula general I a un individuo que lo requiera.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

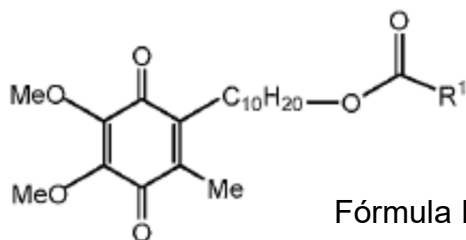
Los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención son antioxidantes y proporcionan un beneficio significativo en el tratamiento y la prevención de daños y cambios en la piel no deseados causados por procesos oxidantes y degenerativos. Los inventores han descubierto sorprendentemente que las composiciones preparadas con derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención proporcionan una mejora muy importante con respecto a composiciones comparables preparadas con idebenona no derivada o con idebenona no derivada sustituida con un ácido monocarboxílico. En particular, ni la idebenona no derivada ni la idebenona no derivada sustituida con un ácido monocarboxílico incluyen un azúcar ácido unido a idebenona, como en los compuestos de la presente invención. Más bien, los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención son sorprendente y significativamente más eficaces en el tratamiento de cambios en la piel y muestran una tolerancia cutánea significativamente mayor. Por consiguiente, estos compuestos proporcionan un avance y una mejora muy importantes en las composiciones para el tratamiento de la piel.

Por ejemplo, el suministro del principio activo (idebenona) se incrementa porque los presentes derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico aumentan la permeabilidad de la piel debido a la presencia de ácidos carboxílicos (en particular ácidos di-, tri- o poligrasos) y hacen el compuesto más soluble a través de las bicapas lipídicas del estrato córneo de la piel, que están compuestas por ceramidas, colesterol y ácidos grasos esenciales. El suministro del principio activo también mejora, ya que los presentes derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico aumentan la permeabilidad celular, lo que ocurre debido a que las membranas celulares están compuestas por lípidos solubles en grasas. Adicionalmente, las composiciones preparadas con los presentes derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico pueden proporcionar una terapia de liberación lenta, ya que el compuesto se hidroliza en la piel a lo largo del tiempo.

Todos los avances arriba mencionados asociados con los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención (es decir, reducción de la irritación de la piel, reducción de la inflamación, aumento de la permeabilidad de la piel, aumento de la permeabilidad celular y terapia de liberación lenta) conducen a una mejor conformidad de la piel y permite utilizar las composiciones de tratamiento para la piel de la presente invención con más tipos de piel, más estados de piel y en más áreas del cuerpo de lo que era efectivamente posible utilizando composiciones comparables preparadas con idebenona no derivada o idebenona no derivada sustituida con un ácido monocarboxílico. Además, se ha comprobado que los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención son más hipoalergénicos y logran una mayor eficacia en el tratamiento de daños en la piel (por ejemplo pigmentación parda) en comparación con idebenona no derivada o idebenona no derivada sustituida con un ácido monocarboxílico.

Los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención se pueden preparar y utilizar en composiciones tópicas para el tratamiento de cambios en la piel. Las composiciones de la invención pueden incluir otros componentes o aditivos, tales como glicosaminoglicanos y sus sales, en particular ácidos hialurónicos con un peso molecular de 1 a 1.000.000 y sus sales, o inhibidores de hialuronidasa, tales como el inhibidor de inter-alfa-tripsina. Las composiciones de la invención se pueden utilizar para tratar o prevenir una amplia variedad de cambios en la piel (por ejemplo eritematosos), síntomas inflamatorios, alérgicos o autoinmune-reactivos (por ejemplo dermatosis), cambios en piel sensible a la luz (por ejemplo fotodermatitis), hiperpigmentación (por ejemplo manchas por la edad) y efectos perjudiciales de la parte UV de la radiación solar sobre la piel.

La presente invención comprende compuestos de fórmula I:



donde R¹ es un azúcar ácido C₂₋₂₂ lineal o ramificado, y donde dos o más grupos hidroxilo del azúcar ácido están sustituidos, en cada caso independientemente, con un ácido carboxílico C₁₋₂₂. Preferiblemente, 2, 3, 4 o 5 grupos hidroxilo del azúcar ácido están sustituidos, en cada caso independientemente, con un ácido carboxílico C₁₋₂₂. Los compuestos preferentes de la presente invención también pueden incluir menos grupos hidroxilo sustituidos con ácidos carboxílicos de cadena más larga o más grupos hidroxilo sustituidos con ácidos carboxílicos de cadena más corta.

Ácidos carboxílicos adecuados para su uso en la presente invención incluyen ácidos monocarboxílicos o policarboxílicos. Los ácidos carboxílicos pueden ser ácidos carboxílicos saturados de cadena lineal (por ejemplo los ácidos fórmico, acético, propiónico, butírico, valérico, caproico, enántico, caprílico, pelargónico,

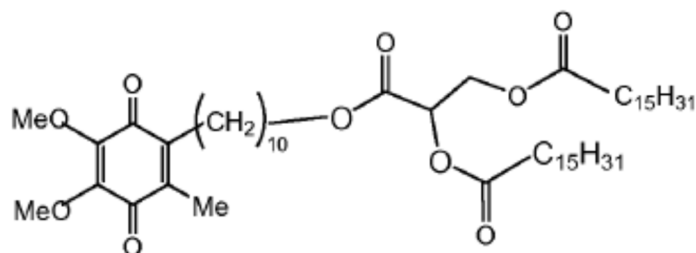
cáprico, láurico, palmítico y esteárico) o ácidos monocarboxílicos insaturados de cadena corta (por ejemplo ácido acrílico).

Preferiblemente, los ácidos carboxílicos de la presente invención son ácidos grasos (por ejemplo ácidos grasos conjugados, ácidos monocarboxílicos saturados e insaturados de cadena media a larga, tales como ácido docosaheptaenoico, y ácido eicosaheptaenoico). Los ácidos carboxílicos a utilizar en la presente invención también incluyen aminoácidos, cetoácidos (por ejemplo ácido pirúvico, ácido acetoacético), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo ácido benzoico, ácido salicílico), ácidos dicarboxílicos (por ejemplo los ácidos aldárico, oxálico, malónico, málico, succínico, glutárico, adípico, maleico, fumárico, ftálico, etc.), ácidos tricarboxílicos (por ejemplo los ácidos cítrico, isocítrico, aconítico, 1,2,3-propanotrioico (por ejemplo ácido tricarbálico, ácido carbalítico)), ácidos alfa-hidroxycarboxílicos (por ejemplo los ácidos glicólico, láctico, hidroxiaacrílico, oxibutírico, glicérico, málico, tartárico y cítrico) y ácido hialurónico.

Un "azúcar ácido" se define como un grupo alquilo C_{2-22} (preferiblemente C_{2-10} , de forma especialmente preferible C_{2-5}) sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido con dos o más grupos carboxilo, donde los grupos funcionales hidroxilo de dos o más grupos carboxilo están sustituidos, en cada caso independientemente, con un ácido carboxílico C_{1-22} (preferiblemente C_{14-20} , de forma especialmente preferible C_{15-18}). El término "ramificado" se refiere a uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo unidos a una cadena alquilo lineal. Preferiblemente, 2, 3, 4 o 5 grupos hidroxilo en el azúcar ácido están sustituidos, en cada caso independientemente, con un ácido carboxílico C_{1-22} .

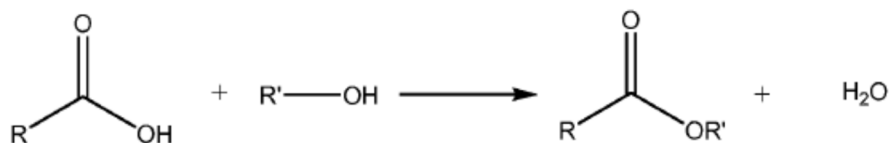
Los inventores han descubierto que los compuestos de la presente invención son sorprendentemente eficaces para el tratamiento de cambios en la piel, ya que proporcionan los beneficios añadidos de reducción de la irritación de la piel, reducción de la inflamación, aumento de la permeabilidad de la piel, aumento de la permeabilidad celular y terapia de liberación lenta.

