

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 113**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61Q 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.09.2008** **PCT/US2008/075210**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2009** **WO09032896**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2008** **E 08829394 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017** **EP 2200573**

54 Título: **Compuestos de ferulato de reveratrol, composiciones que contienen los compuestos, y métodos de uso del mismo**

30 Prioridad:

08.09.2007 US 970943 P
19.02.2008 US 29600

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2017

73 Titular/es:

ELC MANAGEMENT LLC (100.0%)
767 FIFTH AVENUE
NEW YORK, NY 10153, US

72 Inventor/es:

BRATESCU, DANIELA;
MOHAMMADI, FATEMEH;
ZECCHINO, JULES y
DANESHYAR, FRED

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 646 113 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).

Compuestos de ferulato de reveratrol, composiciones que contienen los compuestos, y métodos de uso del mismo**Descripción****CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos así como a composiciones cosméticas que contienen tales nuevos compuestos. Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos de ferulato de resveratrol y composiciones que contienen dichos compuestos en un vehículo cosméticamente aceptable para conseguir efectos de aclaramiento de la piel, antienvjecimiento y antioxidantes. Las composiciones de la presente invención exhiben no sólo excelentes efectos de aclaramiento de la piel y antienvjecimiento, sino también sorprendente e inesperada estabilidad de color y prolongada vida útil.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La piel humana está diversamente coloreada, que muestra las variaciones individuales incluso dentro de grupos raciales. La apariencia de la piel está determinada principalmente por la melanina, un pigmento fabricado por melanocitos que se encuentra entre las células basales de la epidermis.

La melanina es un polímero insoluble en agua de diversos compuestos derivados de la tirosina de aminoácido. Es uno de los dos pigmentos que se encuentran en la piel y el cabello humanos y añade color marrón al color de la piel; el otro pigmento es el caroteno que aporta coloración amarilla. La síntesis de reacciones de melanina es catalizada por la enzima tirosinasa. La tirosinasa se encuentra en un solo tipo especializado de células, el melanocito, y en esta célula la melanina se encuentra en los cuerpos unidos a membrana llamados melanosomas. Los diversos matices y grados de pigmentación que se encuentran en la piel de los seres humanos están directamente relacionados con el número, el tamaño y la distribución de melanosomas dentro de los melanocitos y otras células. Además de su papel en la pigmentación, la melanina, que absorbe la luz ultravioleta, desempeña un papel protector cuando la piel se expone a los dañinos rayos del sol. Es melanina, producida en respuesta al estímulo de la luz UV, que es responsable del bronceado de la piel.

Aunque la distribución heterogénea de melanina en la piel, por ejemplo, en forma de pecas o lunares, es considerada por algunos como una característica definitoria de una piel bella, tales "marcas de belleza", por otro lado, a menudo se encuentran para ser menos deseables por otros que buscan aligerar estas áreas oscuras de la piel. Incluso en los casos en que la piel es homogéneamente oscura, a menudo se desea aclarar la piel en general.

Se conocen diversas clases de agentes de blanqueamiento con diferentes mecanismos de aclaramiento de la piel y efectos. Por ejemplo, los inhibidores de la tirosinasa, tales como el ácido kójico, interfieren con la síntesis de melanina en los melanocitos de la piel, reduciendo por lo tanto la cantidad total de melanina en la piel. Ciertos agentes blanqueantes, como el peróxido de hidrógeno, la hidroquinona, el 4-isopropilcatecol y el éter de hidroquinona monobencilico, aligeran la piel al descomponer o reducir la melanina ya formada en la piel. Algunos exfoliantes, como el ácido ascórbico, el ácido salicílico y el ácido láctico, también se han utilizado como agentes blanqueadores, y logran los efectos de aligeramiento de la piel haciendo que la capa superior de la piel se desprenda. Además, se ha sabido que el extracto de levadura o levadura viva perteneciente al género *Saccharomyces* exhibe un efecto de descomposición de la melanina o de supresión de la melanina y por lo tanto se ha utilizado en composiciones blanqueadoras.

El resveratrol, también se conoce como 3,5,4'-trihidroxiestilbeno, es un compuesto polihidroxi-sustituido que se encuentra en las uvas rojas, frambuesas, arándanos, y ciertas otras bayas o extractos de plantas. Ha habido informes que resveratrol exhibe varios efectos anti-cáncer, antiviral, antienvjecimiento, de blanqueamiento de la piel, y antioxidantes, y se ha incorporado en una variedad de formulaciones cosméticas, tales como cremas para la piel. Sin embargo, un problema con resveratrol es que generalmente es inestable en formulaciones cosméticas. Por consiguiente, si se usa en fórmulas cosméticas, sólo puede utilizarse en cantidades muy pequeñas. Si está presente en una cantidad demasiado grande, el resveratrol se hidroliza y hace que la formulación cosmética en la que se incorpora se decolore.

El ácido ferúlico ha sido reconocido por su blanqueamiento de la piel y efectos antioxidantes en la piel. Sin embargo, el ácido ferúlico se somete fácilmente a una descomposición indeseable a una temperatura relativamente baja y carece de estabilidad a largo plazo. Por lo tanto, la formulación de ácido ferúlico en composiciones cosméticas ha demostrado ser generalmente difícil, debido a cuestiones relacionadas con la estabilidad del producto y la vida útil.

Un objeto consiste en proporcionar nuevos compuestos químicos con efectos no sólo mejorados de aligeramiento de la piel, anti-envjecimiento, y antioxidantes, pero también la estabilidad del color aumentada significativamente y la vida de almacenamiento prolongada, que se puede formular fácilmente en diversas composiciones cosméticas para la administración tópica.

Un objeto adicional de la invención proporciona composiciones cosméticas estéticamente agradables y estables que son comercialmente aceptables.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención está estrictamente limitada por las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIG. 1 es un gráfico que muestra los niveles relativos de especies endógenas de oxígeno reactivo (ROS) en cultivos celulares de queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK) tratados con ferivados de resveratrol a diversas concentraciones, en comparación con cultivos de células NHEK no tratadas (control) o cultivos celulares NHEK tratados con resveratrol.

FIG. 2 es un gráfico que muestra la viabilidad celular relativa de cultivos de células NHEK tratados con ferivados de resveratrol (RF) a diversas concentraciones, en comparación con cultivos de células NHEK no tratadas (control) o cultivos celulares NHEK tratados con resveratrol.

FIG. 3 es un gráfico que muestra la viabilidad celular relativa de los cultivos de células NHEK tratadas con ferivados de resveratrol a diversas concentraciones antes y después de la exposición a metilglioxal (MG) solo o metilglioxal en combinación con luz UV (UV + MG).

FIG. 4 es un gráfico que muestra la viabilidad celular relativa de los cultivos de células NHEK tratadas con resveratrol en diversas concentraciones antes y después de la exposición a metilglioxal (MG) solo o metilglioxal en combinación con luz UV (UV + MG).

FIG. 5 es un gráfico que muestra la viabilidad celular relativa de cultivos de células NHEK tratadas con ácido ferúlico en varias concentraciones antes y después de la exposición a metilglioxal (MG) solo o metilglioxal en combinación con luz UV (UV + MG).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN, Y FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS DE LA MISMA

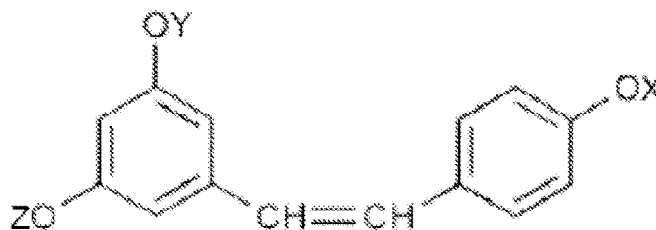
Las composiciones pueden estar en la forma líquida, sólida o semi-sólida. Puede ser de base acuosa, es decir, que comprende agua u otros disolventes polares no acuosos tales como alcoholes mono-, di- o polihídricos, glicoles o los ingredientes denominados humectantes como se indica a continuación, además del agente de la estructuración de fase acuosa. En el caso en el que las composiciones están en forma de una composición de base acuosa, la composición puede comprender de aproximadamente 0,0001-99%, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 90%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 85% de residuo de ferulato en peso de la composición total. Alternativamente, las composiciones pueden tener una forma de emulsión agua en aceite o aceite en agua, es decir, que contiene tanto una fase oleosa como una fase acuosa. En tal caso, la cantidad de agua puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1-99%, preferiblemente de aproximadamente 5-85%, más preferiblemente de aproximadamente 7-75% en peso de la composición total. La cantidad de aceite estará preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1-95%, preferiblemente de aproximadamente 5-85%, más preferiblemente de aproximadamente 7-65% en peso de la composición total. Más específicamente, el ferulato de resveratrol puede solubilizarse o dispersarse en la base acuosa o en la fase oleosa de la emulsión. Además, las composiciones pueden estar en una forma no acuosa o anhidra. Las composiciones anhidras se forman cuando el ferulato de resveratrol se solubiliza o dispersa en un disolvente polar no acuoso tal como etanol, propilenglicol, butilenglicol, o aceites no polares, y similares.

Las composiciones cosméticas están diseñadas específicamente para la aplicación tópica a las superficies de la piel o queratinizadas, tales como los labios, cara, manos, tapas de los ojos, u otras superficies corporales. Las composiciones cosméticas tópicas ejemplares pueden incluir diversos productos cosméticos de color, tales como barras de labios, rubor, sombra de ojos, delineador de ojos, revestimiento de labios y color de uñas; diversos productos para el tratamiento de la piel, tales como cremas, lociones, sueros, geles, nieblas y tónicos; y varios productos de enjuague, tales como limpiadores, aerosoles, máscaras y acondicionadores. Alternativamente, las composiciones de la presente invención pueden ser composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica, que incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas, tales como tejidos, lociones, ungüentos, cremas o pastas, o gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz.

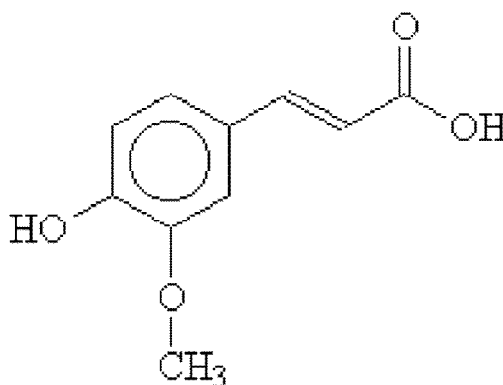
Las composiciones cosméticas de la presente invención pueden también ser diseñadas para: (1) la administración transdérmica en forma de, por ejemplo, un parche o bien del tipo depósito o membrana porosa o de una variedad de matriz sólida; (2) administración oral en forma, por ejemplo, de un comprimido, píldora, cápsula, polvo, gránulo, suspensión o líquido; o (3) inyección parenteral en forma de, por ejemplo, soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles.

I. Ferulatos de resveratrol

Compuestos de ferulato de resveratrol de la invención tienen una fórmula general de:



en la que X, Y y Z son hidrógeno o un grupo feruloílo que tiene una fórmula de:



con la condición de que al menos uno de X, Y, y Z sea el grupo feruloílo.

Por lo tanto, ferulatos de resveratrol de la presente invención pueden incluir: (1) mono-ferulatos, tales como 3-ferulato-5,4'-dihidroxiestilbeno, 5-ferulato-3,4'-dihidroxiestilbeno, y 4'-ferulato-3,5-dihidroxiestilbeno; (2) di-ferulatos, tales como 3,5-diferulato-4'-hidroxiestilbeno, 3,4'-diferulato-5-hidroxiestilbeno, y 4',5-diferulato-3-hidroxiestilbeno; (3) tri-ferulato, es decir, 3,5,4'-triferulato-hidroxiestilbeno, y (4) Una mezcla de mono-, di- y/o tri-ferulatos. Preferiblemente, pero no necesariamente, las composiciones cosméticas de la presente invención comprenden una mezcla de mono-, di- y/o tri-ferulatos.

Los ferulatos de resveratrol han mejorado significativamente la estabilidad del color y la vida de almacenamiento prolongada, en comparación con cualquiera de resveratrol o ácido ferúlico o una simple mezcla de los mismos. Aunque no se desea estar limitado por ninguna teoría específica, se cree que tras la aplicación a la piel humana, los ferulatos de resveratrol como se ha descrito anteriormente pueden ser fácilmente hidrolizados por enzimas de esterasa endógenas en la piel humana para liberar resveratrol activo y ácido ferúlico. Además, puesto que la reacción de hidrólisis enzimática es un proceso de velocidad limitada, el resveratrol y el ácido ferúlico se liberan lentamente a lo largo del tiempo a partir de las composiciones cosméticas de la presente invención para conseguir efectos alargados de aclaramiento de la piel.

Los ferulatos de resveratrol se pueden sintetizar mediante diversos procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los ferulatos de resveratrol pueden formarse mediante una reacción de esterificación en fase líquida entre resveratrol y ácido ferúlico, en la que se utiliza un ácido en fase líquida, tal como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico o ácido p-toluenosulfónico como un catalizador. Para otro ejemplo, los ferulatos de resveratrol pueden formarse a través de una reacción de condensación entre resveratrol y ácido ferúlico en presencia de un agente de acoplamiento y un catalizador básico débilmente nucleofílico. El agente de acoplamiento, tal como dicitohexilcarbodiimida, funciona para activar el ácido ferúlico convirtiéndolo en equivalente de anhídrido. El catalizador básico, tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), funciona para catalizar la reacción entre los grupos de hidroxilo del resveratrol y el grupo ácido carboxílico del anhídrido del ácido ferúlico. Para otro ejemplo más, el resveratrol puede hacerse reaccionar con un derivado relativamente más reactivo de ácido ferúlico, tal como cloruro de ferulilo o la forma anhídrida de ácido ferúlico, para formar los ferulatos de resveratrol a través de la conocida reacción de Schotten-Baumann en una solución acuosa alcalina. Tal solución acuosa alcalina contiene típicamente una base, que funciona tanto como un catalizador como una trampa para el subproducto de ácido inorgánico formado por la reacción (por ejemplo, HCl cuando se usa cloruro de feruloílo). Específicamente, la piridina se puede usar para solubilizar o dispersar el resveratrol, ya que puede servir simultáneamente como disolvente de reacción, el catalizador y la trampa para el ácido liberado por la reacción. Cuando se usa piridina, la reacción puede proceder fácilmente a temperatura ambiente bajo agitación suficiente. Para un ejemplo adicional, el resveratrol se puede solubilizar primero o dispersar en un medio líquido que contiene un disolvente clorado, tal como cloroformo o cloruro

de metileno, seguido por la adición de una amina terciaria alifática de bajo punto de ebullición (por ejemplo, trietilamina o TEA) en presencia de una base orgánica tal como DMAP. El cloruro de feruloílo puede entonces introducirse lentamente en la mezcla a una temperatura relativamente baja (por ejemplo, inferior a 40°C) y bajo agitación para formar ferulatos de resveratrol.

Preferiblemente, pero no necesariamente, ferulatos de resveratrol están formados por una reacción de esterificación en fase líquida entre resveratrol y ácido ferúlico usando ácido p-toluenosulfónico como catalizador.

Los ferulatos de resveratrol pueden estar presentes que van desde aproximadamente 0,001 a 95%, preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 90%, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 20% en peso de la composición total.

Las actividades biológicas de los ferulatos de resveratrol se pueden mejorar o aumentarse a través de un proceso de bioconversión, tal como, por ejemplo, mediante la incubación de los ferulatos de resveratrol en presencia de levadura u otros microorganismos adecuados, en condiciones aeróbicas adecuadas, para un período de tiempo suficiente. El proceso de bioconversión puede tomar uno de dos enfoques. El primer enfoque es un proceso en el que el microorganismo se incuba no sólo con los ferulatos de resveratrol de la presente invención, sino también con nutrientes de cultivo tradicionales, que proporcionan condiciones adecuadas no sólo para que el microorganismo conduzca la bioconversión deseada, sino también para que se multiplique. El segundo enfoque, y preferido, consiste en incubar el microorganismo en un medio acuoso, en presencia sólo de ferulatos de resveratrol y en la ausencia sustancial de cualquier nutriente adicional distinto de los ferulatos de resveratrol. Durante este procedimiento de procesamiento, el microorganismo no se multiplica sino que sólo se involucra en el procesamiento catabólico de los ferulatos de resveratrol. La bioconversión se controla periódicamente para detectar signos de estabilización de la actividad biológica, por ejemplo, una nivelación del pH, y después se eleva la temperatura del sistema entre aproximadamente 30-50°C, preferiblemente aproximadamente 40-45°C, durante al menos aproximadamente 24 horas. En una realización, la temperatura se eleva entonces brevemente a 90-95°C durante un periodo de aproximadamente 5-10 minutos, lo cual rompe el microorganismo, liberando el contenido de la célula. Alternativamente, las células se pueden interrumpir por sonicación. El sistema completo se enfría a temperatura ambiente y se filtra con un tamaño de poro progresivamente decreciente para eliminar los residuos de levadura, dejando un extracto de fermentación de ferulatos de resveratrol que tiene un nivel mejorado de actividades biológicas en comparación con los ferulatos de resveratrol no fermentados. El microorganismo usado para tal bioconversión de los ferulatos de resveratrol puede ser cualquier microorganismo que se usa normalmente para propósitos de bioconversión. Un microorganismo particularmente útil es una levadura de cerveza estándar, *Saccharomyces cerevisiae*. Sin embargo, otros microorganismos aerobios, incluyendo, pero no limitado a: *Aspergillus nidulans*, *Saccharomyces pombe*, *Thermus aquaticus*, *Bacillus subtilis*, cianobacterias, o arqueobacterias, también se pueden utilizar.

Preferiblemente, pero no necesariamente, los ferulatos de resveratrol se encapsulan en una o más vesículas, microesferas, nanoesferas, cápsulas, o mezclas de los mismos. Tales vesículas, microesferas, nanoesferas o cápsulas forman un sistema de administración transdérmica para una liberación más eficaz del ferulato de resveratrol a través de la capa de epidermis en la capa de dermis de la piel. Además, dicho sistema de suministro puede proporcionar liberación dirigida y liberación sostenida del ferulato de resveratrol en los sitios activos, por ejemplo, en la capa de dermis de la piel.