En una realización preferente, el compuesto de Fórmula I es dipalmitato de 3-oxo-3-(9-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)moniloxi)propano-1,2-diilo (dipalmitoilglicerato de idebenona), donde R^1 es un azúcar ácido C_2 en el que dos grupos hidroxilo están sustituidos, en cada caso independientemente, con un ácido carboxílico C_{16} . A continuación se muestra la estructura del dipalmitoilglicerato de idebenona:



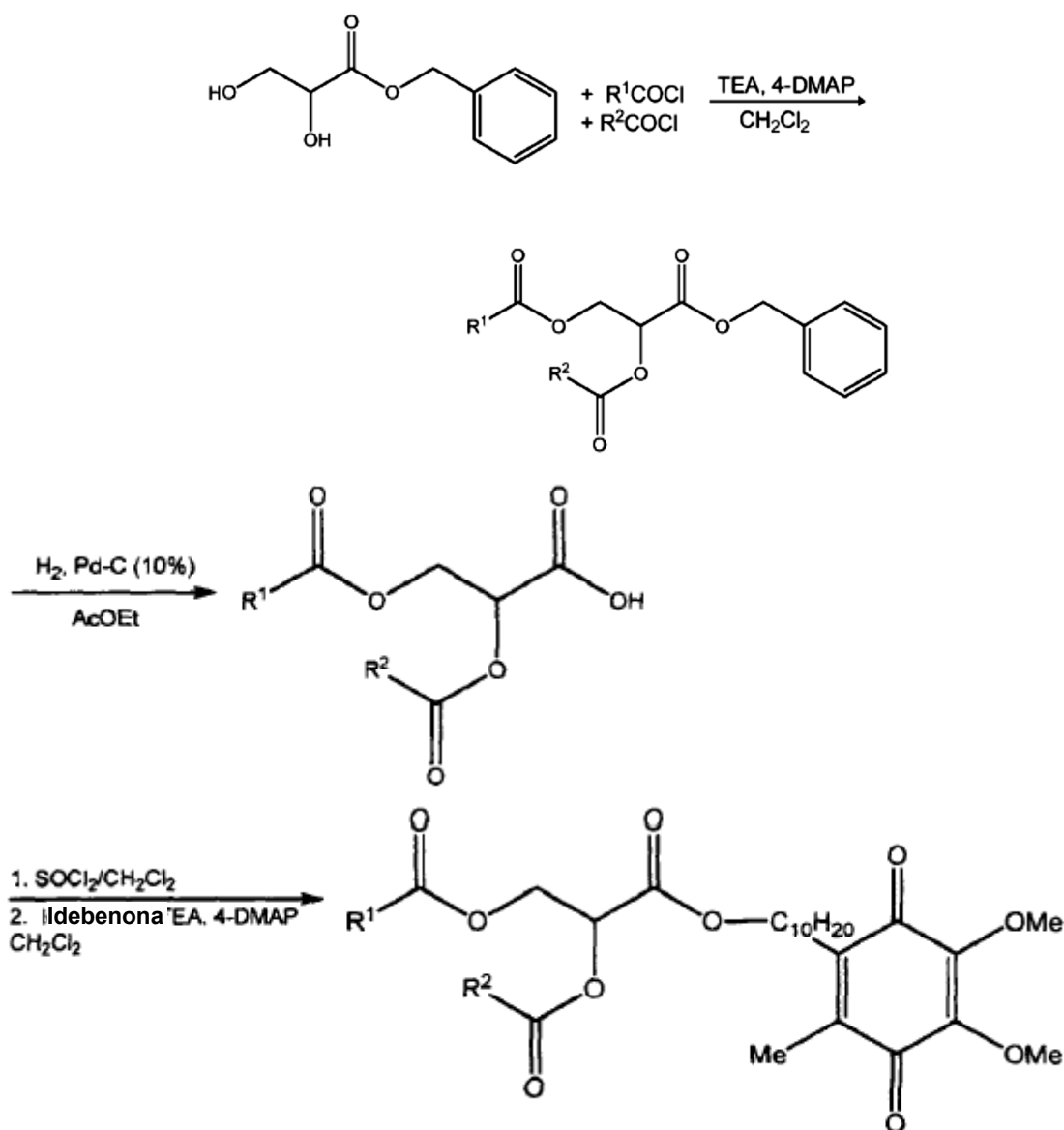
En otra realización, la presente invención incluye composiciones tópicas que comprenden derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico (por ejemplo dipalmitoilglicerato de idebenona u otro compuesto de Fórmula I) y al menos un aditivo. La composición se puede proporcionar en una forma seleccionada de entre cremas, lociones, soluciones, sueros, preparaciones anhidras, emulsiones, microemulsiones, emulsiones múltiples, geles, barras sólidas, pomadas y aerosoles. El al menos un aditivo se puede seleccionar de entre agentes tensioactivos, adyuvantes cosméticos, pigmentos, filtros UVA, filtros UVB, propelentes, agentes espesantes, emulsionantes, disolventes, agua, antioxidantes, perfumes, colorantes, desodorantes, antimicrobianos, agentes grasos de soporte, agentes complejantes y secuestrantes, agentes nacrescentes, extractos vegetales, vitaminas y combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente invención se refiere a un método para preparar los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de Fórmula general I. En general, los compuestos de la presente invención se preparan por una síntesis que incluye una reacción bien conocida en la técnica como esterificación de Fischer, con la cual un ácido carboxílico reacciona con un alcohol para formar un éster, tal como se ilustra genéricamente a continuación:



Por ejemplo, un compuesto de Fórmula general I (donde R^1 es un azúcar ácido C_{2-22} lineal o ramificado y donde dos o más grupos hidroxilo del azúcar ácido están sustituidos, en cada caso independientemente, con un ácido carboxílico C_{1-22}) se puede preparar acoplando un azúcar ácido funcionalizado con un ácido di-, tri- o policarboxílico con idebenona.

En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante el siguiente esquema de reacción:



5

donde R^1 y R^2 son tal como se define más arriba.

Por ejemplo, se puede preparar dipalmitoilesterato de idebenona mediante un método que comprende las etapas de (a) someter acrilato de bencilo a una reacción de dihidroxilación para formar 2,3-dihidroxiopropanoato de bencilo; (b) someter a reacción el 2,3-dihidroxiopropanoato de bencilo con cloruro de palmitoilo para formar dipalmitato de 3-(benciloxi)-3-oxopropano-1,2-diilo; (c) someter a reacción el dipalmitato de 3-(benciloxi)-3-oxopropano-1,2-diilo con acetato de etilo para formar ácido 2,3-bis(palmitoiloxi)propanoico; y (d) someter a reacción el ácido 2,3-bis(palmitoiloxi)propanoico con idebenona para formar dipalmitoilesterato de idebenona.

Además se describe un método para tratar o prevenir un empeoramiento de un cambio en la piel (por ejemplo envejecimiento de la piel (por ejemplo manchas por la edad, arrugas, líneas finas), hiperpigmentación (por ejemplo manchas por la edad), daños por UV, síntomas eritematosos, celulíticos, inflamatorios, fotodaños, fotorreacciones, etc.) que consiste en administrar vía tópica una cantidad eficaz de un derivado de idebenona sustituido con ácido carboxílico de la presente invención (por ejemplo dipalmitoilesterato de idebenona) a un paciente que lo requiera. Las composiciones de la presente invención pueden ser utilizadas para reducir, sino prevenir por completo, daños en la piel causados por una influencia oxidante, y producen un efecto regenerador y vitalizador en piel envejecida, estresada o dañada, favoreciendo la respiración vesicular, la estabilización de membranas mitocondriales, y las propiedades antiapoptóticas. Estos métodos para tratar un cambio en la piel comprenden la administración vía tópica de una composición de la presente invención (que contiene un

- derivado de idebenona sustituido con ácido carboxílico, en particular de Fórmula I, y preferiblemente dipalmitoilglicerato de idebenona) a un individuo que lo requiera, estando presente el derivado de idebenona sustituido con ácido carboxílico en una cantidad terapéuticamente eficaz. Estas composiciones pueden contener un derivado de idebenona sustituido con ácido carboxílico en una cantidad terapéuticamente eficaz del 0,0001% en peso al 30% en peso, preferiblemente del 0,05% en peso al 5% en peso, de forma especialmente preferible del 0,1% en peso al 2,0% en peso, con respecto al peso total de la composición. El cambio en la piel se puede seleccionar de entre envejecimiento de la piel, hiperpigmentación, cambios en la piel causados por daños por UV y cambios en la piel que comprenden síntomas eritematosos.
- Los compuestos de Fórmula I pueden ser utilizados en composiciones cosméticas o dermatológicas tópicas y actúan como antioxidantes y absorbedores/secuestrantes de radicales libres. Estos compuestos proporcionan una mejor prevención de daños a los lípidos, ADN y proteínas y también previenen mejor el envejecimiento de la piel y la formación de arrugas. Ejemplos de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a: dipalmitoilglicerato de idebenona, dimiristoilglicerato de idebenona, dioleilglicerato de idebenona, dilinoleilglicerato de idebenona, dieicosapentaenilglicerato de idebenona, dieuricilglicerato de idebenona y otros derivados de azúcar ácido de idebenona con dos sustituciones de ácido carboxílico, así como trimiristoiltrihidroxiopropanoato de idebenona, trioleiltrihidroxiopropanoato de idebenona, trilinoleiltrihidroxiopropanoato de idebenona, trieicosapentaeniltrihidroxiopropanoato de idebenona y trieruciltrihidroxiopropanoato de idebenona, y otros derivados de azúcar ácido de idebenona con tres sustituciones de ácido carboxílico, etc.
- Las composiciones que comprenden derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención protegen la piel contra fotorreacciones y previenen o tratan reacciones inflamatorias. No se pudo haber previsto que la aplicación tópica de los compuestos de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico, tales como los que contienen ácidos di-, tri- o poligrasos, conduciría a una irritación o inflamación de la piel significativamente menor que en el caso de composiciones similares que contienen idebenona no derivada o idebenona no derivada sustituida con un ácido monocarboxílico (véanse los Ejemplos). Este era un resultado sorprendente. Las composiciones de la presente invención también muestran una mayor estabilidad que otros principios activos para el cuidado de la piel, tales como la vitamina C y la vitamina E. Al mostrar una tolerancia cutánea considerablemente mayor, los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención son sorprendentemente y significativamente más eficaces para el tratamiento de cambios en la piel que composiciones similares que contienen idebenona no derivada o idebenona no derivada sustituida con un ácido monocarboxílico.
- Las composiciones de la presente invención pueden contener al menos un aditivo. Aditivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agentes tensioactivos, adyuvantes cosméticos, pigmentos, filtros UVA, filtros UVB, propelentes, agentes espesantes, emulsionantes, disolventes (por ejemplo disolventes alcohólicos), agua, antioxidantes, perfumes, colorantes, desodorantes, antimicrobianos, agentes grasos de soporte, agentes complejantes y secuestrantes, agentes nacarescentes, extractos vegetales, vitaminas, principios activos y/o derivados y combinaciones de los mismos.
- Cuando se utilizan derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de Fórmula I no se producen productos de degradación prooxidantes. El uso de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico y su uso para la lucha y/o la profilaxis del envejecimiento de la piel causado por estrés oxidante y reacciones inflamatorias entran dentro del alcance de la presente invención. Por tanto, el uso de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico como antioxidantes para la estabilización de composiciones cosméticas o dermatológicas que contienen como aditivos vitamina A y/o sus derivados (por ejemplo ácido todo-E-retinoico, ácido 9-Z-retinoico, ácido 13-Z-retinoico, retinal, éster retinílico), vitamina B y/o sus derivados, vitamina C y/o sus derivados y vitamina E y/o sus derivados (por ejemplo, acetato de alfa-tocoferol) individualmente o en combinación, entran igualmente dentro del alcance de la presente invención. El efecto estabilizador de la presente invención se refiere tanto al olor como al color y en particular al contenido de principio activo de la composición.
- Además, el uso de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico como agente para favorecer la respiración vesicular y la estabilización de membranas mitocondriales con efecto antiapoptótico adicional en células de la piel y su uso para la regeneración y revitalización de piel envejecida, estresada o dañada, están dentro del alcance de la presente invención.
- Las composiciones cosméticas o dermatológicas de la invención se pueden preparar convencionalmente y después utilizar para proporcionar un tratamiento, cuidado y limpieza de la piel, y como un producto de maquillaje en cosméticos decorativos. Para la administración, los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la invención se pueden aplicar vía tópica en la piel en las composiciones cosméticas y dermatológicas de la invención del modo convencional para los cosméticos.
- Las composiciones cosméticas y dermatológicas de la invención pueden existir en diversas formas. Por tanto, pueden consistir, por ejemplo, en una solución, suero, una preparación anhidra, una emulsión o microemulsión de tipo agua en aceite (W/O) o de tipo aceite en agua (O/W), una emulsión múltiple, por ejemplo de tipo agua en aceite en agua (W/O/W), un gel, una barra sólida, una pomada o un aerosol. También resulta ventajoso

administrar los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico 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 encapsulación liposomal.

- 5 También es posible y ventajoso dentro del alcance de la presente invención añadir derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico a sistemas acuosos o composiciones tensioactivas para la limpieza de la piel.

El uso de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico para la protección de la piel contra el estrés oxidante también se considera como una realización ventajosa de la presente invención, en particular el uso de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico en formulaciones de lavado.

- 10 Las composiciones cosméticas y dermatológicas de la invención pueden contener adyuvantes cosméticos, tal como se utilizan convencionalmente en dichas composiciones, por ejemplo conservantes, bactericidas, perfumes, sustancias para prevenir la formación de espuma, materias colorantes, pigmentos con efecto de coloración, agentes espesantes, sustancias tensioactivas, emulsionantes, sustancias de ablandamiento, de humectación y/o de retención de humedad, grasas, aceites, ceras u otros constituyentes convencionales de formulaciones cosméticas o dermatológicas, tales como alcoholes, polioles, polímeros, estabilizadores de espuma, electrolitos, disolventes orgánicos o derivados de silicona.

- 15 En particular, los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico también se pueden combinar de acuerdo con la invención con otros antioxidantes y/o absorbedores de radicales libres. Todos los antioxidantes que son adecuados o convencionales para aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas pueden ser utilizados de acuerdo con la invención como antioxidantes favorables. Los antioxidantes se seleccionan ventajosamente de entre el grupo consistente en resveratrol, aminoácidos (por ejemplo glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, imidazoles (por ejemplo ácido urocánico) y sus derivados, péptidos tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (por ejemplo anserina), carotinoides, carotenos (por ejemplo alfa-caroteno, beta-caroteno, licopeno) y sus derivados, ácido clorogénico y sus derivados, ácido lipoico y sus derivados (por ejemplo ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres glicosílicos, N-acetílicos, metílicos, etílicos, propílicos, amílicos, butílicos y laurílicos, palmitólicos, oleílicos, gamma-linoleílicos, colesterílicos y glicerílicos) y sus sales, tioldipropionato de dilaurilo, tioldipropionato de diestearilo, ácido tioldipropiónico y sus derivados (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) y compuestos de sulfoximina (por ejemplo butionina sulfoximinas, homocisteína sulfoximina, butionina sulfonas, pentationina sulfoximina, hexationina sulfoximina, heptationina sulfoximina) en dosis aceptables muy bajas (por ejemplo de pmol a mmol/kg), también agentes quelantes (metálicos) (por ejemplo ácidos alfa-hidroxi grasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina), alfa-hidroxiácidos (por ejemplo ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico), ácido húmico, ácido cólico, extractos cólicos, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados (por ejemplo ácido gamma-linolénico, ácido linólico, ácido oleico), ácido fólico y sus derivados, ubiquinona y ubiquinol y sus derivados, vitamina C y derivados (por ejemplo palmitato de ascorbilo, fosfato de Mg-ascorbilo, acetato de ascorbilo), tocoferoles y derivados (por ejemplo de vitamina E), vitamina A y derivados (por ejemplo palmitato de vitamina A) y benzoato de coniferilo o resina benzoínica, ácido rutínico y sus derivados, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordihidroguaiácico, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y sus derivados, manosa y sus derivados, sesamol, sesamolina, zinc y sus derivados (por ejemplo ZnO, ZnSO₄), selenio y sus derivados (por ejemplo metionina-selenio), estilbenos y sus derivados (por ejemplo óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno, resveratrol) y los derivados adecuados de la invención (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de dichos principios activos.

- 45 La cantidad de los antioxidantes arriba mencionados (uno o más compuestos) en las composiciones puede ser del 0,0001% en peso al 30% en peso, preferiblemente del 0,05% en peso al 20% en peso, de forma especialmente preferible del 1-10% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Si el o los antioxidantes adicionales están presentes como vitamina E, resveratrol y/o sus derivados, resulta ventajoso seleccionar su concentración particular dentro del intervalo del 0,0001-20% en peso, con respecto al peso total de la composición.

- 50 Si el o los antioxidantes adicionales están presentes como vitamina A o derivados de vitamina A o carotenos o sus derivados, resulta ventajoso seleccionar sus concentraciones particulares dentro del intervalo del 0,0001-10% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Las emulsiones de acuerdo con la presente invención son ventajosas y contienen, por ejemplo, grasas, aceites, ceras y otros adipoides, y agua y un emulsionante, tal como se utilizan convencionalmente para este tipo de formulaciones.

- 55 La fase lípida se puede seleccionar ventajosamente entre el siguiente grupo de sustancias: aceites minerales, ceras minerales; aceites, tales como triglicéridos de ácido cáprico o caprílico, y también aceites naturales, por ejemplo aceite de ricino; grasas, ceras y otros adipoides naturales y sintéticos, preferiblemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes de bajo número de C, por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerina, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos de alcanos de bajo número de C o con ácidos grasos; benzoatos de

alquilo; aceites de silicona, tales como dimetilpolisiloxanos, dietilpolisiloxanos, difenilpolisiloxanos y mezclas de los mismos.

La fase oleosa de las emulsiones, oleogeles o hidrodispersiones o lipodispersiones dentro del alcance de la presente invención se selecciona ventajosamente entre el grupo consistente en ésteres de ácidos alcanoicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C, y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C, del grupo de ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos, y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C. Estos aceites de ésteres se pueden seleccionar ventajosamente entre el grupo consistente 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 oleilo, erucato de oleilo, oleato de erucilo, erucato de erucilo y mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de dichos ésteres, por ejemplo, aceite de jojoba.

Además, la fase oleosa se puede seleccionar ventajosamente entre el grupo de hidrocarburos ramificados y no ramificados y ceras, aceites de silicona, dialquil éteres, el grupo de alcoholes saturados o insaturados, ramificados o no ramificados, y triglicéridos de ácidos grasos, en concreto ésteres de triglicerina de ácidos alcanoicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados, con una longitud de cadena de 8 a 24, en particular, de 12 a 18 átomos de C. Los triglicéridos de ácidos grasos se pueden seleccionar ventajosamente, por ejemplo, entre el grupo de 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 semilla de palma y similares.

Además, dentro del alcance de la presente invención se puede utilizar ventajosamente cualquier mezcla de dichos componentes de aceite y cera. Opcionalmente, también puede resultar ventajoso el uso de ceras, por ejemplo, palmitato de cetilo, como único componente lipídico de la fase oleosa.