Los liposomas, que son vesículas microscópicas que consisten en un núcleo acuoso encerrado en una o más capas de lípidos, se pueden utilizar para encapsular el ferulato de resveratrol para facilitar la administración de los mismos en la dermis. Los lípidos de membrana de origen natural, tales como fosfolípidos y esfingomielinas, se han usado ampliamente para la formación de liposomas. También se han desarrollado recientemente ciertos lípidos sintéticos capaces de formación espontánea de liposomas tras la adición en una solución acuosa. Por ejemplo, se han utilizado compuestos de diacilglicerol-polietilenglicol (PEG), tales como dimerato de glicerol PEG-12, dioleato de glicerol PEG-12, dipalmitato de glicerol PEG-23, diestearato de glicerol PEG-12 y diestearato de PEG-23 para formación de liposomas no basados en fosfolípidos, como se describe con mayor detalle en las Patentes de Estados Unidos N° 7.150.883; 6,958,160; y 6,610,322. Tales liposomas no basados en fosfolípidos están comercialmente disponibles en Corwood Laboratories (Hauppauge, NY) bajo el nombre comercial de QuSomes™.

Las microesferas y/o nanoesferas formadas de materiales biocompatibles (más preferiblemente, biodegradables) también se pueden emplear para encapsular los ferulatos de resveratrol de la presente invención para lograr la liberación dirigida y/o liberación sostenida de los mismos. El término "biocompatible" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier material, composición, estructura o artículo que tenga esencialmente ningún impacto tóxico o perjudicial sobre los tejidos vivos o sistemas vivos que el material, composición, estructura o artículo está en contacto y produce esencialmente ninguna respuesta inmunológica en tales tejidos o sistemas vivos. Más particularmente, el material, la composición, la estructura o el artículo no tiene esencialmente ningún impacto adverso sobre el crecimiento y cualquier otra característica deseada de las células de los tejidos vivos o sistemas vivos que están en contacto con el material, la composición, la estructura o el artículo. Generalmente, los métodos para probar la biocompatibilidad de un material, composición, estructura o artículo son bien conocidos en la técnica. El término "biodegradable" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier material, composición,

estructura o artículo que se degradará con el tiempo por acción de enzima, reacción hidrolítica y/o mecanismos similares en el cuerpo de un organismo vivo.

Por ejemplo, la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2004/0109894 describe varios materiales de matriz con una buena biocompatibilidad y propiedades de barrera suficientes para la formación de nanoesferas hidrófobas. Tales materiales de matriz incluyen, por ejemplo, ceras naturales, ceras sintéticas, grasas, ácidos grasos y derivados de los mismos, materiales glicéridos, fosfolípidos, esteroides, tocoferol y derivados de los mismos, aceites hidrogenados o derivatizados. También describe varios materiales de matriz sensibles al pH y a la sal que pueden unirse para la formación de microesferas sensibles al pH o sensibles a la sal. Los materiales de matriz sensibles al pH y a la sal incluyen, pero sin limitación: copolímeros de polímeros de acrilato con sustituyentes amino, ésteres de ácido acrílico, poliacrilamidas, derivados de ftalatos tales como ftalatos ácidos de carbohidratos, ftalato de acetato de amilosa, ftalato de acetato de amilosa, acetato ftalato de celulosa, otros ftalatos de éster de celulosa, ftalatos de éter de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de acetato de celulosa sódica, ftalato de ácido de almidón, copolímero de estireno-ácido maleico de dibutilftalato, copolímero de estireno-ácido maleico de poli(acetato de vinilo) ftalato, copolímeros de estireno y ácido maleico, gelatina formalizada, gluten, goma laca, salol, queratina, salicilato de benzofenilo, trimelitato de acetato de celulosa, acetato de celulosa mezclado con goma laca, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa oxidada, derivados de ácido poliacrílico tales como copolímeros de ácido acrílico y éster acrílico, ácido metacrílico y sus ésteres. Además, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2004/0109894 describe el uso de diversos polímeros solubles en agua para la formación de microesferas sensibles al agua. Ejemplos de polímeros hidrosolubles incluyen, pero no se limitan a: polivinilpirrolidona (PVP), celulosas solubles en agua, alcohol polivinílico (PVA), copolímero de etileno y anhídrido maleico, copolímero de metilviniléter y anhídrido maleico, óxidos de polietileno, poliamida o poliéster soluble en agua, copolímeros o homopolímeros de ácido acrílico tales como ácido poliacrílico, copolímeros de ácido acrílico de poliestireno o derivados de almidón, alcohol polivinílico, polisacáridos, hidrocoloides, gomas naturales, proteínas y mezclas de los mismos. Dichas nanoesferas, microesferas o una combinación de nanoesferas y microesferas están disponibles comercialmente de Salvona Technology (Dayton, NJ) bajo los nombres comerciales de SalSeal™, HidroSal™, NanoSal™ y MultiSal™.

El ácido hialurónico, que es un mucopolisacárido que existe naturalmente en todos los organismos vivos, puede ser formulado en microesferas para la encapsulación de ferulatos de resveratrol de la presente invención. Específicamente, la Patente de Estados Unidos N° 6.969.531 describe microesferas formadas por ácido hialurónico funcionalizado con un agente de reticulación homobifuncional en sitios de ácido gluconérico para reticulación intramolecular e intermolecular. Tales microesferas de relleno hialurónico, que están disponibles comercialmente de BASF (Florham Park, NJ), se proporcionan y se suministran a la piel en un estado deshidratado inicialmente. Una vez en contacto con la humedad de la piel, tales microesferas se rehidratan y se expanden volumetricamente para ayudar a estirar la capa dérmica de la piel y con ello conseguir efectos de reducción de arrugas.

Las ciclodextrinas y sus derivados también se pueden usar para formar micelas o nanopartículas para la encapsulación de ferulatos de resveratrol de la presente invención. Específicamente, la Patente de Estados Unidos N° 6.524.595 describe un grupo de derivados de ciclodextrina no hidroxialquilados que pueden unirse para formar nanopartículas con excelentes propiedades de penetración de tejido o membrana para la administración dirigida de los ingredientes activos encapsulados en el mismo. Dichas nanopartículas basadas en ciclodextrina están disponibles comercialmente de BASF (Florham Park, NJ) bajo el nombre comercial de Ciclocaps®.

Moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN), moléculas de ácido ribonucleico (ARN), u oligonucleótidos también se pueden utilizar para formar microesferas o microcápsulas para la encapsulación del ferulato de resveratrol de la presente invención. Dichos biopolímeros son sensibles a la radiación UV y por lo tanto pueden ser empleados para formar microesferas o microcápsulas sensibles a los rayos UV para la administración dirigida de ingredientes activos mediante radiación UV, como se describe en la publicación de solicitud de patente estadounidense n° 2004/0121019 cuyo contenido se incorpora aquí por referencia en su totalidad para todos los fines. Tal sistema de suministro sensible a los rayos UV está disponible comercialmente de BASF (Florham Park, NJ) bajo el nombre comercial de SmartVector® UV.

La Patente de EE.UU. n° 5.736.161 describe un sistema de suministro que comprende un núcleo de hidrocoloide gelifilambre con un recubrimiento de polisacárido catiónico. El núcleo hidrocoloide puede contener materiales tales como sílice o almidón, mientras que el recubrimiento de polisacárido catiónico puede estar formado de dextrinas o derivados del mismo. Dicho sistema de suministro está comercialmente disponible en LipoTec (Barcelona, España) bajo el nombre comercial de Termoesferas-15.

Varias microesferas a base de biopolímeros comercialmente disponibles de BASF (Florham Park, NJ) bajo los nombres comerciales de Phytosphere®, Thalasphe®re®, Thalachitosphere®, y Collasphe®re® también se pueden utilizar para la encapsulación y la administración de los ferulatos de resveratrol de la presente invención.

II. Otros ésteres de resveratrol

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la presente invención pueden emplear otros ésteres de resveratrol derivados de resveratrol y otros ácidos carboxílicos que presentan efectos de aclaramiento de la piel similar y/o efectos antioxidantes como el ácido ferúlico, además de los ferulatos de resveratrol. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden comprender ésteres de resveratrol con uno o más ácidos carboxílicos que se sabe que se usan para blanquear la piel u otros propósitos, que incluyen pero no se limitan a: ácido cinámico, ácido glicólico, ácido lipoico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido azelaico, ácidos benzoicos sustituidos con hidroxilo, ácido genístico, ácido hidroxycaprílico, ácido linoleico, ácido salicílico, ácido 5-octanoilo salicílico, ácido tranexámico y derivados de los mismos. Tales otros ésteres de resveratrol pueden unirse además de los ferulatos de resveratrol.

III. Otros ingredientes

Las composiciones cosméticas de la presente invención pueden contener otros ingredientes, incluyendo agentes estructurantes, aceites, conservantes, humectantes, y similares. Las composiciones pueden estar en forma anhidra, o en forma de emulsiones, geles, sueros, soluciones o suspensiones. Si en la forma de emulsión, son adecuadas emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua. Si en la forma acuosa el agua puede estar presente en cantidades que varían de aproximadamente 0,1 a 99%, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 90%, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 85% en peso de la composición total.

A. Agentes estructurantes de fases acuosas

En el caso de que las composiciones tópicas de la invención contienen una fase acuosa, las composiciones pueden contener al menos un agente estructurante de fase acuosa, es decir un agente que aumenta la viscosidad, o se espesa, la fase acuosa de la composición. El agente estructurante de fase acuosa es compatible con el compuesto derivado de resveratrol y los otros ingredientes en la formulación. Los intervalos adecuados son de aproximadamente 0,01 a 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 20%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 15% en peso de la composición total. Ejemplos de tales agentes incluyen diversos agentes espesantes basados en acrilatos, gomas naturales o sintéticos, polisacáridos y similares.

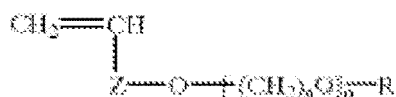
1. Polisacáridos

Una variedad de polisacáridos pueden ser agentes espesantes de fase acuosa adecuada. Ejemplos de tales polisacáridos incluyen materiales derivados naturalmente tales como agar, agarosa, alicálgenos polisacáridos, algin, ácido algínico, goma de acacia, amilopectina, quitina, dextrano, goma de cassia, goma de celulosa, gelatina, goma gellan, ácido hialurónico, hidroxietilcelulosa, celulosa de metilo, etilcelulosa, pectina, goma de esclerocio, goma de xantano, pectina, treelosa, gelatina, etc.

2. Polímeros de acrilato

Por ejemplo, espesantes poliméricos acrílicos compuestos por monómeros A y B en la que A se selecciona del grupo que consiste en ácido acrílico, ácido metacrílico, y mezclas de los mismos; y B se selecciona del grupo que consiste de un acrilato de alquilo C₁₋₂₂, un metacrilato de alquilo C₁₋₂₂, y mezclas de los mismos son adecuadas. En una realización el monómero A comprende uno o más de ácido acrílico o ácido metacrílico, y el monómero B se selecciona del grupo que consiste de un C₁₋₁₀, lo más preferiblemente alquilo C₁₋₄ acrilato, un C₁₋₁₀, más preferentemente alquilo C₁₋₄ metacrilato, y mezclas de los mismos. Lo más preferiblemente, el monómero B es uno o más de acrilato o metacrilato de metilo o etilo. El copolímero acrílico puede suministrarse en una solución acuosa que tiene un contenido en sólidos que oscila entre aproximadamente 10-60%, preferiblemente 20-50%, más preferiblemente 25-45% en peso del polímero, con el resto de agua. La composición del copolímero acrílico puede contener de aproximadamente 0,1 a 99 partes del monómero A y aproximadamente 0,1 a 99 partes del monómero B. Las soluciones de polímero acrílico incluyen las vendidas por Seppic, Inc., bajo el nombre comercial Capigel.

[0036] También son adecuados los espesantes poliméricos acrílicos que son copolímeros de monómeros A, B, y C en los que A y B son como se definen anteriormente, y C tiene la fórmula general:



en la que Z es $-(\text{CH}_2)_m$; en donde m es 1-10, n es 2-3, o es 2-200, y R es un alquilo de cadena recta o ramificada C₁₀₋₃₀. Ejemplos del agente espesante secundario anterior, son copolímeros en los que A y B se definen como anteriormente, y C es CO, y en donde n, o, y R son como se definieron anteriormente. Ejemplos de tales agentes espesantes secundarios incluyen acrilatos/copolímero de acrilato de estearato-20, que es vendido por Rohm&Haas bajo el nombre comercial Acrysol ICS-1.

También son adecuados los polímeros anfífilos aniónicos a base de acrilato que contienen al menos una unidad hidrófila y al menos una unidad de éter de alilo de cadena grasa. Los preferidos son aquellos en los que la

unidad hidrófila contiene un monómero aniónico etilénicamente insaturado, más específicamente un ácido carboxílico de vinilo tales como ácido acrílico, ácido metacrílico o mezclas de los mismos, y donde la unidad éter de alilo de cadena grasa corresponde al monómero de fórmula $\text{CH}_2 = \text{CR}'\text{CH}_2\text{OB}_n\text{R}$, en la que R' designa H o CH_3 , B designa el radical etilenoxi, n es cero o un número entero que varía de 1 a 100, R designa un radical hidrocarburo seleccionado entre alquilo, arilalquilo, arilo, alquilarilo y radicales de cicloalquilo que contienen de 8 a 30 átomos de carbono, preferiblemente de 10 a 24 y aún más particularmente de 12 a 18 átomos de carbono. Más preferido en este caso es donde R' representa H, n es igual a 10 y R significa un radical de estearilo (C18). Los polímeros anfífilos aniónicos de este tipo se describen y se preparan en las patentes de los Estados Unidos números 4.677.152 y 4.702.844, ambos de los cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Entre estos polímeros anfífilos aniónicos, polímeros formados de 20 a 60% en peso de ácido acrílico y/o ácido metacrílico, de 5 a 60% en peso de metacrilatos de alquilo inferior, de 2 a 50% en peso de éter alílico que contiene una cadena grasa como se ha mencionado anteriormente, y de 0 a 1% en peso de un agente de reticulación que es un monómero insaturado polietilénico copolimerizable bien conocido, por ejemplo ftalato de dialilo, alilo (met)acrilato, divinilbenceno, dimetacrilato de (poli)etilenglicol y metilenbisacrilamida. Un ejemplo comercial de tales polímeros son los tercopolímeros de ácido metacrílico, de acrilato de etilo, de polietilenglicol (que tiene 10 unidades EO) de éter estearílico o de estearato-10, en particular los vendidos por la sociedad Allied Colloids bajo los nombres SALCARE SC80 y SALCARE SC90, que son emulsiones acuosas que contienen 30% de un tercopolímero de ácido metacrílico, de acrilato de etilo y de éter estearato-10 alílico (40/50/10).

También son adecuados los copolímeros de acrilato tales como poliácrlato-3, que es un copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo, isopropilisocianato de metilestireno y monómeros de behenato de PEG-40; poliácrlato-10 que es un copolímero de acriloldimetiltaurato de sodio, acrilato de sodio, acrilamida y monómeros de vinilpirrolidona; o poliácrlato-11, que es un copolímero de taurato acriloldimetiltacriloldimetilo de sodio, acrilato de sodio, acrilato de hidroxietilo, acrilato de laurilo, acrilato de butilo, y monómeros de acrilamida.

También son adecuados los polímeros a base de acrilato reticulado, donde uno o más de los grupos acrílicos pueden tener grupos sustituidos de alquilo de cadena larga (por ejemplo, 6-40, 10-30, y similares), por ejemplo acrilatos/copolímero de alquilo acrilato C_{10-30} , que es un copolímero de acrilato de alquilo C_{10-30} y uno o más monómeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, o uno de sus ésteres sencillos reticulados con el éter alílico de sacarosa o éter alílico de pentaeritritol. Tales polímeros se venden comúnmente bajo los nombres comerciales Carbopol o Pemulen y tienen el nombre carbómero CTFA.

Especialmente adecuado como el agente espesante de la fase acuosa son espesantes poliméricos basados en acrilato vendidos por Clariant bajo la marca comercial Aristoflex tal como Aristoflex AVC, que es de acriloldimetiltaurato de amonio/copolímero de VP; Aristoflex AVL que es el mismo polímero ha encontrado en AVC dispersado en mezcla que contiene triglicérido caprílico/cáprico, trilaureth-4, y sesquiesoestearato de poliglicerilo-2; o Aristoflex HMB que es amonio acriloldimetiltaurato/beheneth-25 copolímero de metacrilato, y similares.

3. Alto peso molecular PEG o poliglicerinas

También adecuados como agentes espesantes de la fase acuosa son diversos polietilenglicoles derivados (PEG) en los que el grado de polimerización está en el intervalo de 1.000 a 200.000. Tales ingredientes se indican mediante la designación "PEG", seguido por el grado de polimerización en miles, tales como PEG-45M, lo que significa PEG que tiene 45.000 unidades repetitivas de óxido de etileno. Ejemplos de derivados de PEG adecuados incluyen PEG 2M, 5M, 7M, 9M, 14M, 20M, 23M, 25M, 45M, 65M, 90M, 115M, 160M, 180M, y similares.

También son adecuadas poliglicerinas que están repitiendo restos de glicerina, donde el número de restos de repetición varía de 15 a 200, preferiblemente de alrededor de 20-100. Ejemplos de poliglicerinas adecuados incluyen los que tienen los nombres CFTA poliglicerina-20, poliglicerina-40, y similares.

B. Agentes estructurantes de fase de aceite

Una variedad de agentes estructurantes de la fase oleosa puede estar opcionalmente presente en la fase oleosa de las composiciones cosméticas en las que las composiciones están en emulsión o forma anhidra. El término "agente estructurante de fase de aceite" significa un ingrediente o combinación de ingredientes, soluble o dispersable en la fase de aceite, lo que aumentará la viscosidad, o estructura, la fase de aceite. El agente estructurante de fase de aceite es compatible con el derivado de resveratrol y el resto de los ingredientes de la formulación. El término "compatible" significa que el agente estructurante de fase de aceite y el derivado de resveratrol son capaces de formularse en un producto cosmético que es generalmente estable. El agente estructurante puede estar presente en una cantidad suficiente para proporcionar una composición líquida con un aumento de la viscosidad, una composición sólida o en algunos casos una composición semi-sólida, que puede ser autoportante. El agente estructurante sí mismo puede estar presente en el líquido, semi-sólido, o en forma sólida. Los intervalos sugeridos de agente estructurante son de aproximadamente 0,01 a 70%, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 50%, más preferiblemente de aproximadamente 0,1-35% en peso de la composición total. Los agentes estructurantes de la fase oleosa adecuados incluyen los que son a base de silicona o de base orgánica. Ellos pueden ser polímeros o no polímeros sintéticos, naturales, o una combinación de ambos.