La fase oleosa se selecciona ventajosamente entre el grupo consistente en isoestearato de 2-etilhexilo, octildodecanol, isononanoato de isotridecilo, isoeicosano, cocoato de 2-etilhexilo, benzoato de alquilo(C₁₂₋₁₅), triglicérido de ácido caprilcáprico y dicapril éter.

Son particularmente ventajosas mezclas de benzoato de alquilo(C₁₂₋₁₅) e isoestearato de 2-etilhexilo, mezclas de benzoato de alquilo(C₁₂₋₁₅) e isononanoato de isotridecilo y mezclas de benzoato de alquilo(C₁₂₋₁₅), isoestearato de 2-etilhexilo e isononanoato de isotridecilo.

Entre los hidrocarburos, dentro del alcance de la presente invención se pueden ventajosamente aceite de parafina, escualano y escualeno.

La fase oleosa también puede contener ventajosamente aceites de silicona cíclicos o lineales o puede estar constituida completamente por dichos aceites, pero es preferible usar, aparte del aceite de silicona o de los aceites de silicona, una cantidad adicional de otros componentes de la fase oleosa.

La ciclometicona (octametilciclotetrasiloxano) se emplea ventajosamente como aceite de silicona a utilizar de acuerdo con la invención. Sin embargo, dentro del alcance de la presente invención también se deberían usar ventajosamente otros aceites de silicona, por ejemplo hexametilciclotrisiloxano, polidimetilsiloxano o poli(metilfenilsiloxano).

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

Ventajosamente, la fase acuosa de las composiciones de la invención puede contener opcionalmente alcoholes, dioles o polioles de bajo número de C, y sus éteres, preferiblemente etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, etilenglicol, etilenglicol monoetil o monobutil éter, propilenglicol monometil, monoetil o monobutil éter, dietilenglicol monometil o monoetil éter, y productos análogos, y también alcoholes de bajo número de C, por ejemplo, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina y, en particular, uno o más agentes espesantes, que se pueden seleccionar ventajosamente entre el grupo consistente en dióxido de silicio, silicatos de aluminio, polisacáridos o sus derivados, por ejemplo, ácido hialurónico, goma xantana, hidroxipropilmetilcelulosa y, de forma particularmente ventajosa, entre el grupo de poliácridatos, en cada caso individualmente o en combinación.

En particular se utilizan mezclas de los disolventes arriba mencionados. Para los disolventes alcohólicos, el agua puede ser un constituyente adicional.

Los geles de acuerdo con la invención contienen convencionalmente alcoholes de bajo número de C, por ejemplo etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina y agua, o un aceite arriba mencionado en presencia de un agente espesante, que para los geles oleosos-alcohólicos es preferiblemente dióxido de silicio o un silicato de aluminio y para los geles acuosos-alcohólicos o los geles alcohólicos es preferiblemente un poliácridato.

Los propelentes licuados de alta volatilidad conocidos convencionales, por ejemplo hidrocarburos (propano, butano, isobutano), que se pueden utilizar individualmente o mezclados entre sí, son adecuados como propelentes para composiciones que se pueden pulverizar desde recipientes de aerosol de acuerdo con la presente invención. También se puede utilizar ventajosamente aire comprimido.

- 5 Las composiciones de acuerdo con la presente invención también pueden contener ventajosamente sustancias que absorben la radiación UV en el intervalo UVB, siendo la cantidad total de sustancias filtro, por ejemplo, del 0,1% en peso al 30% en peso, preferiblemente del 0,5 al 10% en peso, de forma especialmente preferible del 1,0 al 6,0% en peso, con respecto al peso total de las composiciones, para proporcionar composiciones cosméticas que protejan la piel de todo el intervalo de radiación ultravioleta. También pueden servir como
10 agentes de filtro solar para la piel.

- Si las composiciones de acuerdo con la presente invención contienen sustancias filtro de UVB, éstas pueden ser solubles en aceite o en agua. De acuerdo con la invención, filtros de UVB solubles en aceite ventajosos son, por ejemplo: aceites minerales, ceras minerales; aceites, tales como triglicéridos de ácido cáprico o caprílico, y también aceites naturales, por ejemplo aceite de ricino; grasas, ceras y otros adipoides naturales y
15 sintéticos, preferiblemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes de bajo número de C, por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerina, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos de alcanos de bajo número de C o con ácidos grasos; benzoatos de alquilo; aceites de silicona, tales como dimetilpolisiloxanos, dietilpolisiloxanos, difenilpolisiloxanos y mezclas de los mismos; derivados de 3-bencilidencanfor, preferiblemente 3-(4-metilbenciliden)canfor, 3-bencilidencanfor, derivados de ácido 4-aminobenzoico, preferiblemente 4-(dimetilamino)benzoato de 2-etilhexilo o 4-(dimetilamino)benzoato de amilo; ésteres de ácido
20 cinámico, preferiblemente 4-metoxycinamato de 2-etilhexilo, 4-metoxycinamato de isopentilo; ésteres de ácido salicílico, preferiblemente salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de 4-isopropilbencilo, salicilato de homomentilo, derivados de benzofenona, preferiblemente 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona; ésteres de ácido bencilidenomalónico, preferiblemente 4-metoxibencilidenomalonato de di-(2-etilhexilo), 2,4,6-trianilino(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi)-1,3,5-triazina.

- Filtros UVB solubles en agua ventajosos son, por ejemplo: sales de ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, tales como su sal de sodio, potasio o de trietanolamonio, y el propio ácido sulfónico; derivados de ácido sulfónico de benzofenonas, preferiblemente ácidos 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico y sus sales; derivados de
30 ácido sulfónico de 3-bencilidencanfor, por ejemplo ácido 4-(2-oxo-3-bornilidenmetil)bencenosulfónico, ácido 2-metil-5-(2-oxo-3-bornilidenmetil)sulfónico y sus sales, así como 1,4-di-(2-oxo-10-sulfo-3-bornilidenmetil)benceno y sus sales (los compuestos 10-sulfato correspondientes, por ejemplo, la sal de sodio, potasio o trietanolamonio correspondiente), también denominado ácido benceno-1,4-di(2-oxo-1-bornilidenmetil)-10-sulfónico.

- La lista de dichos filtros de UVB que pueden ser utilizados en combinación con las combinaciones de principios
35 activos de la presente invención no es limitativa.

También entra dentro del alcance de la presente invención el uso de una combinación de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico con al menos un filtro UVB como antioxidante, o el uso de una combinación de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico con al menos un filtro UVA como antioxidante en una composición cosmética o dermatológica.

- 40 También puede resultar ventajoso combinar derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico con filtros UVA que hasta ahora han estado presentes convencionalmente en composiciones cosméticas. Preferiblemente, estas sustancias son derivados de dibenzoilmetano, en particular 1-(4'-terc-butilfenil)-3-(4'-metaxofenil)propano-1,3-diona y 1-fenil-3-(4'-isopropilfenil)propano-1,3-diona. Estas combinaciones o las composiciones que contienen estas combinaciones también son objeto de la invención. Se pueden utilizar las
45 cantidades empleadas para la combinación UVB.

También entra dentro del alcance de la presente invención el uso de una combinación de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico con al menos un filtro UVA como antioxidante, o el uso de una combinación de las combinaciones de principios activos de la invención con al menos un filtro UVA como antioxidante, en una composición cosmética o dermatológica.

- 50 También entra dentro del alcance de la presente invención el uso de una combinación de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico con al menos un filtro UVA y al menos un filtro UVB como antioxidante o el uso de una combinación de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico con al menos un filtro UVA y al menos un filtro UVB como antioxidante, en una composición cosmética o dermatológica.

- 55 Las composiciones cosméticas y dermatológicas que tienen una cantidad eficaz de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico también pueden contener pigmentos inorgánicos que se usan convencionalmente en cosméticos para proteger la piel de los rayos UV. Éstos son óxidos de titanio, cinc, circonio, silicio, manganeso, cerio y mezclas de estos, y modificaciones en las que los óxidos son los agentes activos. De forma particularmente preferente, son pigmentos basados en dióxido de titanio.

Estas combinaciones de filtros UVA y pigmentos o composiciones que contienen esta combinación también entran dentro del alcance de la presente invención. Se pueden utilizar las cantidades mencionadas para las combinaciones arriba indicadas.

5 Las composiciones cosméticas que son agentes limpiadores de la piel o agentes de champú preferiblemente contienen al menos una sustancia tensioactiva aniónica, no iónica o anfótera, o también mezclas de estas sustancias, derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico en un medio acuoso y adyuvantes, como los que usan convencionalmente para las mismas. La sustancia tensioactiva o las mezclas de estas sustancias pueden estar presentes en el agente de champú en una concentración entre un 1% en peso y un 50%.

10 Estas composiciones cosméticas o dermatológicas también pueden ser aerosoles que tienen los coadyuvantes usados convencionalmente para las mismas.