1. Agentes estructurantes de silicona

Una variedad de agentes estructurantes de la fase oleosa puede ser a base de silicona, como los elastómeros de silicona, gomas de silicona, ceras de silicona, siliconas lineales que tienen un grado de polimerización que proporciona la silicona con un grado de viscosidad tal que cuando se incorpora en la composición cosmética que es capaz de aumentar la viscosidad de la fase de aceite. Ejemplos de agentes estructurantes de silicona incluyen, pero no se limitan a:

(a). Elastómeros de silicona

Los elastómeros de silicona adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen las que se forman por adición de reacción de curado, por reacción de un diorganosiloxano que contiene SiH y un organopolisiloxano que tiene insaturación olefínica terminal, o un hidrocarburo de dieno alfa-omega, en presencia de un catalizador de metal de platino. Tales elastómeros se pueden formar también por otros métodos de reacción tales como composiciones de organopolisiloxano de curado por condensación en presencia de un compuesto de organoestaño mediante una reacción de deshidrogenación entre un diorganopolisiloxano terminado en hidroxilo y diorganopolisiloxano que contiene SiH o omega alfa dieno; o por composiciones de organopolisiloxano de curado de condensación en presencia de un compuesto de organoestaño o un éster de titanato usando una reacción de condensación entre un diorganopolisiloxano terminado en hidroxilo y un organosiloxano hidrolizable; composiciones de organopolisiloxano de curado de peróxido que se curan térmicamente en presencia de un catalizador de organoperóxido.

Un tipo de elastómero que puede ser adecuado se prepara por adición de reacción de curado por un organopolisiloxano que tiene al menos 2 grupos de alqueno inferiores en cada molécula o un dieno alfa-omega; y un organopolisiloxano que tiene al menos 2 átomos de hidrógeno unidos a silicio en cada molécula; y un catalizador de tipo platino. Mientras que los grupos de alqueno inferior tal como vinilo, pueden estar presentes en cualquier posición en la molécula, insaturación olefínica terminal en uno o ambos terminales moleculares se prefiere. La estructura molecular de este componente puede ser de cadena lineal, de cadena lineal ramificada, cíclica o de red. Estos organopolisiloxanos son ejemplificados por metilvinilsiloxanos, los copolímeros de metilvinilsiloxano-dimetilsiloxano, los dimetilpolisiloxanos terminados por dimetilvinilsiloxi, copolímeros de dimetilsiloxano-metilfenilsiloxano terminados por dimetilvinilsiloxi, los copolímeros de dimetilsiloxano-difenilsiloxano-metilvinilsiloxano terminados en dimetilvinilsiloxi, los copolímeros de dimetilsiloxano-metilvinilsiloxano terminados en trimetilsiloxi, copolímeros de dimetilsiloxano-metilfenilsiloxano-metilvinilsiloxano terminados en trimetilsiloxi, copolímeros de metilo terminado por polisiloxanos de dimetilvinilsiloxi (3,3,3-trifluoropropilo), y copolímeros de dimetilsiloxano-metilo(3,3,3-trifluoropropilo)siloxano terminado en dimetilvinilsiloxi, decadieno, octadieno, heptadieno, hexadieno, pentadieno, o tetradieno, o tridieno.

El curado procede por la reacción de adición de los átomos de hidrógeno unidos a silicio en el siloxano de metilhidrógeno de dimetilo, con el siloxano o dieno alfa-omega bajo catálisis utilizando el catalizador mencionado en el presente documento. Para formar una estructura altamente reticulada, el siloxano de metilo hidrógeno debe contener al menos 2 átomos de hidrógeno unidos a silicio en cada molécula con el fin de optimizar la función como un agente de reticulación.

El catalizador usado en la reacción de adición de átomos de hidrógeno unidos a silicio y los grupos de alqueno, y está concretamente ejemplificado por ácido cloroplatínico, posiblemente disuelto en un alcohol o cetona y esta solución opcionalmente madurada, complejos de ácido-olefina cloroplatínica, complejos de ácido-alquenoilsiloxano cloroplatínico, complejos de ácido-dicetona cloroplatínica, negro de platino, y platino soportado sobre un portador.

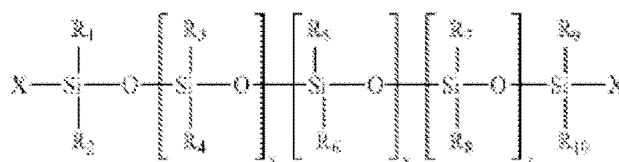
Ejemplos de elastómeros de silicona adecuados para su uso en las composiciones de la invención pueden estar en la forma de polvo, o dispersados o solubilizados en disolventes tales como siliconas volátiles o no volátiles, o vehículos compatibles de silicona tales como hidrocarburos parafínicos o ésteres. Ejemplos de polvos de elastómero de silicona incluyen copolímeros de dimeticona de vinilo/meticona silsesquioxano como polvos de silicona híbridos de Shin-Etsu KSP-100, KSP-101, KSP-102, KSP-103, KSP-104, KSP-105, que contienen un grupo fluoroalquilo como polvos de silicona híbridos que contienen un grupo fenilo tal como KSP-300 de Shin-Etsu, que es un elastómero de silicona fenilo sustituido KSP-200 de Shin-Etsu, que es un elastómero de fluoro-silicona, y; y DC 9506 de Dow Corning. Ejemplos de polvos de elastómero de silicona dispersos en un vehículo de silicona compatible incluyen copolímeros de dimeticona de dimeticona/vinilo suministrados por una variedad de proveedores que incluyen Dow Corning Corporation bajo los nombres comerciales 9040 o 9041, Siliconas GE bajo el nombre comercial SFE 839, o Siliconas Shin-Etsu con los nombres comerciales KSG-15, 16, 18. KSG-15 tiene el nombre CTFA de copolímero de dimeticona de ciclopentasiloxano/dimeticona/vinilo. KSG-18 tiene el nombre INCI de copolímero de fenilo trimeticona/dimeticona/dimeticona/fenilo de vinilo. Elastómeros de silicona también se pueden comprar de Grant Industries bajo la marca Gransil. También son adecuados los elastómeros de silicona que tienen sustituciones de alquilo de cadena larga tales como copolímeros de dimeticona de laurilo dimeticona/vinilo suministrados por Shin Etsu bajo los nombres comerciales KSG-31, KSG-32, KSG-41, KSG-42, KSG-43, y KSG-44. Elastómeros de organopolisiloxano reticulados útiles en la presente invención y procesos para su fabricación se

describen adicionalmente en la Patente de EE.UU. N° 4.970.252 a Sakuta et al, expedida el 13 de Nov., 1990; Patente de Estados Unidos N° 5.760.116 a Kilgour et al, expedida el 2 de junio 1998; Patente de Estados Unidos. N° 5.654.362 a Schulz, Jr. et al. expedida el 5 de agosto, 1997; y solicitud de patente japonesa JP 61-18708, asignada a Pola Kasei Kogyo KK, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

(b). Gomas de silicona

También adecuadas para uso como un agente estructurante de fase de aceite son una o más gomas de silicona. El término "goma" significa un polímero de silicona que tiene un grado de polimerización suficiente para proporcionar una silicona que tiene una textura gomosa. En algunos casos el polímero de silicona que forma la goma puede ser reticulado. La goma de silicona tiene típicamente una viscosidad que varía de aproximadamente 500.000 a 100 millones cst a 25°C, preferiblemente de aproximadamente 600.000 a 20 millones, más preferiblemente de aproximadamente 600.000 a 12 millones de cst. Todos los intervalos mencionados en el presente documento incluyen todos los subintervalos, por ejemplo, 550.000; 925.000; 3,5 millones.

Las gomas de silicona que se utilizan en las composiciones incluyen, pero no se limitan a, aquellas de la fórmula general en la que:



R₁ a R₉ son cada uno independientemente un alquilo que tiene 1 a 30 átomos de carbono, arilo o aralquilo; y X es OH o un alquilo C₁₋₃₀, o vinilo; y en la que x, y, o z puede ser cero con la condición de que no más de dos de X, Y o Z son cero en cualquier momento, y además que x, y, y z son tales que la goma de silicona tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 500.000 cst, que van hasta unos 100 millones de centistokes a 25°C. Preferido es cuando R es metilo o OH.

Tales gomas de silicona se pueden comprar en forma pura a partir de una variedad de fabricantes de silicona incluyendo Wackernagel Chemie o Dow Corning, y similares. Tales gomas de silicona incluyen los vendidos por Wacker-Belsil bajo los nombres comerciales CM3092, Wacker-Belsil 1000, o Wacker-Belsil DM3096. Una goma de silicona en la que X es OH, también denominado como dimeticonol, está disponible de Dow Corning Corporation bajo el nombre comercial 1401. La goma de silicona también puede ser adquirida en forma de una solución o dispersión en un vehículo compatible de silicona tales como silicona volátil o no volátil. Un ejemplo de tal mezcla puede ser comprado de Barnet Silicones con el nombre comercial HL-88, que tiene el nombre INCI de dimeticona.

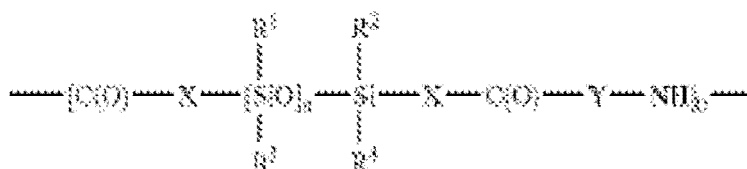
(c). Ceras de silicona

Otro tipo de agente estructurante de fase oleosa incluye ceras de silicona a las que se hace referencia típicamente como ceras de silicona como alquilo que son semisólidos o sólidos a temperatura ambiente. El término "cera de silicona de alquilo" significa un polidimetilsiloxano que tiene un alquilo de cadena larga sustituido (tal como C₁₆ a 30) que confiere una propiedad semi-sólida o sólida al siloxano. Ejemplos de tales ceras de silicona incluyen dimeticona de estearilo, que puede adquirirse de DeGussa Care and Surface Specialties bajo el nombre comercial Abil Wax 9800 o de Dow Corning bajo el nombre comercial 2503. Otro ejemplo es la dimeticona bis-estearilo, que puede adquirirse de Gransil Industries bajo el nombre comercial Gransil A-18, o dimeticona behenilica, dimeticona de behenoxi.

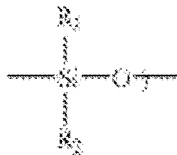
(e). Poliamidas o poliamidas de silicona

También adecuados como agentes estructurantes de fase de aceite son varios tipos de compuestos poliméricos tales como poliamidas o poliamidas de silicona.

El término poliamida de silicona significa un polímero compuesto de monómeros de silicona y monómeros que contienen grupos amida como se describe adicionalmente en este documento. La poliamida de silicona comprende preferiblemente restos de fórmula general:

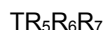


X es un alquileo lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 1-30 átomos de carbono; R₁, R₂, R₃, y R₄ son cada uno independientemente C₁₋₃₀ alquilo cadena lineal o ramificada que puede estar sustituido con uno o más grupos de hidroxilo o halógeno; fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₃₀, halógeno, hidroxilo, o grupos alcoxi; o una cadena de siloxano que tiene la fórmula general:

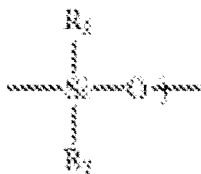


e Y es:

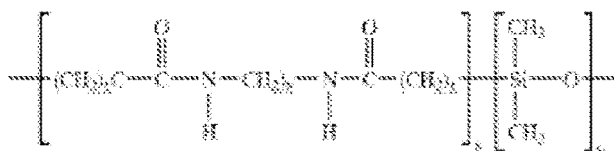
(a) un alquileo lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 1-40 átomos de carbono que pueden estar sustituidos con (i) uno o más grupos amida que tienen la fórmula general R₁CONR₁, o (ii) C₅₋₆ anillo cíclico, o (iii) fenileno que puede estar sustituido con uno o más grupos C₁₋₁₀ alquilo, o (iv) hidroxilo, o (v) C₃₋₈ cicloalcano, o (vi) C₁₋₂₀ alquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo, o (vii) aminas C₁₋₁₀ alquilo; o
(b)



en la que R₅, R₆ y R₇, son cada uno independientemente alquilenos lineales o ramificados C₁₋₁₀, y T es CR₈ en la que R₈ es hidrógeno, un átomo trivalente N, P, o Al, o cadena lineal o ramificada C₁₋₃₀ alquilo que puede estar sustituida con uno o más grupos de hidroxilo o halógeno; fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos C₁₋₃₀ alquilo, halógeno, hidroxilo, o grupos alcoxi; o una cadena de siloxano que tiene la fórmula general:

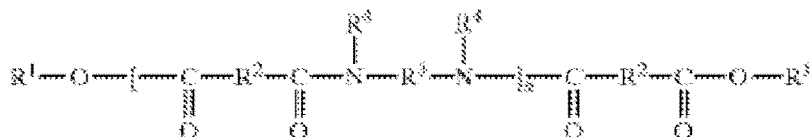


Preferido es donde R₁, R₂, R₃, y R₄ son C₁₋₁₀, preferiblemente metilo; y X e Y es un alquileo lineal o ramificado. Los preferidos son poliamidas de silicona que tienen la fórmula general



en donde a y b son cada uno independientemente suficiente para proporcionar un polímero de poliamida de silicona que tiene un punto de fusión que varía de aproximadamente 60 a 120°C, y un peso molecular que varía de aproximadamente 40.000 a 500.000 Daltons. Un tipo de poliamida de silicona que se puede usar en las composiciones de la invención puede adquirirse de Dow Corning Corporation bajo el nombre comercial Dow Corning 2-8178 gelificante que tiene el nombre CTFA copolímero de nylon-611/dimeticona que se vende en una composición que contiene éter de miristilo PPG -3.

También adecuadas son poliamidas tales como las adquiridos de Arizona Chemical bajo los nombres comerciales Uniclear y Sylvaclear. Tales poliamidas pueden ser terminadas en éster o terminadas en amida. Ejemplos de éster de poliamidas terminadas incluyen, pero no están limitados a los que tienen la fórmula general:



en la que n representa un número de unidades amida tal que el número de grupos éster varía de aproximadamente 10% a 50% del número total de grupos éster y amida; cada R₁ es independientemente un grupo alquilo o alquenilo que contiene al menos 4 átomos de carbono; cada R₂ es independientemente un grupo C₄₋₄₂ hidrocarburo, con la condición de que al menos el 50% de los grupos R₂ son C₃₀₋₄₂ hidrocarburo; cada R₃ es independientemente un grupo orgánico que contiene al menos 2 átomos de carbono, átomos de hidrógeno y opcionalmente uno o más átomos de oxígeno o de nitrógeno; y cada R₄ es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo C₁₋₁₀ alquilo o un enlace directo a R₃ o a otro R₄, de manera que el átomo de nitrógeno al que R₃ y R₄ están enlazados forman parte de una estructura de heterocíclico definida por R₄-N-R₃, con al menos 50% de los grupos R₄ representa un átomo de hidrógeno.

Ejemplos generales de poliamidas terminadas en éster y amida que pueden unirse como agentes gelificantes de la fase oleosa incluyen las vendidas por Arizona Chemical bajo los nombres comerciales Sylvaclear A200V o A2614V, teniendo ambos el nombre CTFA etilendiamina/copolímero de dilinoleato hidrogenado de dímero/bis-di- C₁₄₋₁₈ alquilo amida; Sylvaclear AF1900V; Sylvaclear C75V que tiene el nombre CTFA de bis-estearilo etilendiamina/neopentilo glicol/estearilo copolímero de dilinoleato de dímero hidrogenado; Sylvaclear PA1200V que tiene el nombre CTFA poliamida-3; Sylvaclear PE400V; Sylvaclear WF1500V; o Uniclear, como Uniclear 100VG que tiene el nombre INCI copolímero de etilendiamina/estearilo dímero dilinoleato; o copolímero de ditalato de dímero etilendiamina/estearilo. Otros ejemplos de poliamidas adecuados incluyen los vendidos por la firma Henkel bajo la marca comercial Versamid (tales como Versamid 930, 744, 1655), o por Olin Mathieson Chemical Corp. bajo la marca Onamid S o Onamid C.

(f). Ceras orgánicas naturales o sintéticas

También adecuadas como agente estructurante de fase de aceite puede ser una o más ceras naturales o sintéticas tales como ceras de origen animal, vegetal o mineral. Preferiblemente, tales ceras tendrán un punto de fusión más alto tal como de aproximadamente 60 a 150°C, más preferiblemente de aproximadamente 65 a 100°C. Ejemplos de tales ceras incluyen ceras hechas por síntesis de Fischer-Tropsch, tales como polietileno o cera sintética; o diversas ceras vegetales tales como arrayán, candelilla, ozoquerita, acacia, cera de abejas, cerasina, ésteres de cetilo, cera de flor, cera de cítricos, cera de carnauba, cera de jojoba, cera de Japón, polietileno, microcristalino, salvado de arroz, cera de lanolina, de visón, montana, arrayán, ouricury, ozoquerita, cera de palma, parafina, cera de aguacate, cera de manzana, cera de goma laca, cera de Clary, cera de grano gastado, cera de uva, y derivados de polialquilenglicol tal como cera de abejas PEG6-20, o cera de carnauba PEG-12; o ácidos grasos o alcoholes grasos, incluyendo ésteres de los mismos, tales como ácidos hidroxiesteáricos (por ejemplo ácido esteárico 12-hidroxi), triestearina, tribehenina, y así sucesivamente.

(g). Los minerales de montmorillonita

Un tipo de agente estructurante que puede ser utilizado en la composición que comprende minerales de montmorillonita naturales o sintéticos tales como los derivados de hectorita, bentonita, y cuaternizados de los mismos, que se obtienen por reacción de los minerales con un compuesto de amonio cuaternario, tales como estearalconio bentonita, hectoritas, hectoritas cuaternizadas tales como Quaternium-18 hectorita, atapulgita, carbonatos tales como carbonato de propileno, bentonas, y similares.

(h). Sílices y silicatos

Otro tipo de agente estructurante que puede ser utilizado en la fase oleosa de la composición es de sílice, silicatos, o sililato de sílice, y el metal alcalino o derivados de metales alcalinotérreos de los mismos. Estas sílices y silicatos se encuentran generalmente en la forma de partículas e incluyen sílice, sililato de sílice, silicato de magnesio y aluminio, y similares.

C. Aceites

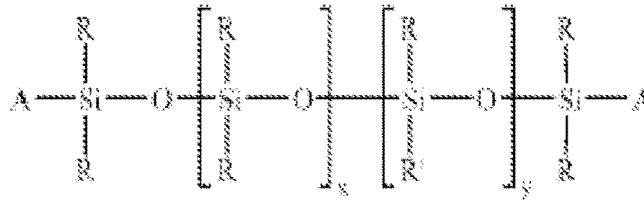
Las composiciones cosméticas de la presente invención pueden contener una fase de aceite con uno o más aceites, tales como aceites no volátiles de silicona, siliconas volátiles, ésteres, aceites vegetales, o aceites sintéticos. Los aceites utilizados en las composiciones de la invención son preferiblemente líquidos que se pueden verter a temperatura ambiente.

1. Aceite de silicona no volátil

En la realización en la composición está en forma de emulsión, la fase de aceite contiene preferentemente uno o más aceites de silicona no volátiles. El término "no volátil" significa que el aceite de silicona tiene una presión de vapor de menos de aproximadamente 2 mm. de mercurio a 25°C. El aceite de silicona puede ser soluble en agua o insoluble en agua, pero preferiblemente es insoluble en agua. Los intervalos adecuados incluyen de aproximadamente 0,01 a 80%, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 60%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 40% en peso de la composición total. Tales siliconas tienen preferentemente una viscosidad que varía entre más de aproximadamente 5 a 800.000 cst, preferiblemente 10 a 200.000 cst a 25°C. Las siliconas

adecuadas incluyen siliconas funcionales de amina tales como amodimeticona; siliconas sustituidas por fenilo tales como bisfenilhexameticona, dimeticona de trimetilsiloxifenilo, trimeticona de fenilo, o polifenilmetilsiloxano; dimeticona, dimeticona sustituida con grupos C_{2-30} alquilo tales dimeticona de cetilo, o siliconas fluoradas tales como dimeticona de trifluoropropilo.

Las siliconas no volátiles pueden tener la siguiente fórmula general:

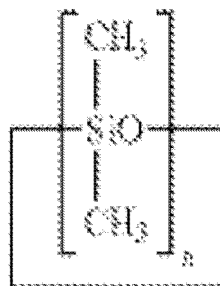


en donde R y R' son cada uno independientemente C_{1-30} de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada, fenilo o arilo, trialquilsiloxi, y X e Y son cada uno independientemente 0 a 1.000.000; con la condición de que hay al menos uno de X o Y, y A es unidad de extremo de tapa siloxi de alquilo. Se prefiere cuando A es una unidad de extremo de tapa siloxi de alquilo; en particular trimetilsiloxi, y R y R' son cada uno, independientemente, una cadena lineal o ramificada C_{1-30} alquilo, fenilo, o trimetilsiloxi, más preferiblemente un C_{1-22} alquilo, fenilo, o trimetilsiloxi, lo más preferiblemente metilo, fenilo, o trimetilsiloxi, y la silicona resultante es dimeticona, dimeticona de fenilo, dimeticona de difenilo, feniltrimeticona, o dimeticona de trimetilsiloxifenilo. Otros ejemplos incluyen dimeticonas de alquilo tales como dimeticona de cetilo, y similares en los que al menos un R es un alquilo graso (C_{12} , C_{14} , C_{16} , C_{18} , C_{20} o C_{22}), y el otro R es metilo, y A es una unidad de tapa de extremo trimetilsiloxi, siempre que tal dimeticona alquilo es un líquido fluido a temperatura ambiente. Feniltrimeticona puede adquirirse de Dow Corning Corporation con el nombre comercial 556 Fluid. Dimeticona de trimetilsiloxifenilo se puede comprar de Wacker-Chemie bajo el nombre comercial PDM-1000. Dimeticona de cetilo, también denominada una cera de silicona líquida, puede adquirirse de Dow Corning como fluido de 2502, o de DeGussa Care and Surface Specialties bajo los nombres comerciales Abil Wax 9801, o 9814.

2. Siliconas volátiles

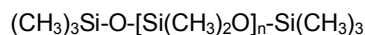
El término "volátil" significa que el aceite tiene una presión de vapor medible, o una presión de vapor de al menos aproximadamente 2 mm. de mercurio a 20°C. Aceites volátiles adecuados que pueden unirse en las composiciones generalmente tienen una viscosidad que varía de aproximadamente 0,5 a 5 centistokes a 25°C e incluyen siliconas lineales, siliconas cíclicas, hidrocarburos parafínicos, o mezclas de los mismos.

Las siliconas cíclicas son de la fórmula general:



donde $n = 3-6$.

Lineales siliconas volátiles, de acuerdo con la invención tienen la fórmula general:



donde $n = 0, 1, 2, 3, 4$, o 5, preferentemente 0, 1, 2, 3, o 4.

Siliconas volátiles lineales y cíclicas están disponibles de diversas fuentes comerciales incluyendo Dow Corning Corporation y General Electric. Las siliconas volátiles Dow Corning se venden bajo los nombres comerciales Dow Corning 244, 245, 344, y 200 de fluidos. Estos fluidos comprenden octametiltetrasiloxano, el decametiltetrasiloxano, el dodecametiltetrasiloxano y similares. También son adecuadas las siliconas volátiles lineales, tales como hexametildisiloxano (viscosidad de 0,65 centistokes (cst abreviado)), octametiltetrasiloxano (1,0 cst), decametiltetrasiloxano (1,5 cst), dodecametiltetrasiloxano (2 cst) y mezclas de los

mismos.

3. Hidrocarburos parafínicos volátiles

5 También son adecuados como los aceites volátiles son diversos hidrocarburos parafínicos de cadena lineal o ramificada que tienen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 átomos de carbono, más preferiblemente 8 a 16 átomos de carbono. Los hidrocarburos adecuados incluyen pentano, hexano, heptano, decano, dodecano, tetradecano, tridecano, e isoparafinas C_{8-20} como se describe en la Patente de EE.UU. N^{os}. 3.439.088 y 3.818.105, ambas de las cuales se incorporan aquí como referencia.

10 Hidrocarburos parafínicos volátiles preferidos tienen un peso molecular de 70-225, preferiblemente 160 hasta 190 y un intervalo de punto de ebullición del 30 al 320, preferiblemente de 60 a 260°C, y una viscosidad de menos de aproximadamente 10 cst. a 25°C. Tales hidrocarburos parafínicos son disponibles de EXXON bajo la marca comercial ISOPARS, y desde el Permethyl Corporation. Isoparafinas C_{12} adecuadas son fabricadas por Permethyl Corporation bajo el nombre comercial Permethyl 99A. Varias isoparafinas C_{16} disponibles en el comercio, tales como isohexadecano (que tiene el nombre comercial Permethyl R), son también adecuadas.

4. Aceites volátiles no de silicona

20 Una variedad de aceites no volátiles distintos de siliconas también son adecuados para su uso en las composiciones cosméticas de la invención. Los aceites no volátiles tienen generalmente una viscosidad de más de aproximadamente 5 a 10 centistokes a 25°C, y pueden variar en viscosidad hasta aproximadamente 1.000.000 centipoises a 25°C. Ejemplos de aceites no volátiles incluyen, pero no se limitan a:

25 (a). Ésteres

Los ésteres adecuados son mono-, di-, y triésteres. La composición puede comprender uno o más ésteres seleccionados del grupo, o mezclas de los mismos.

30 (i) Monoésteres

Monoésteres se definen como los ésteres formados por la reacción de un ácido monocarboxílico que tiene la fórmula $R-COOH$, en donde R es una cadena lineal o alquilo saturado o insaturado que tiene de 2 a 45 átomos de carbono, o fenilo ramificado; y un alcohol que tiene la fórmula $R-OH$ en la que R es una cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada alquilo que tiene 2-30 átomos de carbono, o fenilo. Tanto el alcohol como el ácido pueden estar sustituidos con uno o más grupos de hidroxilo. Cualquiera de los dos o ambos del ácido o alcohol puede ser un ácido "graso" o alcohol, y puede tener de aproximadamente 6 a 30 átomos de carbono, más preferiblemente 12, 14, 16, átomos de 18, o 22 de carbono en cadena lineal o ramificada, forma saturada o insaturada. Ejemplos de aceites de monoéster que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen laurato de hexilo, el isoestearato de butilo, isoestearato de hexadecilo, palmitato de cetilo, neopentanoato de isoestearilo, heptanoato de estearilo, isononanoato de isoestearilo, lactato de estearilo, octanoato de estearilo, estearato de estearilo, isononanoato de isononilo, etc.

40 (ii). Diésteres

Diésteres adecuados son el producto de reacción de un ácido dicarboxílico y un alcohol alifático o aromático o un alcohol alifático o aromático que tiene al menos dos grupos de hidroxilo sustituidos y un ácido monocarboxílico. El ácido dicarboxílico puede contener de 2 a 30 átomos de carbono, y puede ser en forma de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada. El ácido dicarboxílico puede estar sustituido con uno o más grupos de hidroxilo. El alcohol alifático o aromático puede contener también de 2 a 30 átomos de carbono, y puede ser en forma de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada. Preferiblemente, uno o más del ácido o alcohol es un ácido graso o alcohol, es decir, contiene 12-22 átomos de carbono. El ácido dicarboxílico puede ser también un ácido alfa hidroxilo. El éster puede estar en la forma de dímero o trímero. Ejemplos de aceites de diésteres que pueden unirse en las composiciones de la invención incluyen malato de diisostearilo, dioctanoato de neopentilglicol, sebacato de dibutilo, dicetearilo dímero dilinoleato, dicetilo, adipato de diisocetilo, adipato de diisononilo, dilinoleato de dímero de diisostearilo, fumarato de diisostearilo, malato de diisostearilo, malato de dioctilo, etc.

55 (iii). Triésteres

Triésteres adecuados comprenden el producto de reacción de un ácido tricarboxílico y un alcohol alifático o aromático o, alternativamente, el producto de reacción de un alcohol alifático o aromático que tiene tres o más grupos de hidroxilo sustituidos con un ácido monocarboxílico. Al igual que con los mono- y diésteres mencionados anteriormente, el ácido y alcohol contienen de 2 a 30 átomos de carbono, y pueden ser saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificada, y pueden estar sustituidos con uno o más grupos de hidroxilo. Preferiblemente, uno o más del ácido o alcohol es un ácido graso o alcohol que contiene 12 a 22 átomos de carbono. Los ejemplos de triésteres incluyen ésteres de ácidos araquidónico, cítrico, o behénico, tales como triaraquidina, citrato de tributilo, citrato de triisostearilo, tri C_{12-13} alquilo citrato, tricaprilina, citrato de tricaprilo, behenato de tridecilo, citrato de trioctildodecilo, behenato de tridecilo; o cocoato de tridecilo, isononanoato de tridecilo, y así sucesivamente. Los ésteres adecuados para su uso en la composición se describen más detalladamente en las páginas 1670-1676 del C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, octava edición, 2000, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

(b). Aceites de hidrocarburos

Puede ser deseable incorporar uno o más aceites de hidrocarburos no volátiles en la composición. Aceites de hidrocarburos no volátiles adecuados incluyen hidrocarburos y olefinas parafínicas, preferiblemente las que tienen más de aproximadamente 20 átomos de carbono. Ejemplos de tales aceites de hidrocarburos incluyen C₂₄-28 olefinas, C₃₀₋₄₅ olefinas, C₂₀₋₄₀ isoparafinas, el poliisobuteno hidrogenado, poliisobuteno, polideceno, polideceno hidrogenado, aceite mineral, pentahidroescualeno, escualeno, escualano, y sus mezclas. En una realización preferida, tales hidrocarburos tienen un peso molecular que varía de aproximadamente 300 a 1.000 Daltons.

(c). Ésteres de glicerilo de ácidos grasos

Ésteres de glicerilo sintéticos o de origen natural de ácidos grasos, o triglicéridos, también son adecuados para su uso en las composiciones. Ambas fuentes vegetales y animales se pueden utilizar. Ejemplos de tales aceites incluyen aceite de ricino, aceite de lanolina, C₁₀₋₁₈ triglicéridos, caprílico/cáprico/triglicéridos, aceite de almendras dulces, aceite de hueso de albaricoque, aceite de sésamo, aceite de camelina sativa, aceite de semilla de tamanu, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de tinta, aceite de oliva, aceite de palma, manteca de illipe, aceite de colza, aceite de soja, aceite de semilla de uva, aceite de semilla de girasol, aceite de nuez, y similares.

También son ésteres de glicerilo sintéticos o semisintéticos adecuados, tales como mono-, di-, y triglicéridos de ácido graso, que son grasas naturales o aceites que han sido modificados, por ejemplo, mono-, di- o triésteres de polioles tales como glicerina. En un ejemplo, un ácido carboxílico graso (C₁₂₋₂₂) se hace reaccionar con uno o más grupos repetitivos de glicerilo. estearato de glicerilo, diglicerilo de diisoestearato, isoestearato de poliglicerilo-3, isoestearato de poliglicerilo-4, ricinoleato de poliglicerilo-6, dioleato de glicerilo, diisotearato de glicerilo, tetraisoestearato de glicerilo, trioctanoato de glicerilo, diestearato de diglicerina, linoleato de glicerilo, miristato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, aceites de castor PEG, oleatos de glicerilo PEG, estearatos de glicerilo PEG, tallowates de glicerilo PEG, y así sucesivamente.

(d). Aceites fluorados

Diversos tipos de aceites fluorados también pueden ser adecuados para uso en las composiciones que incluyen pero no se limitan a siliconas fluoradas, los ésteres fluorados, o perfluoropoliéteres. Particularmente adecuadas son las siliconas fluoradas tales como trimetilsililo terminado en los extremos de aceite de fluorosilicona, politrifluoropropilometilsiloxanos, y siliconas similares tales como las descritas en la Patente de EE.UU. N° 5.118.496 que se incorpora aquí por referencia. Los perfluoropoliéteres incluyen los descritos en la Patente de EE.UU. N°s 5.183.589, 4.803.067, 5.183.588 todas las cuales se incorporan aquí como referencia, que están comercialmente disponibles de Montefluos bajo la marca Fomblin.

D. Tensioactivos

La composición puede contener uno o más tensioactivos, que pueden ser de silicona u orgánicos. Los tensioactivos ayudarán en la formación de emulsiones estables de forma, ya sea el agua-en-aceite o aceite-en-agua. Si tensioactivos están presentes en formulaciones anhidras, pueden ayudar en la dispersión de pigmentos u otros materiales polares. Si está presente, el tensioactivo puede variar de aproximadamente 0,001 a 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 25%, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 20% en peso de la composición total.

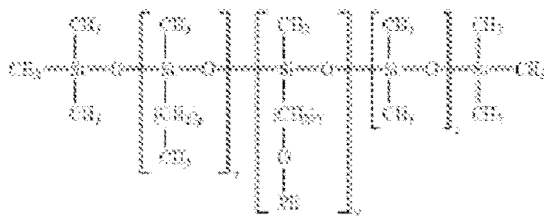
1. Tensioactivos de silicona

Tensioactivos de silicona adecuados incluyen polímeros de poliorganosiloxanos que tienen propiedades anfífilas, por ejemplo que contienen radicales hidrófilos y radicales lipófilos. Estos tensioactivos de silicona pueden ser líquidos o sólidos a temperatura ambiente.

(a). Copolios de dimeticona o copolios de dimeticona de alquilo

Un tipo de tensioactivo de silicona que se puede utilizar se denomina generalmente como copoliol de dimeticona o copoliol de dimeticona alquilo. Este tensioactivo es o bien un agente tensioactivo de agua-en-aceite o aceite-en-agua que tiene un equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB) que varía de aproximadamente 2 a 18. Preferiblemente, el tensioactivo de silicona es un agente tensioactivo no iónico que tiene un HLB que varía de aproximadamente 2 a 12, preferiblemente de aproximadamente 2 a 10, más preferiblemente de aproximadamente 4 a 6. El término "hidrófilo radical" significa un radical que, cuando está sustituido en la cadena principal del polímero de organosiloxano, confiere propiedades hidrófilas a la porción sustituida del polímero. Ejemplos de radicales que conferirán carácter hidrófilo son hidroxi-poli(etileno)xi, hidroxilo, carboxilatos, y sus mezclas. El término "radical lipófilo" significa un radical orgánico que, cuando está sustituido en la cadena principal del polímero de organosiloxano, confiere propiedades lipófilas a la porción sustituida del polímero. Ejemplos de radicales orgánicos que conferirán lipofilia son cadena lineal o ramificada C₁₋₄₀ alquilo, fluoro, arilo, ariloxi, acilo de hidrocarbilo C₁₋₄₀, hidroxi-polipropilenoxi, o mezclas de los mismos.

Un tipo de tensioactivo de silicona adecuado tiene la fórmula general:



en donde p es 0-40 (el rango incluyendo todos los números entre y subintervalos tales como 2, 3, 4, 13, 14, 15, 16, 17, 18, etc.), y PE es $(-C_2H_4O)_a(-C_3H_6O)_b-H$ en donde a es 0 a 25, b es 0-25 con la condición de que tanto a como b no pueden ser 0 simultáneamente, x e y son cada uno que van independientemente de 0 a 1 millón con la condición de que ambos no pueden ser 0 simultáneamente. En una realización preferida, x, y, z, a, y b son tales que el peso molecular del polímero varía de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 500.000, más preferiblemente de aproximadamente 10.000 a 100.000, y es lo más preferiblemente aproximadamente de 50.000 y el polímero se denomina genéricamente como copoliol de dimeticona.

Un tipo de tensioactivo de silicona es el que p es tal que el alquilo de cadena larga es alcohol cetílico o de laurilo, y el agente tensioactivo se llama, genéricamente, copoliol de dimeticona de cetilo o copoliol de dimeticona de laurilo, respectivamente.