15 Los agentes limpiadores cosméticos acuosos de la invención o los concentrados de agentes limpiadores con bajo contenido en agua o anhidros destinados a la limpieza acuosa pueden contener agentes tensioactivos aniónicos, no iónicos y/o anfóteros, por ejemplo jabones tradicionales, por ejemplo sales sódicas de ácidos grasos, alquilsulfatos, alquil-éter-sulfatos, alcano- y alquil-benceno-sulfonatos, sulfoacetatos, sulfobetainas, sarcosinatos, amidosulfobetainas, sulfosuccinatos, semiésteres de ácido sulfosuccínico, alquil-éter-carboxilatos, condensados de proteína-ácidos grasos, alquilmecetinas y amidomecetinas, alcanolamidas de ácidos grasos, derivados de poliglicol éter.

20 Las composiciones cosméticas que son composiciones limpiadoras cosméticas para la piel pueden estar presentes en forma líquida o sólida. Además de los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico, preferiblemente contienen al menos una sustancia tensioactiva aniónica, no iónica o anfótera o mezclas de éstas y, si así se requiere, uno o más electrolitos y adyuvantes como los usados convencionalmente para las mismas. La sustancia tensioactiva puede estar presente en las composiciones limpiadoras en una concentración entre el 0,001 y el 99,999% en peso, con respecto al peso total de las composiciones.

25 Las composiciones cosméticas que son un agente de champú, además de una cantidad eficaz de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico, preferiblemente contienen una sustancia tensioactiva aniónica, no aniónica o anfótera o una mezcla de éstas, opcionalmente un electrolito de la invención y adyuvantes como los usados convencionalmente para dichas composiciones. La sustancia tensioactiva puede estar presente en el agente de champú en una concentración entre el 0,001% en peso y el 99,999% en peso.

30 Las composiciones de acuerdo con la invención contienen, además de los agentes tensioactivos anteriormente mencionados, agua y opcionalmente aditivos convencionales de cosmética, por ejemplo perfumes, espesantes, colorantes, desodorantes, antimicrobianos, agentes grasos de soporte, agentes complejantes y secuestrantes, agentes nacrescentes, extractos vegetales, vitaminas y/o sus derivados, principios activos y similares.

35 La presente invención también incluye un proceso cosmético para proteger la piel y el cabello contra procesos oxidantes o fotooxidantes, caracterizado porque sobre la piel o el cabello se aplica una cantidad adecuada de un agente cosmético que contiene una concentración eficaz de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico.

40 Del mismo modo, la presente invención también incluye un proceso cosmético para proteger las composiciones cosméticas o dermatológicas contra la oxidación o la fotooxidación, en el que estas composiciones, por ejemplo composiciones para tratar y cuidar el cabello son, en particular, lacas para el cabello, agentes de champú y también productos de maquillaje por ejemplo lacas de uñas, barras de labios, base de maquillaje, composiciones de baño y ducha, cremas para el tratamiento o el cuidado de la piel u otras composiciones cosméticas cuyos constituyentes pueden presentar problemas de estabilidad debido a la oxidación o la fotooxidación durante el almacenamiento, caracterizado porque las composiciones cosméticas tienen una cantidad eficaz de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico.

45 La cantidad de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico en estas composiciones puede ser del 0,0001-30% en peso, preferiblemente del 0,05-5% en peso, de forma especialmente preferible del 0,1-2,0% en peso, con respecto al peso total de las composiciones.

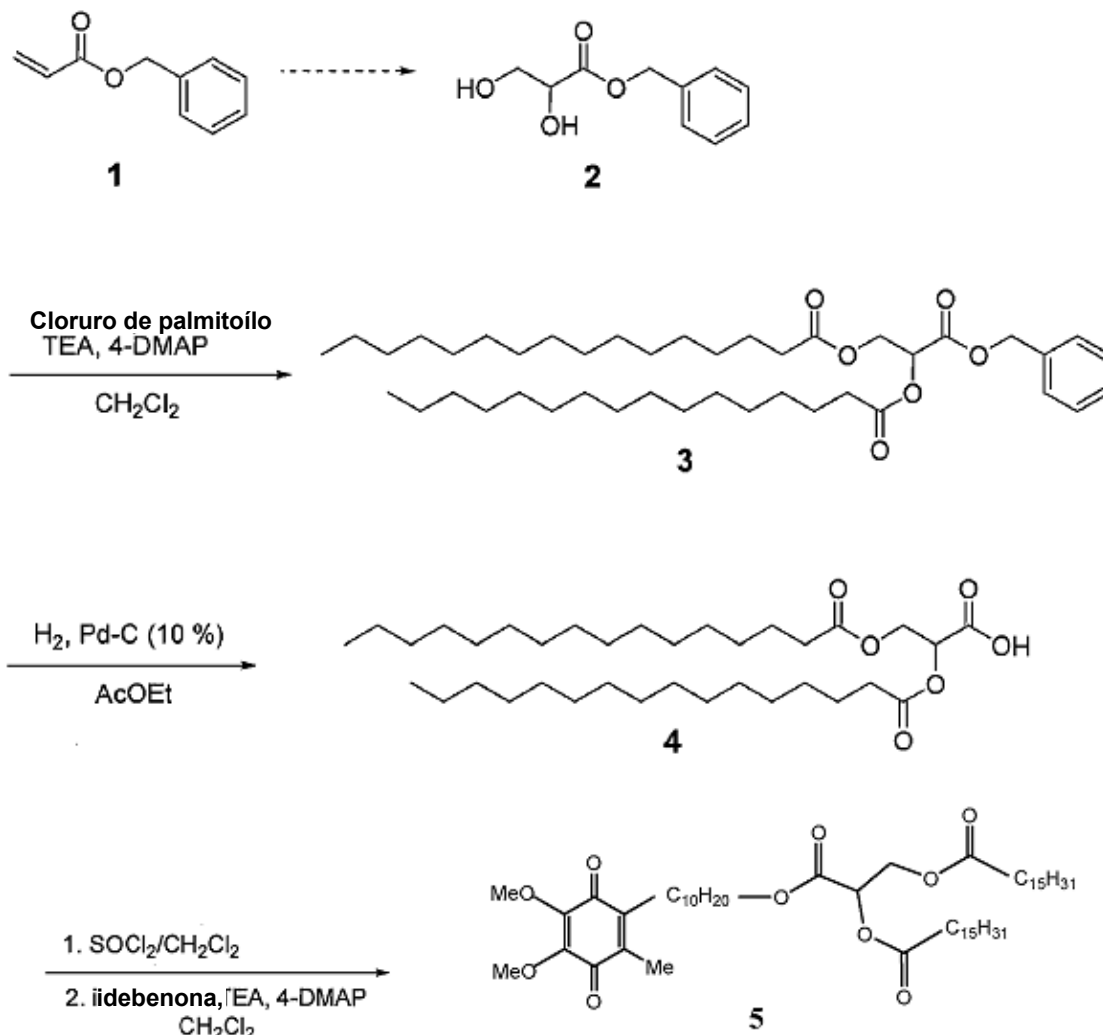
50 También entran dentro del alcance de la presente invención procesos para producir los agentes cosméticos de la invención, caracterizados porque las combinaciones de principios activos de la invención se incorporan en formulaciones cosméticas y dermatológicas de un modo conocido por los expertos en la técnica.

Ejemplos

55 El uso de estos y otros ejemplos en cualquier lugar de la descripción es únicamente ilustrativo y no limita en modo alguno el alcance y el significado de la invención o de cualquier forma ilustrada. Igualmente, la invención no está limitada a ninguna realización preferente particular aquí descrita. De hecho, para los expertos en la técnica pueden ser evidentes modificaciones y variaciones después de haber leído esta descripción, y éstas pueden ser realizadas sin abandonar su esencia y alcance. Por tanto, la invención sólo está limitada por los términos de las reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de equivalentes a los que dan derecho las reivindicaciones.

Ejemplo 1 - Síntesis de dipalmitoilglicerato de idebenona

Este ejemplo proporciona una síntesis de dipalmitato de 3-oxo-3-(9-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)moniloxi)propano-1,2-diolo (Compuesto 5; dipalmitoil-glicerato de idebenona), que es representativo de los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención.



Un material de partida en la síntesis de dipalmitoilglicerato de idebenona es el acrilato de bencilo (compuesto 1), que puede ser sometido a diversas reacciones químicas para formar un aceite crudo de diol (compuesto 2). Este diol se somete después a una reacción de acilación con cloruro de palmitoilo en presencia de diversos reactivos (TEA, 4-DMAP y CH₂Cl₂) para formar un triéster, Compuesto 3. Este producto se somete después a una reacción con acetato de etilo (AcOEt) en presencia de diversos reactivos (H₂ y Pd-C (10%)) para obtener un ácido, Compuesto 4. Después, el Compuesto 4 se combina con un disolvente SOCl₂(CH₂Cl₂) y se somete a reacción con idebenona en presencia de diversos reactivos (TEA, 4-DMAP y CH₂Cl₂) para obtener el producto final, Compuesto 5 (dipalmitoilglicerato de idebenona).