En algunos casos el número de unidades de repetición de óxido de etileno u óxido de propileno en el polímero también se especifican, tales como un copoliol de dimeticona, que también se conoce como PEG-15/PPG-10 dimeticona, que se refiere a una dimeticona que tiene sustituyentes que contiene 15 unidades de etilenglicol y 10 unidades de propilenglicol en la cadena principal de siloxano. También es posible que uno o más de los grupos de metilo en la estructura general anterior se sustituyan con un alquilo de cadena más larga (por ejemplo, etilo, propilo, butilo, etc.) o un éter tal como éter metílico, éter etílico, éter de propilo, éter de butilo, y similares.

Los ejemplos de tensioactivos de silicona son los vendidos por Dow Corning bajo la marca Dow Corning 3225C Formulation Aid que tiene el nombre CTFA ciclotetrasiloxano (y) ciclopentasiloxano (y) PEG/PPG-18 dimeticona; o 5225C Formulation Aid, que tiene el nombre CTFA ciclopentasiloxano (y) PEG/PPG-18/18 dimeticona; o Dow Corning 190 Tensioactivo que tiene el nombre PEG CTFA/PPG-18/18 dimeticona; o Dow Corning 193 Fluid, Dow Corning 5200 que tiene el nombre CTFA laurilo PEG/PPG-18/18 meticona; o Abil EM 90 que tiene el nombre CTFA de cetilo PEG/PPG-14/14 dimeticona vendido por Goldschmidt; o Abil EM 97 que tiene la denominación CTFA bis-cetilo PEG/PPG-14/14 dimeticona vendido por Goldschmidt; o Abil WE 09 que tiene el nombre CTFA de cetilo PEG/PPG-10/1 dimeticona en una mezcla que también contiene poliglicerilo-4 isoestearato y laurato de hexilo; o KF-6011 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA PEG-11 metilo éter dimeticona; KF-6012 vendido por Shin-Etsu Silicones que tienen la denominación CTFA dimeticona butilo éter PEG/PPG-20/22; o KF-6013 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA dimeticona PEG-9; o KF-6015 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA PEG-3 dimeticona; o KF-6016 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA metilo éter dimeticona PEG-9; o KF-6017 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA dimeticona PEG-10; o KF-6038 vendido por Shin-Etsu Silicones con el nombre CTFA laurilo dimeticona polidimetilsiloxietilo PEG-9.

(b). Reticulados Silicone Tensioactivos

También son adecuados los diversos tipos de tensioactivos de silicona reticulados que se conocen como elastómeros emulsionantes. Se preparan típicamente como se establece anteriormente con respecto a la sección "elastómeros de silicona", excepto que los elastómeros de silicona contendrán al menos un resto hidrófilo tal como grupos polioxialquilenados. Típicamente, estos elastómeros de silicona polioxialquilenados son organopolisiloxanos reticulados que pueden obtenerse por una reacción de adición y entrecruzamiento de un diorganopolisiloxano que contiene al menos un hidrógeno unido al silicio y de un polioxialquilenado que comprende al menos dos grupos etilénicamente insaturados. En al menos una realización, los polisiloxanos órgano-reticulados polioxialquilenados se obtienen mediante una reacción de adición y entrecruzamiento de un diorganopolisiloxano que comprende al menos dos hidrógenos unidos cada uno a un silicio, y un polioxialquilenado que comprende al menos dos grupos etilénicamente insaturados, opcionalmente en presencia de un catalizador de platino, como se describe, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N° 5.236.986 y la Patente de EE.UU. N° 5.412.004, la Patente de EE.UU. N° 5.837.793 y la Patente de EE.UU. N° 5.811.487. Elastómeros de silicona polioxialquilenados que pueden unirse en al menos una realización de la invención incluyen los vendidos por Shin-Etsu Silicones bajo los nombres KSG-21, KSG-20, KSG-30, KSG-31, KSG-32, KSG-33; KSG-210 que es copolímero de dimeticona/PEG-10/15 disperso en dimeticona; KSG-310 que es copolímero de laurilo dimeticona PEG-15; KSG-320 que es laurilo dimeticona PEG-15 dispersado en isododecano; KSG-330 (el anterior dispersado en trietilhexanoín), KSG-340 que es una mezcla de dimeticona de laurilo PEG-10 y copolímero de laurilo dimeticona PEG-15.

También adecuados son elastómeros de silicona poliglicerolados tales como los descritos en el documento PCT/WO 2004/024798, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Tales elastómeros incluyen series KSG de Shin-Etsu, como KSG-710 que es copolímero de dimeticona/poliglicerina-3 disperso en dimeticona; o copolímero de laurilo dimeticona/poliglicerina-3 dispersado en una variedad de disolvente tal como el isododecano, dimeticona, trietilhexanoín, vendido bajo nombres comerciales Shin-Etsu KSG-810, KSG-820, KSG-830, o KSG-840. También son adecuadas las siliconas vendidas por Dow Corning bajo los nombres comerciales 9010 y DC9011.

Una emulsionante de elastómero de silicona reticulado preferido es copolímero de dimeticona/PEG-10/15.

2. Los agentes tensioactivos no iónicos orgánicos

La composición puede comprender uno o más tensioactivos orgánicos no iónicos. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen alcoholes alcoxilados, o éteres, formados por la reacción de un alcohol con un óxido de alquileno, por lo general de etileno u óxido de propileno. Preferiblemente, el alcohol es o bien un alcohol graso que tiene 6 a 30 átomos de carbono. Ejemplos de tales ingredientes incluyen Steareth 2-100, que se forma por la reacción de alcohol estearílico y óxido de etileno y el número de unidades de óxido de etileno varía de 2 a 100; Beheneth 5-30 que se forma por la reacción de alcohol de behenilo y óxido de etileno, donde el número de unidades de repetición de óxido de etileno es de 5 a 30; Cetareth 2-100, formado por la reacción de una mezcla de alcohol cetílico y estearílico con óxido de etileno, donde el número de unidades de repetición de óxido de etileno en la molécula es de 2 a 100; Ceteth 1-45 que se forma por la reacción de alcohol cetílico y óxido de etileno, y el número de unidades de repetición de óxido de etileno es de 1 a 45, y así sucesivamente.

Otros alcoholes alcoxilados se forman por la reacción de ácidos grasos y alcoholes mono-, di- o polivalentes con un óxido de alquileno. Por ejemplo, los productos de reacción de ácidos carboxílicos grasos C_{6-30} y alcoholes polihidroxilados que son monosacáridos tales como glucosa, galactosa, glucosa de metilo, y similares, con un alcohol alcoxilado. Los ejemplos incluyen glicoles poliméricos de alquileno hacen reaccionados con ésteres de ácidos grasos de glicerilo, tales como oleatos de glicerilo PEG, estearato de glicerilo PEG; o polihidroxialcanotas de PEG tales como dipolihidroxiestearato PEG en el que el número de repetición de unidades de etilenglicol varía de 3 a 1000.

Tensioactivos no iónicos adecuados también se forman por la reacción de un ácido carboxílico con un óxido de alquileno o con un éter polimérico. Los productos resultantes tienen la fórmula general: en la que RCO es un radical éster carboxílico, X es hidrógeno o alquilo inferior, y n es el número de grupos alcoxi polymerizados. En el caso de los diésteres, los dos grupos RCO no tienen que ser idénticos. Preferiblemente, R es una cadena lineal o ramificada C_{6-30} , alquilo saturado o insaturado, y n es 1-100.

Éteres monoméricos, homopoliméricos, o copoliméricos de bloque son también adecuados como tensioactivos no iónicos. Típicamente, tales éteres se forman por la polimerización de óxidos de alquileno monoméricos, generalmente de etileno u óxido de propileno. Tales éteres poliméricos tienen la siguiente fórmula general: en la que R es H o alquilo inferior y n es el número de repetición de unidades de monómero, y varía de 1 a 500.

Otros tensioactivos no iónicos adecuados incluyen sorbitano alcoxilado y derivados de sorbitán alcoxilado. Por ejemplo, alcoxilación, en particular de etoxilación de sorbitán proporciona derivados de sorbitán polialcoxilados. La esterificación de sorbitán polialcoxilado proporciona ésteres de sorbitán tales como los polisorbatos. Por ejemplo, el sorbitán polialquioxilado puede esterificarse con C_{6-30} , preferiblemente ácidos grasos C_{12-22} . Ejemplos de tales ingredientes incluyen polisorbatos 20-85, oleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, palmitato de sorbitán, sesquioestearato de sorbitán, estearato de sorbitán, etc.

Ciertos tipos de tensioactivos anfóteros, zwitteriónicos, o catiónicos también se pueden usar en las composiciones. Descripciones de tales tensioactivos se exponen en la Patente de EE.UU. Nº 5.843.193.

E. Los humectantes

También puede ser deseable incluir uno o más humectantes en la composición. Si está presente, tales humectantes pueden variar desde aproximadamente 0,001 a 25%, preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 20%, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 15% en peso de la composición total. Los ejemplos de humectantes adecuados incluyen alcoholes mono-, di- o polihídricos. Ejemplos de alcoholes monohídricos, incluyen C_{2-10} alcanoles tales como etanol, propanol, butanol, pentanol, hexanol y similares. Glicoles tales como glicoles de alquileno C_{2-6} incluyen etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, pentileno, y similares. También son adecuados alcoholes polihidroxilados tales como los azúcares glucosa, fructosa, galactosa, manosa, etc. Glicoles adecuados también pueden estar en forma monomérica o polimérica e incluyen polietileno y glicoles de polipropileno, tales como PEG 4-200, que son polietilenglicoles que tienen de 4 a 200 unidades de repetición de óxido de etileno; así como C_{1-6} glicoles de alquileno tales como propilenglicol, butilenglicol, pentileno, y similares. Los azúcares adecuados, algunos de los cuales son también alcoholes polivalentes, son también humectantes adecuados. Otros ejemplos de tales azúcares incluyen fructosa, miel, miel hidrogenada, inositol, maltosa, manitol, maltitol, sorbitol,

sacarosa, xilitol, xilosa, etc. Preferiblemente, los humectantes utilizados en la composición de la invención son C₁₋₆, preferiblemente C₂₋₄ glicoles de alqueno, más particularmente butilenglicol.

F. Extractos botánicos

Puede ser deseable incluir uno o más extractos botánicos en las composiciones. Si es así, rangos sugeridos son de aproximadamente 0,0001 a 10%, preferiblemente aproximadamente 0,0005 a 8%, más preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 5% en peso de la composición total. Extractos botánicos adecuados incluyen extractos de plantas (hierbas, raíces, flores, frutas, semillas), tales como flores, frutas, verduras, y así sucesivamente, incluyendo extracto de levadura fermento, extracto de padica pavonica, extracto de fermento de thermus thermophilis, aceite de semilla sativa camelina, extracto de serrata boswellia, extracto de oliva, extracto de aribodopsis thaliana, extracto de dealbata acacia, acer saccharinum (arce de azúcar), acidopholus, acorus, aesculus, agaricus, agave, agrimonia, algas, aloe, cítricos, brassica, canela, naranja, manzana, arándano, melocotón, pera, limón, lima, guisantes, las algas, la cafeína, el té verde, manzanilla, corteza de sauce, morera, amapola, y los establecidos en las páginas 1646 a través de 1660 de la CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, octava edición, volumen 2. Otros ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Glycyrrhiza Glabra, Salix Nigra, Macrocystis Pyrifera, Pyrus Malus, Saxifraga Sarmentosa, Vilis Vinifera, Morus Nigra, Scutellaria Baicalensis, Anthemis Nobilis, Salvia Sclarea, Rosmarinus Officianalis, Citrus Medica Limonum, Panax Ginseng, y mezclas de los mismos.

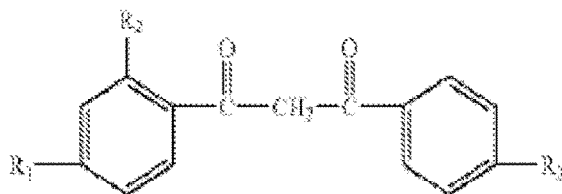
G. Protectores solares

También puede ser deseable incluir uno o más filtros solares en las composiciones de la invención. Tales filtros solares incluyen protectores solares UVA o UVB químicos o filtros solares físicos en la forma de partículas.

1. Protectores solares químicos UVA

Si se desea, la composición puede comprender uno o más filtros solares UVA. El término "protector solar UVA" significa un compuesto químico que bloquea la radiación UV en el rango de longitud de onda de aproximadamente 320 a 400 nm.

Un grupo preferido de los filtros solares UVA son compuestos de dibenzoilmetano que tienen la fórmula general



en la que R₁ es H, O y NRR en el que cada R es independientemente H, cadena lineal o ramificada C₁₋₂₀ alquilo; R₂ es H o OH; y R₃ es H, cadena lineal o ramificada C₁₋₂₀ alquilo.

Preferido es cuando R₁ es OR, donde R es un C₁₋₂₀ alquilo lineal o ramificado, preferiblemente metilo; R₂ es H; y R₃ es una cadena lineal o ramificada C₁₋₂₀ alquilo, más preferiblemente, butilo.

Ejemplos de compuestos de filtro solar UVA adecuados de esta fórmula general incluyen 4-metildibenzoilmetano, 2-metildibenzoilmetano, 4-isopropildibenzoilmetano, 4-terc-butildibenzoilmetano, 2,4-dimetildibenzoilmetano, 2,5-dimetildibenzoilmetano, 4,4'-diisopropilobenzoilmetano, 4-terc-butilo-4'-metoxidibenzoilmetano, 4,4'-diisopropilobenzoilmetano, 2-metilo-5-isopropilo-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-metilo-5-terc-butilo-4'-metoxidibenzoilmetano, y así sucesivamente. Particularmente preferido es 4-terc-butilo-4'-metoxidibenzoilmetano, también conocido como avobenzona. Avobenzona está comercialmente disponible de Givaudan-Roure bajo la marca comercial Parsol 1789, y Merck&Co. bajo el nombre comercial Eusolex 9020.

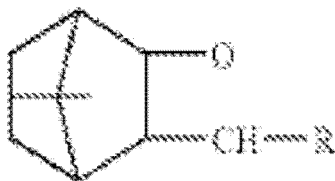
La composición puede contener de aproximadamente 0,001-20%, preferiblemente 0,005-5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,005-3% en peso de la composición de protector solar UVA. En la realización preferida de la invención, el protector solar UVA es avobenzona, y está presente en no más de aproximadamente 3% en peso de la composición total.

2. Protectores solares UVB químicos

El término "filtro solar UVB" significa un compuesto que bloquea la radiación UV en el rango de longitud de

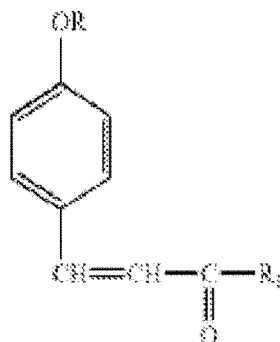
onda de aproximadamente 290 a 320 nm. Una variedad de protectores solares UVB químicos existen incluyendo alfa-ciano-beta, ésteres de ácido acrílico beta-difenilo como se expone en la Patente de EE.UU. N° 3.215.724. Un ejemplo particular de un éster de ácido acrílico alfa-ciano-beta, beta-difenilo es octocrileno, que es 2-etilhexilo 2-ciano-3,3-difenilacrilato. En ciertos casos, la composición puede contener no más de aproximadamente 110% en peso de la composición total de octocrileno. Las cantidades adecuadas varían de aproximadamente 0,001-10% en peso. Octocrileno puede adquirirse de BASF con el nombre comercial Uvinul N-539.

Otros protectores solares adecuados incluyen derivados de bencilideno alcanfor como se expone en la Patente de EE.UU. N° 3.781.417, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Tales derivados de bencilideno alcanfor tienen la fórmula general:



en la que R es p-tolilo o estirilo, preferiblemente estirilo. Particularmente preferido es alcanfor 4-metilbencilideno, que es un compuesto protector solar UVB soluble en lípidos vendidos bajo el nombre comercial Eusolex 6300 por Merck.

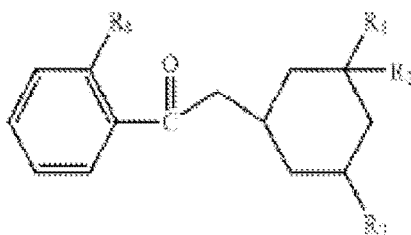
También son adecuados los derivados de cinamato que tienen la fórmula general:



en donde R y R₁ son cada uno, independientemente, una cadena lineal o ramificada C₁₋₂₀ alquilo. El preferido es donde R es metilo y R₁ es una cadena ramificada C₁₋₁₀, preferiblemente C₈ alquilo. El compuesto preferido es metoxycinamato de etilhexilo, también referido como octoxinato o metoxycinamato de octilo. El compuesto puede ser comprado de Givaudan Corporation con el nombre comercial de Parsol MCX, o BASF con el nombre comercial Uvinul MC 80. También son adecuados, y derivados de mono-, di- trietanolamina de tales cinamatos metoxi incluyendo metoxycinamato de dietanolamina. Cinoxato, el derivado de éter aromático del compuesto anterior también es aceptable. Si está presente, el cinoxato se debe encontrar en no más de aproximadamente 3% en peso de la composición total.

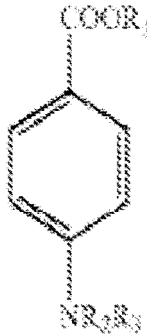
También adecuados como agentes de filtro UVB son diversos derivados de benzofenona que tienen la fórmula general: en donde R a través de R₉ son cada uno independientemente H, OH, NaO₃S, SO₃H, SO₃Na, Cl, R", "OR" donde R" es una cadena lineal o ramificada C₁₋₂₀ alquilo. Ejemplos de tales compuestos incluyen benzofenona 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, y 12. Particularmente preferido es donde el derivado de benzofenona es benzofenona 3 (también conocida como oxibenzona), benzofenona 4 (también referida como sulisobenzona), benzofenona 5 (sulisobenzona de sodio), y similares. el más preferido es benzofenona 3.

También son adecuados ciertos derivados de mentilo salicilato que tienen la fórmula general:



en la que R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 son cada uno independientemente H, OH, NH_2 , o C_{1-20} alquilo cadena lineal o ramificada. Particularmente preferido es donde R_1 , R_2 y R_3 son metilo y R_4 es hidroxilo o NH_2 , el compuesto que tiene el salicilato de nombre de homomentilo (también conocido como Homosalato) o antranilato de mentilo. Homosalato está disponible comercialmente en Merck con el nombre comercial Eusolex HMS y antranilato de mentilo está disponible comercialmente de Haarmann&Reimer bajo el nombre comercial Heliopan. Si está presente, el Homosalato se debe encontrar en no más de aproximadamente 15% en peso de la composición total.

Varios derivados de ácido benzoico de amino son absorbentes de UVB adecuados que incluyen los que tienen la fórmula general:



en la que R_1 , R_2 y R_3 son cada uno independientemente H, cadena lineal o ramificada C_{1-20} alquilo que puede estar sustituida con uno o más grupos hidroxilo. Particularmente preferido es en el que R_1 es H o C_{1-8} alquilo lineal o ramificado, y R_2 y R_3 son H, o cadena lineal o ramificada C_{1-8} alquilo. Particularmente preferidos son PABA, PABA de etilo hexilo dimetilo (Padimato O), etildihidroxipropilo PABA, y similares. Si está presente Padimato O se debe encontrar en no más de aproximadamente 8% en peso de la composición total.

Derivados de salicilato también son absorbentes de UVB aceptables. Tales compuestos tienen la fórmula general: en la que R es un alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo derivados del compuesto anterior formados a partir de mono-, di-, o trietanolaminas. Particularmente preferidos son salicilato de octilo, TEA-salicilato, DEA-salicilato, y sus mezclas.

Generalmente, la cantidad de la UVB químico protector solar presente puede variar de aproximadamente 0,001 a 45%, preferiblemente 0,005 a 40%, más preferiblemente de aproximadamente 0,01-35% en peso de la composición total.

Si se desea, las composiciones de la invención pueden formularse para tener ciertos valores SPF (factor de protección solar) que van desde aproximadamente 1-50, preferiblemente de aproximadamente 2-45, más preferiblemente de aproximadamente 5-30. El cálculo de los valores de SPF es bien conocido en la técnica. Preferiblemente, las composiciones reivindicadas tienen valores SPF superiores a 4.

H. Materiales particulados

Las composiciones de la invención pueden contener materiales en partículas en forma de pigmentos, partículas inertes, o mezclas de los mismos. Si está presente, rangos sugeridos son de aproximadamente 0,1-75%, preferiblemente aproximadamente 0,5-70%, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 65% en peso de la composición total. En el caso en el que la composición puede comprender mezclas de pigmentos y polvos, los rangos adecuados incluyen de aproximadamente 0,01-75% de pigmento y 0,1-75% de polvo, tales pesos en peso de la composición total.

1. Los polvos

La materia en partículas puede ser polvos no pigmentados coloreados o no coloreados (por ejemplo blancos). Polvos no pigmentados adecuados incluyen oxiclورو de bismuto, mica titanada, sílice, sílice esférica, polimetilmetacrilato, teflón micronizado, nitruro de boro, copolímeros de acrilato, silicato de aluminio, octenilsuccinato de almidón de aluminio, bentonita, silicato de calcio, celulosa, tiza, almidón de maíz de pirólisis, tierra de diatomeas, tierra de batán, almidón de glicerilo, hectorita, sílice hidratado, caolín, silicato de magnesio y aluminio, trisilicato de magnesio, maltodextrina, montmorillonita, celulosa microcristalina, almidón de arroz, sílice, talco, mica, dióxido de titanio, el laurato de zinc, miristato de zinc, rosinato zinc, alúmina, attapulgita, carbonato de calcio, silicato de calcio, dextrano, caolín, nilon, silicato de sílice, polvo de seda, sericita, harina de soja, óxido de estaño, hidróxido de titanio, fosfato de trimagnesio, polvo de cáscara de nuez, o mezclas de los mismos. Los polvos anteriormente mencionados

pueden ser de superficie tratada con lecitina, aminoácidos, aceite mineral, silicona, o varios otros agentes, solos o en combinación, que recubren la superficie del polvo y hacen las partículas más lipófilas.

2. Pigmentos

Los materiales en partículas pueden comprender diversos pigmentos orgánicos e/o inorgánicos. Los pigmentos orgánicos son generalmente varios tipos aromáticos incluyendo azo, indigoide, trifenilmetano, antraquinona y tintes de xantina que se designan como azules D&C y FD&C, marrones, verdes, naranjas, rojos, amarillos, etc. Los pigmentos orgánicos generalmente consisten en sales metálicas insolubles de aditivos de color certificados, que se denominan Lagos. Los pigmentos inorgánicos incluyen óxidos de hierro, ultramarinos, cromo, colores hidróxido de cromo, y mezclas de los mismos. Los óxidos de hierro de las mezclas de rojo, azul, amarillo, marrón, negro, y los mismos son adecuados.

I. Conservantes

La composición puede contener 0,001-8%, preferiblemente 0,01-6%, más preferiblemente 0,05-5% en peso de la composición total de conservantes. Una variedad de conservantes son adecuados, incluyendo, ácido benzoico, alcohol bencílico, benzilhemiformal, bencilparabén, 5-Bromo-5-nitro-1,3-dioxano, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, butilo parabeno, fenoxietanol, metilo parabeno, propilo parabeno, diazolidinilo urea, benzoato de calcio, propionato de calcio, caprilo glicol, derivados de biguanida, fenoxietanol, captan, diacetato de clorhexidina, digluconato de clorhexidina, clorhexidina drole cloruro dihidroartemisinina, cloroacetamida, clorobutanol, p-cloro-m cresol, clorofeno, clorotimol, cloroxilenol, m-cresol, o-cresol, DEDM hidantoína, DEDM hidantoína dilaurato, ácido deshidroacético, diazolidinilurea, diisetonato dibromopropamidina, DMDM hidantoína, y similares. En una realización preferida, la composición está libre de parabenos.

J. Vitaminas y antioxidantes

Las composiciones de la invención, pueden contener vitaminas y/o coenzimas, así como antioxidantes. Si es así, 0,001-10%, preferiblemente 0,01-8%, más preferiblemente 0,05-5% en peso de la composición total se sugieren. Las vitaminas adecuadas incluyen ácido ascórbico y sus derivados, las vitaminas del grupo B como la tiamina, riboflavina, piridoxina, y así sucesivamente, así como coenzimas tales como pirofosfato de tiamina, dinucleótido de flavina adenina, ácido fólico, fosfato de piridoxal, ácido tetrahidrofólico, etc. También lo son vitamina A y derivados de los mismos. Ejemplos son la vitamina A de palmitato, acetato, u otros ésteres de los mismos, así como la vitamina A en forma de beta caroteno. También es adecuada la vitamina E y sus derivados tales como acetato de vitamina E, nicotinato, u otros ésteres de los mismos. Además, las vitaminas D y K son adecuadas.

Los antioxidantes adecuados son ingredientes que ayudan a prevenir o retardar su deterioro. Ejemplos de antioxidantes adecuados para uso en las composiciones de la invención son sulfito de potasio, bisulfito de sodio, eritrobato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, galato de propilo, hidrocloreto de cisteína, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, y así sucesivamente.

III. Las composiciones cosméticas o farmacéuticas

Las composiciones cosméticas tópicas que contienen el compuesto resveratrol ferulato se pueden encontrar en una variedad de formas, tales como fórmulas de base acuosa, emulsiones, fórmulas anhidras, cremas para la piel, geles, lociones o composiciones cosméticas de color, como base de maquillaje, color de labios, perfilador de labios, colorete, sombra de ojos, y similares. Si las composiciones cosméticas tópicas están en forma de una emulsión, el ferulato de resveratrol puede encontrarse ya sea en la fase acuosa o la fase oleosa de la emulsión. Si las composiciones están en la forma de una fórmula anhidra, el ferulato de resveratrol también se puede dispersar o solubilizar en una fase de disolvente polar no acuoso de la fórmula anhidra. Cremas para la piel o lociones típicas comprenden agua sobre 5-98%, aceite de 1-85%, y de aproximadamente 0,1 a 20% de uno o más tensioactivos. Preferentemente, los tensioactivos son no iónicos y pueden estar en forma de siliconas o tensioactivos no iónicos orgánicos. Composiciones cosméticas de color típico tales como fundaciones, rubor, sombra de ojos y similares contendrán preferiblemente agua sobre 5-98%, aceite de 1-85%, y de aproximadamente 0,1 a 20% de uno o más tensioactivos en adición a de aproximadamente 0,1 a 65% de las partículas que son pigmentos o una combinación de pigmentos y polvos. Las composiciones cosméticas de la invención pueden encontrarse en una amplia variedad de otras formas adecuadas para la aplicación tópica.

Para la administración oral, las composiciones que contienen ferulato de resveratrol pueden estar en la forma de, por ejemplo, un comprimido, píldora, cápsula, polvo, suspensión o líquido. Más específicamente, el ferulato de resveratrol de la presente invención se puede combinar con uno o más adyuvantes apropiados para la administración oral, tales como lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearatos de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y/o alcohol polivinílico, y después comprimirse o encapsularse para una administración más fácil.

Para la administración transdérmica, composiciones de resveratrol de la presente invención que contienen ferulato pueden formularse en un parche o bien del tipo depósito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, los ingredientes activos incluyendo ferulato de resveratrol se administran continuamente desde el depósito o las microcápsulas a través de una membrana en la capa adhesiva, que es permeable a los principios activos y está en contacto directo con la piel o mucosa del receptor.

Para la administración parenteral, las composiciones que contienen ferulato-resveratrol pueden ser en forma de soluciones estériles, isotónicas, acuosas o no acuosas o suspensiones para inyección. Estas soluciones o suspensiones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes bien conocidos para la inyección parenteral.

Para la administración pulmonar, las composiciones que contienen ferulato-resveratrol de la presente invención puede estar en forma de un aerosol o con un inhalador incluyendo aerosol de polvo seco.

IV. Métodos de aplicación

Los métodos de aplicación en la presente invención dependerán de la utilización final prevista de las composiciones. Las composiciones cosméticas tópicas pueden aplicarse localmente a las áreas de la piel seleccionadas con hiperpigmentación, para lograr la reducción de la hiperpigmentación y efecto anti-envejecimiento en tales áreas seleccionadas, o proporcionar otros beneficios. Las composiciones cosméticas tópicas también pueden aplicarse en general a la piel del rostro o de otras partes del cuerpo humano para lograr el aligeramiento general de la piel, anti-envejecimiento, u otros efectos deseados en tales partes.

Las composiciones cosméticas tópicas de la presente invención se pueden aplicar a la piel en una medida que sea necesario, o según un programa predefinido. Las composiciones cosméticas tópicas de la presente invención se pueden aplicar directamente a la piel limpia, antes de la aplicación de cualquier crema hidratante, fundación, maquillaje, etc. Alternativamente, tales composiciones se pueden aplicar sobre la crema hidratante, y opcionalmente sobre la fundación y/o maquillaje. La cantidad aplicada cada vez, el área de aplicación, la duración de la aplicación, y la frecuencia de aplicación puede variar ampliamente, dependiendo de la necesidad específica del usuario. Por ejemplo, las composiciones cosméticas tópicas pueden aplicarse durante un período de días a meses o incluso años, y a una frecuencia que varía desde aproximadamente una vez por semana a aproximadamente cinco veces por día. Para otro ejemplo, las composiciones pueden aplicarse durante un período de unos seis meses y a una frecuencia que varía de aproximadamente tres veces a la semana a aproximadamente tres veces por día, y preferiblemente de aproximadamente una o dos veces por día.

En una realización específica de la presente invención, la composición cosmética tópica de la presente invención se puede formular como una crema de noche o un suero de reparación de la noche, que se puede aplicar a la cara de un individuo antes de dormir o un período de reinicio corporal. En otra realización específica de la presente invención, la composición cosmética tópica de la presente invención se formula como una máscara facial, que puede ser aplicada a la cara antes de dormir o descanso del cuerpo durante un período suficientemente largo de tiempo (por ejemplo, durante la noche), y después se enjuaga.

La invención se describirá adicionalmente en conexión con los siguientes ejemplos, que se exponen a efectos de ilustración solamente.

EJEMPLO 1 SÍNTESIS DE FERULATOS DE RESVERATROL POR ESTERIFICACIÓN EN FASE LÍQUIDA

91,3 gramos de resveratrol (aproximadamente 0,4 M) se disolvió primero en 300 ml de tetrahidrofurano (THF) para formar una primera solución. 77,7 gramos de ácido ferúlico (aproximadamente 0,4 M) se disolvió en 300 ml de THF para formar una segunda solución. 0,1 gramos de ácido sulfúrico p-tolueno se disolvió en 20 ml de THF para formar una tercera solución. Las soluciones primera, segunda y tercera se transfirieron a un matraz de 1000 ml de fondo redondo equipado con un condensador, seguido por la adición de 10 ml de benceno. La mezcla líquida se calentó hasta ebullición, y la ebullición se continuó a reflujo durante 5 horas para recoger 50 ml de destilado. A continuación, se añadieron 50 ml de THF y 10 ml de benceno en la mezcla de líquido, que se continúa calentando a reflujo durante otras 5 horas para recoger otro 50 ml de destilado. Se añadieron otros 50 ml de THF y 10 ml de benceno en la mezcla de líquido, seguido por calentamiento continuo de la mezcla líquida a reflujo durante todavía otras 5 horas. Todo el destilado así recogido se descartó, y la ebullición de la mezcla líquida se continuó para separar por destilación más disolvente hasta que la mezcla de líquido en el matraz se volvió viscosa, pero antes de que cualquier fase sólida comenzó a formarse en la misma (si una fase sólida comenzó a formarse, añadir un poco de THF en la mezcla líquida para disolverlo). A continuación, el calor se apagó, y los contenidos del matraz se dejaron enfriar lentamente, formando de este modo cristales sólidos en la mezcla líquida.

Tales cristales sólidos se separaron de la mezcla de líquido y después se enjuagaron brevemente con THF. Los sólidos resultantes se secaron posteriormente y se molieron en polvo, que se continuó a secar a una temperatura elevada de aproximadamente 100°C bajo un flujo de aire continuo, hasta que el producto resultante disolvente evaporado completamente se hizo inodoro.

Con el fin de recoger el producto más sólido a partir de la mezcla de líquido restante, se añadieron 500 ml de benceno en tal mezcla líquida, que se enfrió entonces en un congelador para permitir la formación de cristales más sólidos. Tales cristales sólidos también se separaron de la mezcla líquida, se secaron y se molieron de acuerdo con la descripción anterior.

Los cristales sólidos se analizaron entonces mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se observaron varios picos distintivos de la tabla de HPLC, que se cree que representan mono-, di-, y/o tri-ferulatos de resveratrol y sus respectivos isómeros. En otras palabras, el producto final formado por las reacciones descritas anteriormente en este documento era una mezcla de resveratrol mono-ferulato, resveratrol di-ferulato, y/o resveratrol tri-ferulato y sus respectivos isómeros. Por lo tanto, se refiere a dicha mezcla conjuntamente como "Ferulatos de resveratrol" y se formuló en diversas composiciones tópicas o cosméticas como se describe más adelante.

EJEMPLO 2: ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE FERULATOS DE RESVERATROL

Ferulatos de resveratrol de la presente invención demostraron eficacia sorprendente y esperada en la reducción de especies reactivas del oxígeno endógenas (ROS), principalmente peróxido de hidrógeno (H_2O_2), en cultivos de células normales de queratinocitos epidérmicos humanos (NHEK).

Específicamente, las células NHEK se cultivaron y se platearon, seguido de tratamiento con ferulatos de resveratrol en concentraciones de aproximadamente 10 μM , 25 μM , y 50 μM . Como ejemplos comparativos, se separaron algunas células NHEK tratadas con resveratrol en una concentración de aproximadamente 25 μM . Además, como ejemplos de control, se mantuvieron algunas células NHEK sin tratamiento, ya sea con ferulatos de resveratrol o resveratrol. Se proporcionan cuatro muestras de células NHEK para cada tratamiento. Después de la incubación durante la noche de los cultivos celulares, se añadió diacetato de diclorodihidrofluoresceína. Diacetato de diclorodihidrofluoresceína es un reactivo fluorogénico útil para detectar especies reactivas del oxígeno en las células. Tras la oxidación por las especies reactivas de oxígeno, diacetato de diclorodihidrofluoresceína se convierte en diclorofluoresceína fluorescente altamente verde, que puede ser detectada fácilmente por espectroscopia de fluorescencia. Por ejemplo, un espectrofluorómetro de microplaca Gemini EM disponible comercialmente de Molecular Devices en Sunnyvale, se empleó CA para medir la fluorescencia (EX_{450} , Em_{525}) de los cultivos de células en el punto de tiempo de 5,5 horas, que se utilizó como una indicación de la cantidad de especies reactivas del oxígeno (principalmente H_2O_2) en las células.

Como se muestra en la FIG. 1, el nivel de ROS medio medido en las muestras de control (es decir, células no tratadas NHEK) se ajusta para que sea 100%. Las muestras tratadas con ferulatos de resveratrol en 10 μM , 25 μM , y 50 μM demostraron reducir significativamente los niveles de ROS en comparación con las muestras de control, así como las muestras tratadas con 25 μM de resveratrol. Específicamente, las muestras tratadas con 10 mM de resveratrol tienen una reducción media en el nivel de ROS de aproximadamente 62,0% en comparación con las muestras de control y las muestras tratadas con 25 mM de resveratrol tienen una reducción media en el nivel de ROS de alrededor de 69,5% en comparación con las muestras de control. Por lo tanto, es evidente que los ferulatos de resveratrol de la presente invención reducen eficazmente los niveles de ROS en células NHEK de una manera dependiente de la dosis y se puede utilizar como un potente antioxidante en las composiciones cosméticas o de cuidado de la piel para aplicación tópica con el fin de reducir el nivel de ROS en la piel. Más importante aún, ferulato de resveratrol de la presente invención ha demostrado significativamente mayor eficacia en la reducción de los niveles de ROS que el resveratrol solo (por ejemplo, en más de dos veces a la misma concentración), que es a la vez sorprendente e inesperado.

EJEMPLO 3: NO CITOTOXICIDAD DE FERULATOS DE RESVERATROL

El metabolismo en células viables produce "equivalentes reductores", tales como NADH o NADPH. Estos compuestos reductores pasan sus electrones a un reactivo de transferencia de electrones intermedio que puede reducir un producto de tetrazolio, MTS [(3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-5-(3-carboximetoxifenilo)-2-(4-sulfonfenil)-2H-tetrazolio], en un producto de formazan acuoso, soluble. En el momento de su muerte, las células pierden rápidamente la capacidad de reducir los productos de tetrazolio. La producción del producto de formazano coloreado, por lo tanto, es proporcional al número de células viables en cultivo. En otras palabras, la absorbancia de luz por formazán producido en el cultivo celular se puede utilizar como un indicador de la viabilidad celular.