La dihidroxilación de acrilato de bencilo (compuesto 1) para formar el Compuesto 2 se puede llevar a cabo de diversos modos. Un método es someter a reacción acrilato de bencilo (1,0 mmol) con un 0,4 mol% de dihidratato de osmato de potasio, tres equivalentes de ferricianato (III) de potasio y tres equivalentes de carbonato de potasio en una mezcla 1:1 de t-butanol y agua. (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 448-451.) La reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 21 horas. Puede ser necesario añadir más catalizador osmato para que se complete la reacción. Después de tratamiento con agua, se obtiene el diol crudo (Compuesto 2) con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

Otro método para la deshidroxilación del acrilato de bencilo es utilizar hidrato de osmato de potasio no volátil (J. Org. Chem. 1998, 6094). El acrilato de bencilo (1,0 mmol) se sometió a reacción con un 0,5 mol% de hidrato de osmato de potasio, 1,3 equivalentes de N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) en una mezcla de disolventes 1:1:1 agua:acetona:acetonitrilo a temperatura ambiente. La reacción se completó en 12 horas. Después de tratamiento con agua se obtuvo el diol crudo (Compuesto 2) con un rendimiento prácticamente cuantitativo. La

RMN protónica indicaba que el diol crudo era ~95% puro. Este aceite crudo se volvió marrón oscuro después de reposar durante una noche a temperatura ambiente. Probablemente, el aceite crudo contenía una pequeña cantidad de osmato residual, que produjo el cambio de color. Las condiciones de tratamiento se pueden modificar para incluir un lavado con bisulfito y/o una filtración de tapón para retirar las eventuales impurezas de la línea base. Si no se puede eliminar el oscurecimiento, el diol crudo (Compuesto 2) se puede recoger directamente en el triéster (Compuesto 3) y purificar en la etapa de ácido del Compuesto 4.

El aceite crudo se purificó mediante cromatografía en columna para identificar el diol (Compuesto 2). Este compuesto no se ionizaba con electrospray LC/MS. La RMN protónica confirmó que se había preparado el producto deseado, Compuesto 2.

10 **Ejemplo 2 - Composiciones que contienen los compuestos de la presente invención**

Preferiblemente, las composiciones que contienen derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención deberían estar libres de agentes sensibilizadores (por ejemplo parabeno). Es posible preparar composiciones adecuadas de acuerdo con la presente invención con diversos ingredientes, tal como se describe más abajo. El "derivado de idebenona sust-AC" al que se hace referencia en cada composición de este ejemplo se refiere a un derivado de idebenona sustituido con ácido carboxílico de la presente invención tal como dipalmitoilglicerato de idebenona.

Limpiador Facial de la presente invención, contiene: agua, aminoácidos avena-lauril- sodio, sulfonato de olefina C12-16-sodio, óxido de cocamidopropilamina, lactato de sodio, glicéridos PEG-6-caprílicos/cápricos, polisoyato de sacarosa, PEG-6-lauramida, ácido láctico, CI 77891, glicerina, palmitato de glicol, alcohol cetilarílico, Cetearth-33, derivado de idebenona sust-AC, ácido salicílico, triglicérido caprílico/cáprico, glucósido de coco, alcohol de coco, extracto de fruta Cucumis Sativus, dioleato de metilglucosa-PEG-120, hidroxietilcelulosa, hidróxido de aluminio, ácido esteárico, goma xantana, ácido cítrico, EDTA-disodio y fenoxietanol.

Suero Ocular de la presente invención, contiene: agua, lactado de sodio, sarcosinato de isopropillauroilo, miristato de éter bencílico-PPG-3, extracto de algas, CI 77891, glicerina, palmitoilo-tripéptido-3, glicerina, ácido láctico, copolímero de deceno/buteno, cafeína, derivado de idebenona sust-AC, retinol, Chondrus Crispus, feniltrimeticona, ciclopentasiloxano, fosfolípidos, dimeticonol, goma xantana, glucosa, hidróxido de aluminio, sílice hidratada, ácido alginico, CI 77489, sílice, poliácido de sodio, copolímero de PVM/MA, olivato de cetearilo, olivato de sorbitano, fosfato de alquilo(C20-22), alcoholes(C20-22), polisorbato 20, copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio, isohexadecano, polisorbato 80, hidroxietilcelulosa, trietanolamina, EDTA disodio y fenoxietanol.

Crema Facial Hidratante de la presente invención, contiene: agua, lactato de sodio, triglicérido caprílico/cáprico, bis-hidroxietoxipropildimeticona, glicerina, sarcosinato de isopropillauroilo, ácido láctico, glucósido de cetearilo, proteína de glicina de soja, óxido reductasas, derivado de idebenona sust-AC, retinol, hialuronato de sodio, sodio PCA, urea, trehalosa, Chondrus Crispus, glucosa, isohexadecano, Poliquaternium-51, poliácido de sodio, copolímero de PVM/MA, goma xantana, olivato de cetearilo, olivato de sorbitano, estearato de glicerilo, PEG-100 estearato, polisorbato 20, copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio, polisorbato 80, hidroxietilcelulosa, silicato de magnesio y aluminio, Steareth-100, CI 77891, aceite glicérido hidrogenado, EDTA disodio y fenoxietanol.

Tratamiento Exfoliante de la presente invención, contiene: ácido láctico, agua, alcohol SD 40-B, lactato de amonio, ácido salicílico, derivado de idebenona sust-AC, e hidroxietilcelulosa.

Composición alternativa (por ejemplo crema) de la presente invención, contiene: agua, glicerina, ricinoleato de cetilo, isohexadecano, ceresina, estearato de glicerilo, sarcosinato de isopropillauroilo, sericina, dimeticona, PEG-60-aceite de ricino hidrogenado, Steareth-2, PCA sodio, PEG-100 estearato, CI 77891, derivado de idebenona sust-AC, colesterol, ceramida III, ácido linoleico, ácido linolénico, tocoferol, extracto de Panicum Miliaceum, glicosaminoglicanos, BHT, propilenglicol, copolímero de acrilatos de estireno, almidón de maíz hidrolizado, hidróxido de amonio, PEG-30 dipolihidroxiestearato, cetilhidroxietilcelulosa, goma xantana, silicato de magnesio y aluminio, EDTA disodio y fenoxietanol.

Composición alternativa (por ejemplo crema) de la presente invención, contiene: agua, lactato de sodio, glicerina, cocoato de sacarosa, ácido láctico, isohexadecano, sarcosinato de isopropillauroilo, estearato de glicerilo, PEG-100 estearato, estearato de sorbitano, Steareth-2, CI 77891, silicato de magnesio y aluminio, PEG-60-aceite de ricino hidrogenado, butilenglicol, dihidroxibenzoato de metilo, derivado de idebenona sust-AC, retinol, tocoferol, extracto de raíz de Glycyrrhiza Glabra, extracto de hoja de Morus Alba, extracto de hoja de Camellia Oleifera, extracto de Vitis Vinifera, fosfato de magnesio ascorbilo, BHT, bisabolol, ácido alantoinglicirretínico, dimeticona, polisorbato 20, PEG-30 dipolihidroxiestearato, goma xantana, cetilhidroxietilcelulosa, EDTA disodio, propilenglicol, copolímero de acrilatos de estireno, almidón de maíz hidrogenado, hidróxido de amonio y fenoxietanol.

Protector Solar de la presente invención, contiene: óxido de zinc, octinoxato, xibenzona, octisalato, agua, carbonato de dicaprililo, PEG-20 estearato, derivado de idebenona sust-AC, pentilenglicol, estearato de glicerilo, Laureth-23, sílice, bis-hidroxietoxipropildimeticona, alcohol cetearílico, glucósido de coco, extracto de Butyrospermum Parkii, fosfolípidos, ciclopentasiloxano, ciclohexasiloxano, butilenglicol, triglicérido

caprílico/cáprico, tetraisopalmitato de ascorbilo, tocoferol, carbómero, ADN sodio, cetilhidroxietilcelulosa, cetilfosfato de potasio, glicéridos de palma hidrogenados, polímero reticulado de dimetoxidifenilsilano/trietoxicaprililsilano, goma xantana, EDTA disodio, diazolidinilurea y butilcarbamato de yodopropinilo.

- 5 Protector Ambiental de la presente invención, contiene: agua, glicerina, dipropilenglicol, estearato de glicerilo, PEG-100 estearato, alcohol estearílico, Cetareth-20, derivado de idebenona sust-AC, superóxido dismutasa, cetilhidroxietilcelulosa, goma xantana, EDTA disodio y fenoxietanol.

Composición Profética (por ejemplo crema corporal) de la presente invención, contiene al menos: derivado de idebenona sust-AC, resveratrol, xantina (por ejemplo cafeína), AHA (ácido láctico) y estimuladores de síntesis de colágeno (por ejemplo vitamina C y sus derivados).

10 **Ejemplo 3 - Prueba de Maximización de dipalmitoilglicerato de idebenona**

- Se llevó a cabo un estudio para evaluar el potencial de sensibilización por contacto de una Crema Facial tópica que contiene dipalmitoilglicerato de idebenona (vehículo + 1% de dipalmitoilglicerato de idebenona) utilizando la Prueba de Maximización. La prueba consistía en un ensayo de parche de ataque repetida en la que el material de ensayo se aplicó bajo un vendaje oclusivo en la parte exterior del brazo, en el antebrazo palmar o en la espalda repetidamente en el mismo sitio durante cinco períodos de inducción de 48 horas, seguido 10-14 días después por una estimulación simple en un sitio de piel virgen. La muestra de ensayo se codificó como Crema A y se ensayó tal como fue suministrada, es decir pura. Todos los materiales de ensayo se almacenaron bajo condiciones ambiente en un lugar inaccesible bajo la supervisión del investigador.