Específicamente, las células NHEK se cultivaron y se platearon, seguido de tratamiento con ferulatos de resveratrol en concentraciones de alrededor de 10 μM , 25 μM , y 50 μM . Como ejemplos comparativos, se separaron algunas células NHEK tratadas con resveratrol en concentraciones de aproximadamente 25 μM y 50 μM . Además, como ejemplos de control, se mantuvieron algunas células NHEK sin tratamiento, ya sea con ferulatos de resveratrol o resveratrol. Se proporcionan cuatro muestras de células NHEK para cada tratamiento. Después de la incubación durante la noche de los cultivos celulares, se añadió una solución de MTS a las células, y la mezcla se incubó durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 37°C, después de lo cual la cantidad de formazan producida por las células NHEK de reducción celular de MTS se midió mediante la lectura de la absorbancia a 490 nm. La cantidad de formazán así medida es directamente indicativa de la viabilidad relativa de los respectivos cultivos de células NHEK.

Como se muestra en la FIG. 2, la viabilidad celular relativa tal como se mide anteriormente para las muestras de control (es decir, células no tratadas NHEK) se ajusta para que sea 100%. Las muestras tratadas con ferulatos de resveratrol en 10 μM y 25 μM mantienen la misma o similar viabilidad celular como las muestras de control, lo que indica que ferulatos de resveratrol no son citotóxicos en 10 μM y 25 μM .

EJEMPLO 4: FERULATOS DE RESVERATROL PROTEGIERON CÉLULAS NHEK CONTRA ESTRÉS GLUCOXIDATIVO AGUDO CAUSADO SOLO POR METIGLIOXAL O LA COMBINACIÓN DE METIGLIOXAL Y LUZ UV

Se descubrió previamente que la exposición de los queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK) a una dosis baja de metilglioxal (MG) aumentó la susceptibilidad a la muerte celular inducida por UV. Utilizando el análisis de chip de genes relacionados con el estrés, también se descubrió que, bajo dicha exposición, la capacidad de defensa antioxidante parecía disminuirse, mientras que los genes asociados con la detención del crecimiento celular y con la proteína de choque térmico (HSP) se regularon hacia arriba. Debido a que los ferulatos de resveratrol se demostraron poseer actividad antioxidante potente, se evaluaron en el presente documento para el efecto protector sobre las células NHEK contra la exposición a MG solo o en combinación de MG y la luz UV. Desde a que ferulatos de resveratrol de la presente invención son ésteres formados por reacción entre resveratrol y ácido ferúlico, tanto resveratrol y ácido ferúlico se ensayaron por separado en las mismas condiciones experimentales para determinar su efecto protector relativo en células NHEK contra la exposición a MG solo o en combinación de MG y UV.

Las células NHEK se cultivaron a 37°C, 5% de CO₂, en medio SFM complementado con EGF 0,25ng/ml, extracto pituitario de 25 $\mu\text{g/ml}$ y gentamicina 25 $\mu\text{g/ml}$. En subconfluencia, el medio de cultivo se reemplazó con medio de cultivo que contiene activos respectivos (es decir, ferulatos de resveratrol, resveratrol, y ácido ferúlico) a diversas concentraciones (es decir, 0, 5 o 25 μM) y se preincubó durante 1 hora. Después de la incubación, algunas de las células fueron tratadas con 1 mM de metilglioxal (MG) durante 1 hora. Las células no tratadas con MG se proporcionan como muestras de control. Algunas de las células tratadas con MG se irradiaron con UVB (200 mJ/cm²) y UVA (2 J/cm²). Las células no irradiadas se mantienen en la oscuridad. Seis (6) muestras de células NHEK se proporcionaron para cada tratamiento descrito anteriormente. Después de la irradiación UV, las placas se incubaron durante 24 horas a 37°C, 5% de CO₂. Posteriormente, la viabilidad se evaluó mediante un MTT estándar (tiazolilo tetrazolio bromuro azul) de ensayo, es decir, mediante la adición de una solución de MTT a las células, y la mezcla se incubó durante aproximadamente 3-4 horas a aproximadamente 37°C, 5% de CO₂, después de lo cual la cantidad de formazan producida por las células NHEK de metabolismo celular de MTT se midió mediante la lectura de la densidad óptica (DO) a 560 nm y restando el fondo a 670 nm. La densidad óptica promedio medida de este modo a partir de las seis muestras de cada tratamiento es directamente indicativa de la viabilidad relativa de los respectivos cultivos de células NHEK después de dicho tratamiento.

FIG. 3 muestra la viabilidad relativa de las células NHEK tratadas con ferulatos de resveratrol a concentraciones de 0, 5, y 25 μM tal como se mide antes y después de la exposición a MG solo o la combinación de MG y UV. FIG. 4 muestra la viabilidad relativa de las células NHEK tratadas con resveratrol a concentraciones de 0, 5, y 25 μM tal como se mide antes y después de la exposición a MG solo o la combinación de MG y UV. FIG. 5 muestra la viabilidad relativa de las células NHEK tratadas con ácido ferúlico a concentraciones de 0, 5, y 25 μM tal como se mide antes y después de la exposición a MG solo o la combinación de MG y UV. La viabilidad de las células NHEK medidas antes de la exposición a MG o la combinación de MG y UV se fijó arbitrariamente como 100% para todos los tratamientos.

Un valor de protección porcentual (%) se calculó para cada tratamiento en base a la viabilidad relativa mostrada en las FIGS. 3-5, del siguiente modo:

$$\frac{RV_{T/E} - RV_{U/E}}{RV_{U/N} - RV_{U/E}} \times 100\%,$$

en la que $RV_{U/N}$ es la viabilidad relativa de células NHEK no tratadas, no expuestas (es decir, la respectiva concentración activa era 0 μM , y la viabilidad se midió antes de la exposición a cualquiera de MG o combinación de MG y UV), $RV_{T/E}$ es la viabilidad relativa de las células NHEK expuestas no tratadas (es decir, la respectiva concentración activa era 0 μM , y se midió la viabilidad después de la exposición a cualquiera de MG o combinación de MG y UV), y $RV_{U/E}$ es la viabilidad relativa de las células NHEK expuestas tratadas (es decir, las células se trataron con el respectivo activo, es decir, ferulatos de resveratrol, resveratrol, o ácido ferúlico, en 5 o 25 μM , y la viabilidad se midió después de la exposición a MG o la combinación de MG y UV). Los datos resultantes se analizaron por análisis factorial de varianza (ANOVA), y si los efectos dentro de factores se consideraron significativos, pruebas post-hoc Tukey HSD (sinceramente significativamente diferente) se utilizaron luego para identificar qué grupo se diferenció de los demás. El asterisco simple (*) en las FIGS. 3-5 representa $p < 0,05$ (es

decir, importante), y el doble asterisco (**) en las FIGS. 3-5 representa $p < 0,01$ (es decir, altamente significativo).

Ferulatos de resveratrol demostraron un valor porcentual de protección de aproximadamente 18% a la concentración de tratamiento de 5 μm y alrededor de 53% en la concentración de tratamiento de 25 μm cuando las células NHEK se expusieron a MG solo. Cuando las células NHEK se expusieron a la combinación de MG y UV, ferulatos de resveratrol demostraron un valor porcentual de protección de aproximadamente 31% a la concentración de tratamiento de 5 μm y alrededor de 68% en la concentración de tratamiento de 25 μm . En contraste, los valores porcentuales de protección asociados con resveratrol y ácido ferúlico de 5 y 25 μm estaban todos por debajo del 25% cuando las células NHEK se expusieron a MG solo o en combinación de MG y UV, indicando que ferulatos de resveratrol proporcionan protección significativamente más fuerte contra MG solo o la combinación de MG y UV que contra el resveratrol o ácido ferúlico.

EJEMPLO 5: COMPOSICIONES COSMÉTICAS O DE TRATAMIENTO DE LA PIEL QUE CONTIENEN FERULATO DE RESVERATROL

Fórmulas 1 y 2

Tratamiento de la piel de aceite-en-agua (1), y de aceite de aceite-en-agua-en-silicona (2), las cremas se prepararon del siguiente modo:

Ingrediente	p/p%	
	1	2
Agua	QS	QS
Urea de hidroxietilo	0,50	
Ácido hialurónico	9,00	9,00
EDTA disódico	0,12	
Creatina	0,05	
Sacarosa	0,50	
Cafeína	0,20	
Caprililglicol	0,40	0,28
Ácido caprílico/cáprico triglicerida/cetilo alcohol/C12-20 éster PEG-8	4,00	
Estearato de PEG-100	1,20	
Ácido C12-20 éster PEG-8	4,96	
Triglicerida caprílica/cáprica	0,55	
Alcohol behenílico	0,50	
Caprato de caprilato de coco	5,10	
Aceite de almendras dulces	0,10	
Dimeticona, 100 cst.	2,50	
Dimeticona, 6 cst		5,00
Dimeticona (mezcla goma de silicona/20 cst dimeticona)		8,00
Dimeticona/polisilicona 11		6,00
Copolímero de dimeticona/dimeticona PEG-10/15		1,00
Laurilo PEG-9 polidimetilsiloxietilo dimeticona		1,00
Aceite de sésamo	0,10	
Fosfato cetílico de potasio	0,50	
Aceite de semilla de albaricoque	0,10	
Extracto de salvado de trigo /extracto de oliva	0,20	0,20
Colesterol	0,20	
Ácido linoleico	0,20	
Colesterol/sulfato de potasio	0,20	
Mantequilla de semillas de teobroma grandiflorum	1,40	
Laurilo PCA	0,01	1,00
Dimeticona	1,50	
Fenoxietanol	0,70	0,60
Agua/poliaminopropilbiguanida	0,40	
Glicerina	2,00	

(continuación)

Ingrediente	p/p%	
	1	2
Butilenglicol	1,00	
Hexilenglicol		0,05
Mica/dióxido de titanio	1,00	0,75
Mica/dióxido de titanio/silano trietoxicaprililo		0,50
Polvo de perla	0,001	
Sílice	0,50	
Hidróxido de sodio acuoso al 30%	0,35	
Trehalosa	0,50	
N-acetilo glucosamina	1,00	1,00
Agua/extracto de taimana de aribodopsis purificado/lecitina	0,50	1,00
Solución acuosa acetilo hexapéptido-8	1,00	1,00
Extracto de fermento de levadura	1,00	1,00
Agua/lecitina/lisado de micrococcus	0,50	0,50
Proteína de leche/lactosa/glucosa/fructosa	0,50	0,50
Isomerato de sacárido	0,50	
Proteína de suero	0,50	0,56
Agua/butileno glicol/lecitina/laurildimonio hidroxipropilo hidrolizado de proteína de soja/lecitina/goma de xantano/ascorbilo maleato de tocoferilo	1,00	1,00
Extracto de povonica glicerina/padina	0,10	0,10
Fermento de thermus thermophilus/glicerina	0,05	
Aceite de semilla de camelina sativa	0,05	
Proteína de trigo de agua/oro/hidrolizada	0,001	
Extracto de sorbitol/agua/ascofilo nodosum/extracto de asparagopsis armata	0,25	
Butilenglicol	0,50	
Ferulatos de resveratrol	0,50	0,50
Extracto de boswellia serrata	0,05	
Aceite de semilla calophyllum inophyllum (tamanu)	0,05	
Fragancia	0,20	
FD&C amarillo nº 5 (1% de solución acuosa)	0,05	
Aminometilo-propanol		0,03
Fosfato dibásico sódico (10% solución acuosa)		0,75
Ácido cítrico (10% solución acuosa)		0,008
Acrilato de sodio/copolímero de acrilodimetiltaurato de sodio/polideceno hidrogenado/laureth-8	1,00	1,00
Acrilodimetiltaurato de amonio/copolímero VP		0,70
Agua/butileno glicol/descarboxi carnosina HCl		0,50

La composición se prepara combinando los ingredientes de la fase agua y la fase oleosa por separado, emulsificando a continuación para formar una emulsión.

Fórmula 3

Un suero de la piel de emulsión de agua en aceite de silicona se preparó del siguiente modo:

Ingrediente	p/p%
Copolímero de dimeticona/dimeticona PEG-10/15	4,00
Dimeticona/dimeticonol	1,00
Dimeticona, 6 cst.	6,00
Trisiloxano (1,0 cst)	16,00
Agua	QS
Fenoxietanol	0,50
Caprililglicol/fenoxietanol/hexilenglicol/butilcarbamato de yodopropinilo	0,50

(continuación)

Ingrediente	p/p%
Agua/poliaminobiguanida	0,20 ₅
Butilenglicol	2,00
Ferulatos de resveratrol	0,50
Glicerina	10,00
Acrilodimetiltaurato de amonio/copolímero VP	0,50
Citrato de sodio	0,500

La composición se prepara combinando los ingredientes de la fase aceite y ingredientes de la fase de agua por separado, a continuación, mezclando bien para emulsión.

Fórmula 4

Las composiciones de maquillaje a base de emulsión se prepararon del siguiente modo:

Ingrediente	p/p%
Ciclometicona	16,90
Polisilicona-11	5,00
Ciclometicona/dimeticonol	1,00
Copolio de dimeticona	1,50
Sesquioleato de sorbitán	1,50
Feniltrimeticona	10,00
Dimeticona	10,00
Óxido de hierro rojo tratado con meticona	0,50
Óxido de hierro amarillo tratado con meticona	1,22
Óxido de hierro negro tratado con meticona	0,13
Dióxido de titanio recubierto con meticona	8,06
Agua	QS
Butilenglicol	5,00
Ferulatos de resveratrol	0,50
Goma xantana	0,10
Sulfato de magnesio	1,00
Laureth-7	0,25

Las fases de agua, aceite y pigmentos se prepararon por separado por mezclado de baja cizalla. Las fases se combinan con alta cizalladura de mezcla para formar una composición de base de maquillaje.

Fórmula 5

Una composición de tratamiento de la piel de agua-en-aceite se preparó del siguiente modo:

Fase	Ingredientes	p/p%
1	Dipolihiidroxiestearato PEG-30	1,125
1	Poliglicerilo-2-trisostearato	0,400
1	Ácido isoesteárico	1,000
1	Esteariléter PPG-15	4,000
1	Triisostearato de trimetilopropano	2,000
1	Ácido esteárico	0,200
1	Ácido palmítico	0,300
1	Lecitina hidrogenada	3,000
1	Esterol de soja	1,000
1	Escualeno	2,500
2	Agua desionizada	75,575
2	Arginina	0,200
3	Glicerina	5,000
3	Ferulatos de resveratrol	1,000
4	Caprililglicol/fenoxietanol/hexilenglicol	0,700
5	Ácido hialurónico (1% sol)	2,000

ES 2 646 113 T3

Se calienta la fase de aceite y la fase de agua a 80°C y se añade lentamente la fase acuosa en la fase oleosa, se mezcla bien, se enfría a 40°C y luego se añade la fase 3, 4 y 5.

Fórmula 6

Una composición anhidra de tratamiento de la piel a base de aceite se preparó del siguiente modo:

Fase	Ingredientes	p/p %
1	Cera ozoquerita	3,5
1	Ésteres de cetilo	3,5
1	Cera de abejas	3,5
1	Petrolato	16,5
1	Dilaurato de glicerilo	15,0
1	Estearato de glicerilo y alcohol behenílico y ácido palmítico y ácido esteárico y la lecitina y alcohol de laurilo y alcohol de miristilo y alcohol cetílico	4,0
1	Manteca de karité	15,0
1	Palmitato de etilhexilo	8,0
1	Miristato de miristilo y laurato de miristilo	10,0
1	Isodecilneopentanoato	18,7
2	Isopropilparabén y isobutilparabén y butilparabeno	0,6
2	Acetato de tocoferilo	0,1
2	Fragancia	0,1
2	Butilenglicol	1,0
2	Ferulatos de resveratrol	0,5

Se combinan todos los ingredientes de la Fase 1 y el calor a 80°C hasta que se aclare con agitación, se enfría a 55°C y se añade la fase 2, se mezcla bien, se vierte a 50°C en un recipiente adecuado.

Fórmula 7

Una composición de tratamiento de la piel anhidra en base a aceite y silicona se preparó del siguiente modo:

Fase	Ingredientes	p/p%
1	Behenato de glicerilo	14,0
1	Aceite de nuez de macadamia	20,0
1	Ciclometicona	57,8
1	Dimeticona	5,0
2	Maltodextrina y extracto de papaya	1,0
2	Butilenglicol	1,0
2	Ferulatos de resveratrol	0,5
2	Acetato de tocoferilo	0,5
2	Fragancia	0,2

Fase de calor en 1 a 75°C, enfriamiento durante agitación, a 30°C se añade la fase 2. Durante la realización de la refrigeración, se homogeneiza la mezcla.

Fórmula 8

Una composición de tratamiento de piel anhidra a base de silicona se preparó del siguiente modo:

Fase	Ingredientes	p/p%
1	Dimeticona/vinildimeticona copolímero/metiltrimeticona	76,1
1	Ciclometicona/dimeticona/C30-40olefina/fenilmeticona/estearoxitrimetilsilano	2,7
1	Trimeticona de metilo	9,0
1	Dimeticona PEG10	1,0
2	Butilenglicol	10,0
2	Fenoxietanol	0,2
3	Ferulatos de resveratrol	1,0

Se mezcla bien la fase 1 a la temperatura ambiente, se homogeneiza si es necesario, y luego se añade la fase 2 y 3 mientras que se mezcla.

Fórmula 9

Una composición de tratamiento de la piel de silicona-en-agua se preparó del siguiente modo:

Fase	Ingredientes	p/p%
1	Agua desionizada	67,610
1	EDTA disódico	0,020
1	Clorofenesina	0,100
2	Polisorbato 40	2,556
3	Dimeticona	5,000
3	Ciclopentasiloxano	15,000
3	Alcohol mirístico	2,000
4	Pentilenglicol	2,000
4	Ferulatos de resveratrol	0,500
4	Fenoxietanol	0,790
4	Polisorbato 40	0,200
5	Poliacrilamida/C ₁₃ -C ₁₄ isoparafina/laureth-7	3,670
5	Polisorbato 40	0,550

Los componentes de la Fase 1 se añadieron en una caldera principal y se mezclaron con un mezclador de Greerco a aproximadamente 65°C hasta que todos los sólidos se disolvieron y la mezcla se volvió transparente. Componentes de fase 2 se añadieron a continuación, en la caldera principal y se mezclaron con el mezclador Greerco a 65°C hasta que la mezcla se volvió transparente. En un recipiente de soporte, se añadieron los componentes de la Fase 3 y se mezclaron con un mezclador de hélice a 65°C hasta que se formó una mezcla transparente, que después se añadió a la caldera principal y se continuó mezclando con el mezclador Greerco a 65°C para formar una mezcla homogénea. En un hervidor de agua auxiliar, los componentes de la Fase 4 se mezclaron juntos primero con un mezclador de hélice a 60°C y luego con un mezclador Silverson hasta que se formó una mezcla homogénea, que entonces se añadió al lote en la caldera principal y continuó mezclándose con el mezclador Greerco. La mezcla resultante se enfrió a 30°C. La mezcla se continuó después de la sustitución de una toallita hasta que se formó una mezcla homogénea. Se añadió componentes de fase 5 a la mezcla y continuó mezclándose con una toallita hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

Reivindicaciones

1. Una composición cosmética tópica que comprende ferulato de resveratrol, que es una mezcla de mono-ferulatos de resveratrol, di-ferulatos de resveratrol, y tri-ferulato de resveratrol.
2. La composición cosmética de la reivindicación 1, en la que ferulato de resveratrol es encapsulado por una o más vesículas, microesferas, nanoesferas, cápsulas, o mezclas de las mismas.
3. La composición cosmética de la reivindicación 1, que comprende un extracto de fermentación que contiene ferulato de resveratrol que exhibe actividades biológicas mejoradas en comparación con ferulato de resveratrol sin fermentar.
4. Un método cosmético y no terapéutico para aclarar la piel, prevenir o reducir el envejecimiento de la piel que comprende la aplicación a la piel de una composición tópica que comprende el ferulato de resveratrol de la reivindicación 1 en un vehículo cosméticamente aceptable.
5. El método de la reivindicación 4, en el que la composición cosmética se aplica a la piel facial para lograr efectos de aligeramiento de la piel, y de anti-envejecimiento.

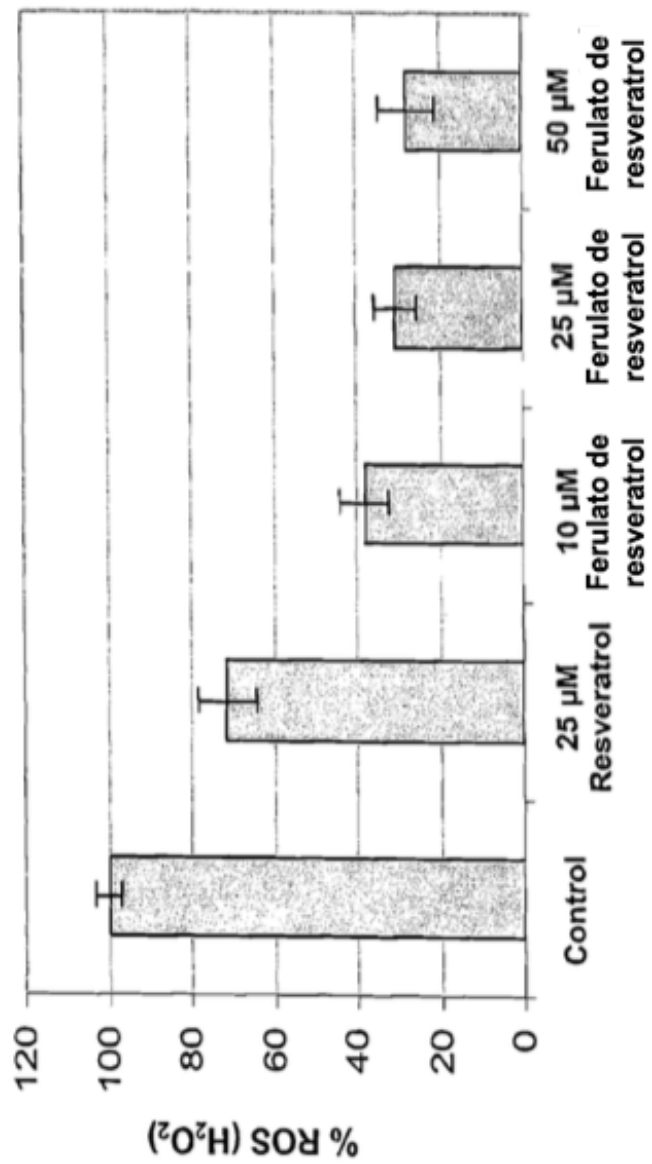


FIG. 1

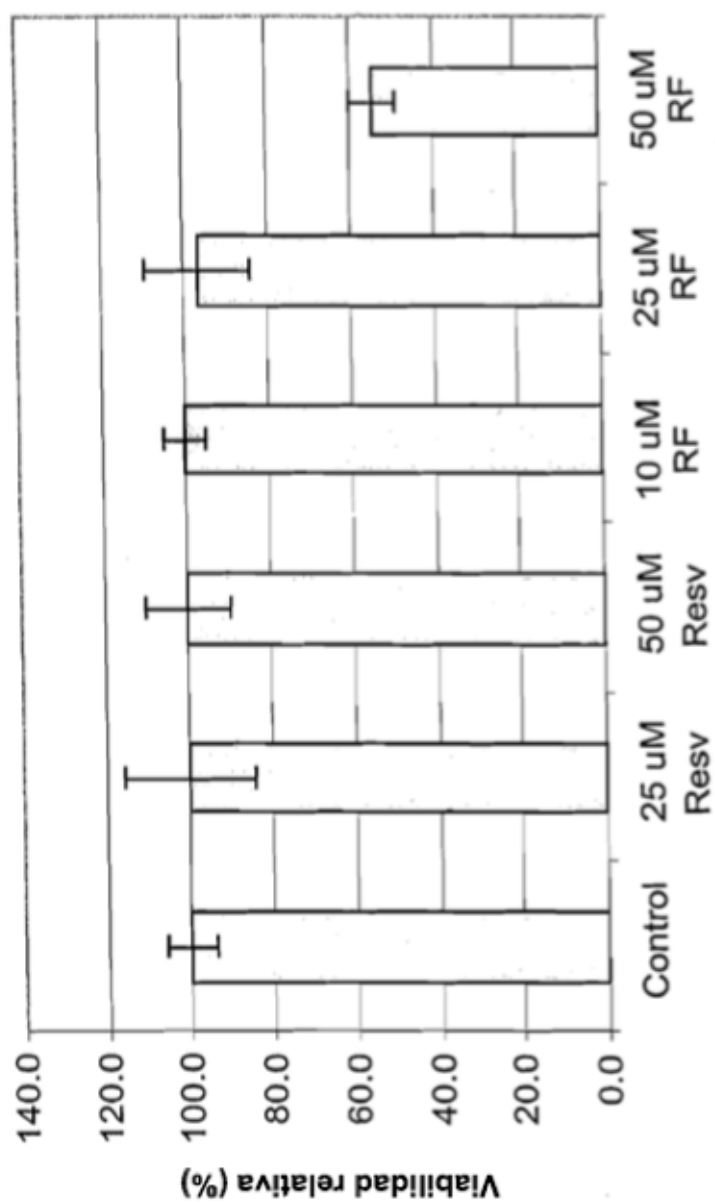


FIG. 2

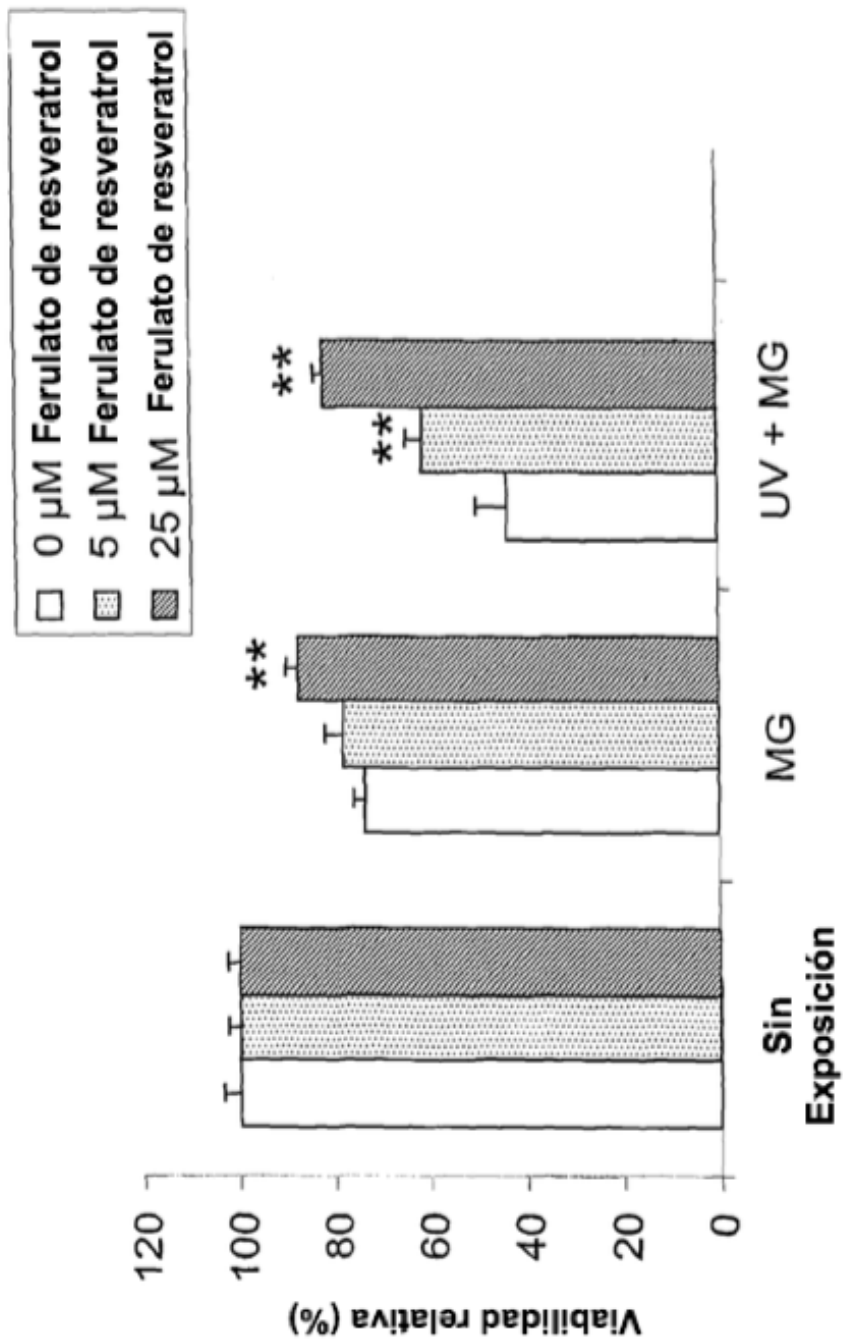


FIG. 3

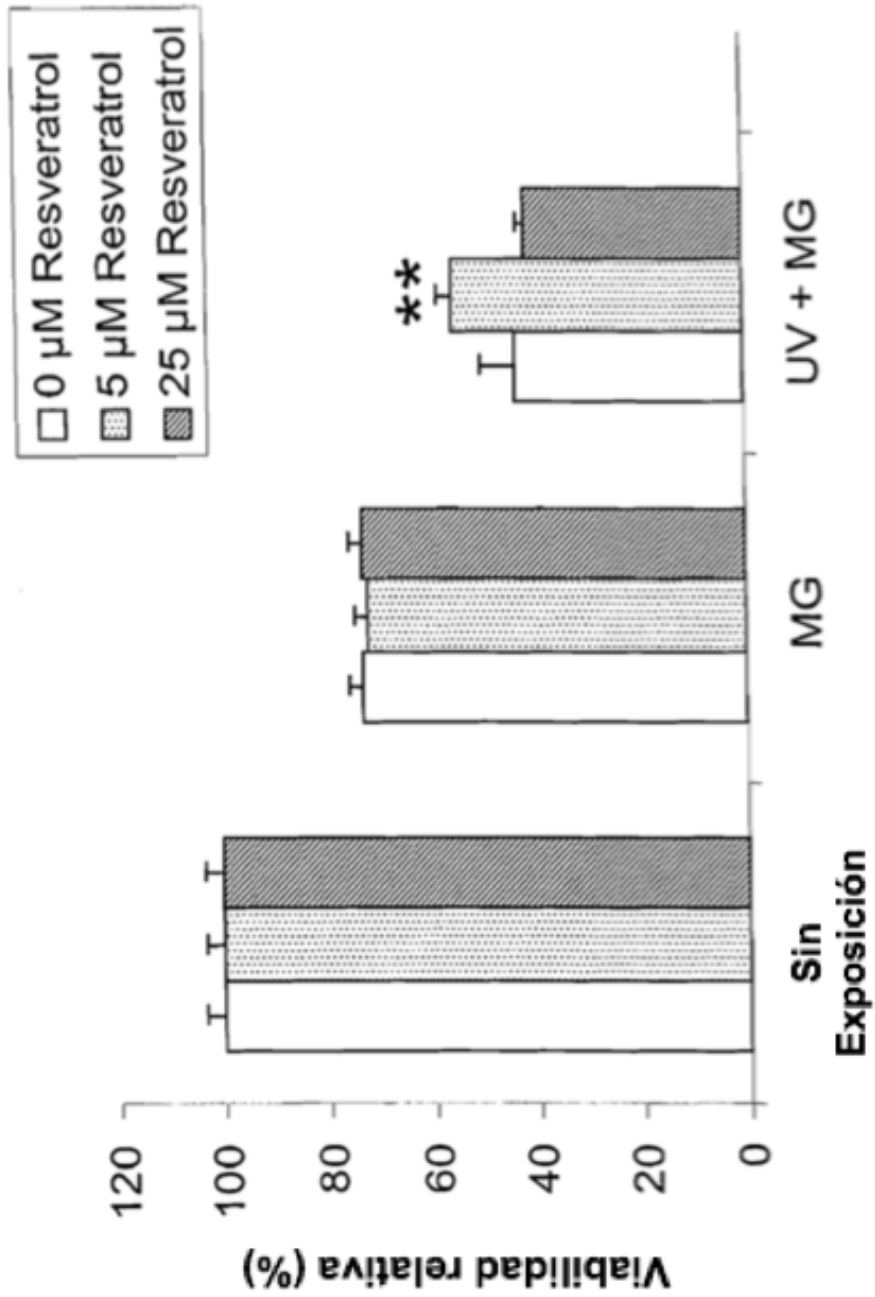


FIG. 4

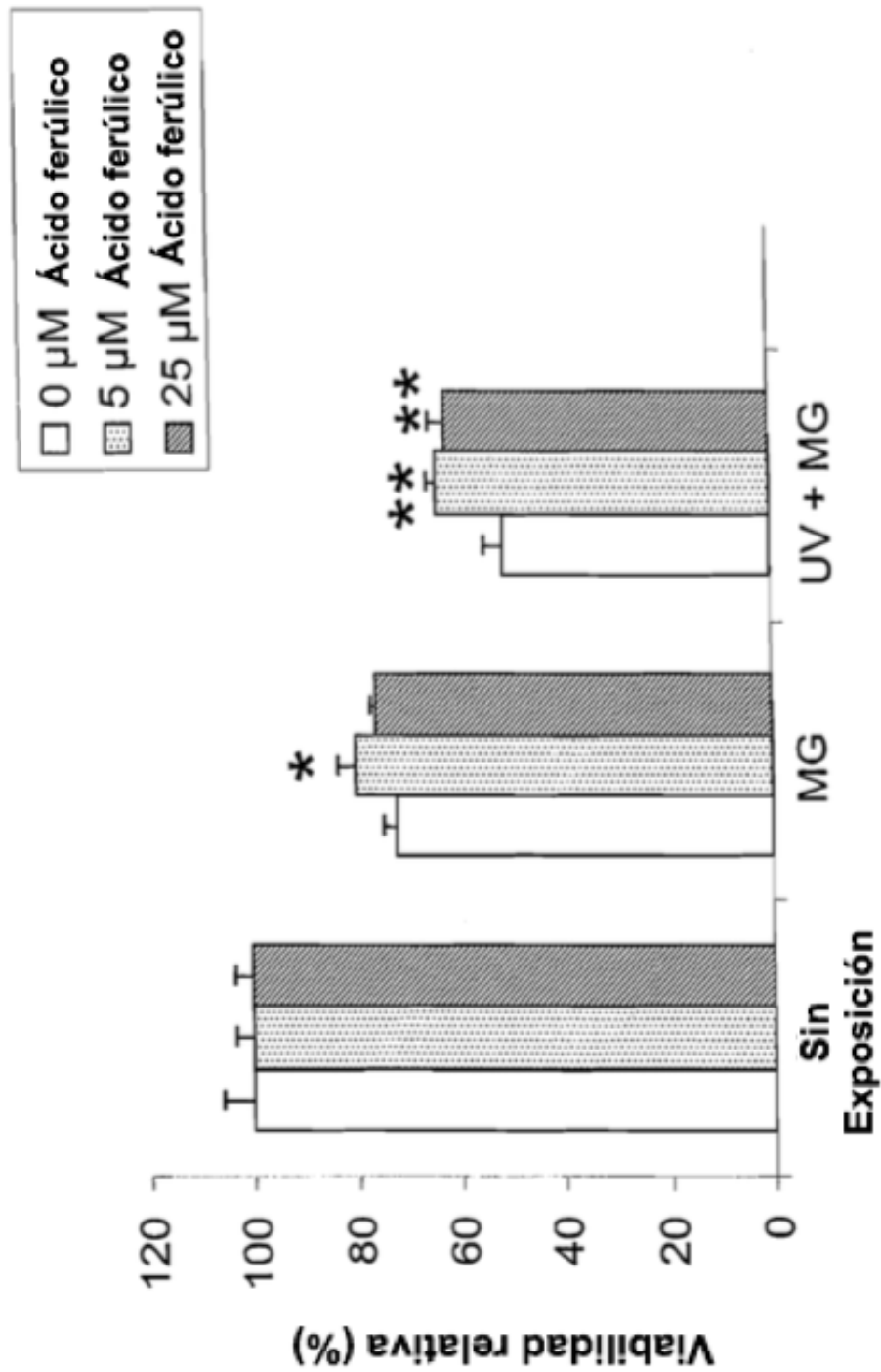


FIG. 5