- 20 Todos los individuos de ensayo eran voluntarios adultos sanos de más de 18 años de edad. Ninguno de los individuos tenía una enfermedad médica o dermatológica y ninguno era sensible a la luz solar o a preparaciones tópicas y/o cosméticos. Los criterios de exclusión fueron: historial de hipersensibilidad al sol y dermatosis fotosensibles; historial de alergia o hipersensibilidad a cosméticos, artículos de tocador u otros productos dermatológicos; historial de enfermedades dermatológicas recurrentes, por ejemplo psoriasis, eccema atópico; embarazo o madres que estaban dando el pecho; cicatrices, lunares u otras manchas en el o los brazos, en el o los antebrazos palmares o en la espalda que podrían haber interferido en el estudio; historial de urticaria recurrente; individuos que estaban recibiendo fármacos o medicaciones sistémicas o tópicos que podrían interferir en respuestas inmunológicas retardadas, por ejemplo corticosteroides; historial de alergias al producto de ensayo o a componentes del producto de ensayo; otras condiciones consideradas por el investigador como razones válidas para el rechazo a la participación en el estudio.

- 30 El parche se aplicó en la parte exterior del brazo, en el antebrazo palmar o en la espalda de cada individuo. La prueba completa constaba de dos fases distintas: una fase de inducción y una fase de estimulación.

- Fase de Inducción:* Aproximadamente 0,05 ml de SLS acuoso (0,25%) se aplicaron en un lugar designado bajo un disco de 15 mm de tela de algodón Webril y el parche se sujetó a la piel con cinta oclusiva durante un período de 24 horas. Después de 24 horas, el parche de SLS se retiró y en el mismo lugar se aplicaron 0,05 ml del material de ensayo antes de cubrir dicho lugar de nuevo con cinta oclusiva (parche de inducción). El parche de inducción se dejó colocado durante 48 horas (o durante 72 horas cuando se disponía a lo largo de un fin de semana), tras lo cual se retiró y el lugar se examinó de nuevo para ver si había irritación. Si no había irritación, en el mismo lugar se aplicaba de nuevo un parche de un 0,25% de SLS acuoso durante 24 horas, seguido de una nueva aplicación de un parche de inducción fresco con el material de ensayo en el mismo lugar. Esta secuencia, es decir, 24 horas de tratamiento previo con SLS seguidas de 48 horas de aplicación del material de ensayo, continuó durante un total de 5 exposiciones de inducción. Si se desarrollaba irritación en cualquier momento durante la fase de inducción tal como se ha perfilado más arriba, el parche de 24 horas de tratamiento previo con SLS se eliminó y únicamente se aplicó de nuevo el material de ensayo en el mismo lugar después de un período de reposo de 24 horas durante el cual no se aplicó ningún parche. El objetivo durante esta fase del estudio era mantener al menos un grado mínimo de irritación para aumentar la penetración a través de la barrera córnea.

- Fase de Estimulación:* Después de un período de reposo de diez días tras la última aplicación del parche de inducción, los individuos fueron estimulados con una aplicación simple del material de ensayo en un nuevo lugar de la piel del otro brazo, antebrazo o lado de la espalda para determinar si se había desarrollado una sensibilización. Antes de la estimulación se llevó a cabo un tratamiento previo con SLS. Aproximadamente 0,05 ml de una solución acuosa al 5,0% se aplicaron en un sitio de la piel nuevo bajo un disco de 15 mm de algodón Webril y se cubrieron con cinta oclusiva. El parche de SLS se mantuvo colocado durante una hora. Después se retiró y en el mismo lugar se aplicó el material de ensayo. El parche de estimulación se cubrió después con cinta oclusiva y se dejó durante 48 horas. Después de este período, el parche se retiró y el lugar se calificó 15-30 minutos después y de nuevo 24 horas más tarde con respecto a eventuales reacciones.

Escala de puntuación:

- 0 = no sensibilizado
1 = ligera sensibilización (es decir, eritema y pequeño edema)
2 = sensibilización moderada (eritema con infiltración, elevado, propagado más allá de los bordes del parche, con o sin vesiculación)
3 = sensibilización fuerte (reacción vesículo-bullosa).

En base a estos resultados, se tabuló el número de individuos con respuestas positivas para el material de ensayo. El sistema de ensayo mostrado en la Tabla I se utilizó para clasificar el potencial alergénico de la sustancia de ensayo.

Tabla I

Tasa de sensibilización	Grado	Clasificación
0 - 2/25	1	Débil
3 - 7/25	2	Ligera
8 - 13/25	3	Moderada
14 - 20/25	4	Fuerte
21 - 25/25	5	Extrema

5

En este estudio participaron en total 27 voluntarios adultos sanos de ambos sexos que satisfacían los criterios de inclusión. Eran 21 mujeres y 6 hombres. Sus edades oscilaban entre 21 y 65 años. Los 27 individuos completaron el estudio. No se observó ninguna reacción adversa o inesperada en ninguno de los participantes durante la fase de inducción.

- 10 **Resultados:** En ninguno de los 27 individuos se registró ningún caso de alergia por contacto 48 o 72 horas después de la aplicación de los parches de estimulación. Un compuesto es considerado como satisfactorio cuando no provoca ninguna reacción o respuesta en un individuo.

- 15 **Conclusión:** La Crema A que contenía dipalmitoilglicerato de idebenona no posee ningún potencial de sensibilización por contacto detectable y, por tanto, no es probable que provoque reacciones de sensibilidad por contacto bajo condiciones de uso normales.

- Además, el dipalmitoilglicerato de idebenona es representativo de todo el género de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico abarcados por la Fórmula general I, siendo de esperar que cualquiera de éstos (en particular los que contienen cadenas de ácidos di-, tri- o poligrasos) presente una eficacia y una tolerancia cutánea análogas debido, por ejemplo, a su alto peso molecular. Por ejemplo, es de esperar que el
- 20 dimiristoilglicerato de idebenona, dioleilglicerato de idebenona, dilinoleilglicerato de idebenona, dieicosapentaenilglicerato de idebenona, dieuricilglicerato de idebenona, trimiristoiltri-hidroxi-propanoato de idebenona, trioleiltri-hidroxi-propanoato de idebenona, trileiciltri-hidroxi-propanoato de idebenona, trieruciltri-hidroxi-propanoato de idebenona sean todos ellos altamente eficaces para tratar cambios en la piel y proporcionen los beneficios añadidos de una reducción
- 25 de la irritación de la piel, reducción de la inflamación, aumento de la permeabilidad de la piel, aumento de la permeabilidad celular y terapia de liberación lenta. Una característica estructural clave común de todos los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de Fórmula I es la presencia de dos o más ácidos carboxílicos (en particular ácidos di-, tri- o poligrasos) que hacen que el compuesto sea más soluble a través de las bicapas lipídicas del estrato córneo de la piel, aumentan el suministro del principio activo aumentando la
- 30 permeabilidad de membranas celulares y proporcionan una terapia de liberación lenta a medida que el compuesto se hidroliza en la piel.

Ejemplo 4 - Evaluación clínica del dipalmitoilglicerato de idebenona

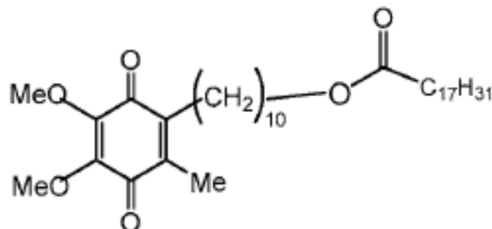
- Se llevó a cabo una evaluación clínica doble ciego de seis semanas, comparando un vehículo control con dipalmitoilglicerato de idebenona para el tratamiento de piel con pigmentación roja y parda. Aproximadamente
- 35 36 mujeres con edades de 40-70 años con hiperpigmentación moderada y enrojecimiento de la piel fueron seleccionadas para participar en el estudio. Los individuos fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos. El Grupo I recibió un producto sin principio activo de idebenona (vehículo), el Grupo II recibió el mismo vehículo con un 0,5% de idebenona (hidroxidecylubiquinona) añadida y el Grupo III recibió el mismo vehículo con un 0,5% de dipalmitoilglicerato de idebenona añadido. Los individuos recibieron la instrucción de aplicarse
- 40 el producto dos veces al día (mañanas y tardes) en el área facial durante 6 semanas. En la línea base y después de 6 semanas de uso se realizaron y analizaron imágenes Canfield VISIA-CR RBX. También se tomaron fotografías digitales y UV, normalizando la distancia y la colocación de los individuos, antes y después de la aplicación del producto.

- En base a la calificación de los expertos y la revisión de las imágenes Canfield VISIA-CR RBX, un 27%, un
- 45 58% y un 58% de los individuos respondieron con menos enrojecimiento en el Grupo I, el Grupo II y el Grupo III, respectivamente. Por tanto, el dipalmitoilglicerato de idebenona logró un efecto general mejorado en comparación con idebenona no derivada o con idebenona no derivada sustituida con un ácido monocarboxílico.

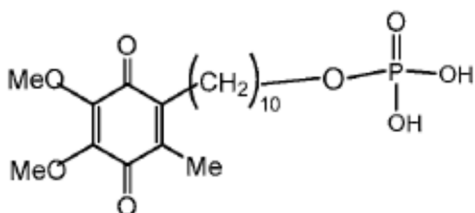
- El dipalmitoilglicerato de idebenona ensayado en los Ejemplos 3 y 4 es representativo de todo el ámbito de derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico abarcados por la Fórmula general I. Si se ensayaran otros compuestos de Fórmula I utilizando la misma forma (es decir, una crema) o una forma diferente (por ejemplo una loción o pomada) a la descrita en los Ejemplos 3 y 4, serían de esperar unos resultados análogos, en particular en cuanto a la eficacia y la tolerancia cutánea (por ejemplo sin provocar sensibilidad por contacto en la piel).
- 50

Ejemplo 5 - Ensayos comparativos de sensibilización clínica

Los ensayos de sensibilización clínica se llevaron a cabo en dos ésteres de idebenona con pesos moleculares relativamente bajos (en comparación con los compuestos de la presente invención) - éster linoleato de idebenona y éster fosfato de idebenona, cuyas estructuras se muestran a continuación:



(éster linoleato de idebenona)



(éster de linoleato de idebenona)

En los ensayos comparativos de sensibilización clínica de este ejemplo se utilizó el mismo protocolo de ensayo descrito en el Ejemplo 3, pero en grupos de individuos diferentes.

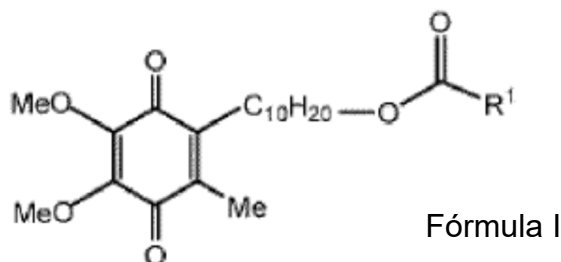
En el ensayo del éster linoleato de idebenona (vehículo + 1% del éster linoleato de idebenona), 25 voluntarios adultos sanos de los dos sexos que satisfacían los criterios de inclusión participaron en el estudio. Todos los individuos completaron este estudio. **Resultados:** Un individuo mostró una reacción positiva, es decir, un nivel registrable de sensibilización de la piel. La sensibilización incluso en un solo sujeto constituye un fallo. Por tanto, las composiciones que contienen el éster linoleato de idebenona no tienen los beneficios añadidos de una reducción de la irritación de la piel y una reducción de la inflamación, como los descubiertos en los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención.

En el ensayo del éster fosfato de idebenona (vehículo + 1% del éster fosfato de idebenona), 29 voluntarios adultos sanos de los dos sexos que satisfacían los criterios de inclusión participaron en el estudio. Eran 23 mujeres y 6 hombres con edades entre 19 y 65 años. Todos los individuos completaron este estudio. **Resultados:** Cuatro individuos mostraron reacciones positivas, es decir, un nivel registrable de sensibilización de la piel. Dado que la sensibilización incluso en un solo sujeto constituye un fallo, las composiciones que contienen el éster fosfato de idebenona no tienen los beneficios añadidos de una reducción de la irritación de la piel y una reducción de la inflamación, como los descubiertos en los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención.

Conclusión: Los anteriores ejemplos demuestran que los derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico de la presente invención son compuestos sorprendentemente eficaces para tratar cambios en la piel con una mayor tolerancia cutánea. En particular, estos ejemplos y datos muestran que estos derivados de idebenona sustituidos con ácido carboxílico tienen propiedades antioxidantes beneficiosas y presentan la propiedad particularmente ventajosa de una mayor tolerancia cutánea.

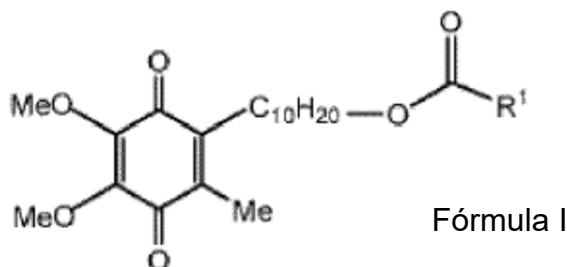
Reivindicaciones

1. Compuesto de Fórmula general I:



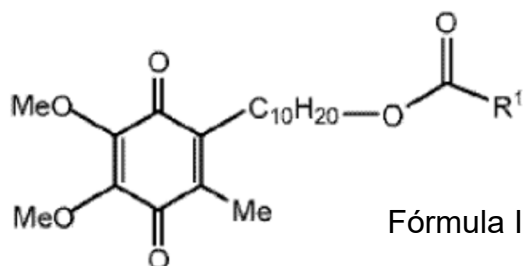
5 donde R¹ es un azúcar ácido C₂₋₂₂ lineal o ramificado y donde dos o más grupos hidroxilo del azúcar ácido están sustituidos, en cada caso independientemente, con un ácido carboxílico C₁₋₂₂.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que uno o más ácidos carboxílicos son un ácido graso.
3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que uno o más ácidos grasos son un ácido graso conjugado.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula general I es dipalmitoilglicerato de idebenona.
5. Método para preparar un compuesto de fórmula general I:



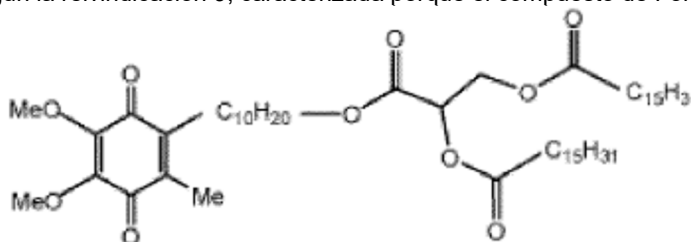
15 donde R¹ es un azúcar ácido C₂₋₂₂ lineal o ramificado y donde dos o más grupos hidroxilo del azúcar ácido están sustituidos, en cada caso independientemente, con un ácido carboxílico C₁₋₂₂; comprendiendo el método la etapa de acoplar un azúcar ácido funcionalizado con ácido di-, tri- o policarboxílico con idebenona.

6. Método según la reivindicación 5, caracterizado porque uno o más ácidos carboxílicos son un ácido graso.
7. Método según la reivindicación 6, caracterizado porque uno o más ácidos grasos son un ácido graso conjugado.
8. Método según la reivindicación 5 para preparar dipalmitoilglicerato de idebenona que comprende los pasos de:
(a) someter acrilato de bencilo a una reacción de dihidroxilación para obtener 2,3-dihidroxiopropanoato de bencilo;
(b) someter a reacción el 2,3-dihidroxiopropanoato de bencilo con cloruro de palmitoil para obtener dipalmitato de 3-(benciloxi)-3-oxopropano-1,2-diilo;
(c) someter a reacción el dipalmitato de 3-(benciloxi)-3-oxopropano-1,2-diilo con acetato de etilo obtener formar ácido 2,3-bis(palmitoiloxi)propanoico; y
(d) someter a reacción el ácido 2,3-bis(palmitoiloxi)propanoico con idebenona para obtener dipalmitoilglicerato de idebenona.
9. Composición que comprende un compuesto de Fórmula general I:



donde R¹ es un azúcar ácido C₂₋₂₂ lineal o ramificado y donde dos o más grupos hidroxilo del azúcar ácido están sustituidos, en cada caso independientemente, con un ácido carboxílico C₁₋₂₂; y al menos un aditivo.

- 5 **10.** Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque el compuesto de Fórmula general I es:



11. Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque la composición se proporciona en una forma seleccionada de entre cremas, lociones, soluciones, sueros, preparaciones anhidras, emulsiones, microemulsiones, emulsiones múltiples, geles, barras sólidas, pomadas y aerosoles.
- 10 **12.** Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque el al menos un aditivo se selecciona entre agentes tensioactivos, adyuvantes cosméticos, pigmentos, filtros UVA, filtros UVB, propelentes, agentes espesantes, emulsionantes, disolventes, agua, antioxidantes, perfumes, colorantes, desodorantes, antimicrobianos, agentes grasos de soporte, agentes complejantes y secuestrantes, agentes nacarescentes, extractos vegetales, vitaminas y combinaciones de los mismos.
- 15 **13.** Uso cosmético de una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en una composición cosmética tópica para tratar un cambio en la piel en un individuo que lo necesite, consistiendo dicho cambio en la piel en un envejecimiento de la piel.
14. Uso según la reivindicación 13, caracterizado porque la cantidad eficaz es del 0,0001% en peso al 30% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 20 **15.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en una composición tópica para tratar, en una cantidad terapéuticamente eficaz, un cambio en la piel en un sujeto que lo necesite, donde dicho cambio en la piel es hiperpigmentación o está causado por daños por UV o comprende síntomas eritematosos o es celulitis.
- 25 **16.** Compuesto según la reivindicación 15, caracterizado porque la cantidad terapéuticamente eficaz es del 0,0001% en peso al 30% en peso, con respecto al peso total de la composición.