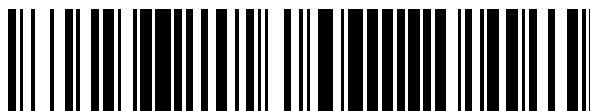


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 807**

51 Int. Cl.:

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 8/44 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2015 PCT/EP2015/052109**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15121102**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2015 E 15702469 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 3104833**

54 Título: **Éster etílico de capriloil alanina como potenciador de penetración**

30 Prioridad:

13.02.2014 EP 14154961

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

23.04.2018

73 Titular/es:

**BASF SE (50.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE y
BASF FRANCE SAS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MATHIS, RAYMOND;
RATHS, HANS-CHRISTIAN;
MEHLING, ANNETTE y
BEUCHÉ, MARC**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 664 807 T3

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

DESCRIPCIÓN

Éster etílico de caprilol alanina como potenciador de penetración.

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al uso del éster etílico de caprilol alanina como potenciador de la penetración en composiciones cosméticas u otras composiciones tópicas y composiciones cosméticas que comprenden éster etílico de caprilol alanina en combinación con principios activos, en particular los que tiene beneficios para la piel tales como filtros UV, activos anti-acné, activos antienvjecimiento, agentes antiinflamatorios, agentes moduladores del cabello, agentes antitranspirantes o desodorizantes, agentes blanqueadores, agentes autobronceadores y vitaminas.

2. Descripción de la técnica anterior

- 10 Los sistemas terapéuticos transdérmicos farmacéuticos fueron la primera área de aplicación para los promotores de la absorción percutánea, también llamados potenciadores de la penetración antes de que comenzara su uso en composiciones cosméticas. La entrega de activos farmacéuticos a través de la piel es de gran interés porque permite la entrega sistémica de fármacos evitando el mecanismo de primer paso hepático. Sin embargo, las propiedades de barrera de la piel impiden el paso de la mayoría de las moléculas a través de la piel. Los potenciadores de la penetración pueden usarse para promover la absorción de la sustancia de interés. Diferentes grupos químicos han sido investigados por su actividad potenciadora de la penetración y se han identificado varios modos de acción y sitios de interacción. Entre los mecanismos de acción se encuentran el efector potenciador de la penetración mediante 1) la adaptación de las propiedades disolventes al sustrato de interés para mejorar la división en la piel, 2) la interacción con la matriz de lípidos intercelular alterando de este modo la estructura de barrera, 3) la modificación de proteínas intercelulares para aumentar la permeabilidad y/o 4) la creación de efectos de depósito dentro de la piel.

Uno de los primeros potenciadores de la penetración en la piel descritos y usados en composiciones farmacéuticas fue el dimetilsulfóxido (DMSO), un disolvente universal que pertenece a los sulfóxidos.

- 25 La primera sustancia específicamente diseñada para ser un potenciador de la penetración de la piel fue el azone laurocaprana, una sustancia muy lipófila que mejora la penetración al interactuar con los lípidos en el estrato córneo.

Las pirrolidonas tales como la N-metil-2-pirrolidona (NMP) también se han usado para la potenciación de la absorción transdérmica de fármacos antiinflamatorios, pero tienen preocupaciones toxicológicas que impiden su uso.

- 30 El uso de terpenos como el mentol también se ha descrito por lo que el olor puede hacer que este uso sea un desafío. El mentol aumenta la solubilidad de los fármacos penetrantes al crear un sistema eutéctico con estos activos, pero también aumenta la penetración al cambiar las propiedades de barrera del estrato córneo por su interacción con los dominios lipídicos. Los ácidos grasos, principalmente los ácidos grasos insaturados (ácido oleico), se han usado con éxito como potenciadores. Puesto que son muy lipófilos, modifican los dominios lipídicos del estrato córneo, mientras que los alcoholes tales como el etanol o el lauril alcohol disuelven y extraen los lípidos del estrato córneo e interactúan con la bicapa lipídica, de modo que mejoran la penetración principalmente de moléculas hidrófilas.

- 40 En los últimos años, se usan cada vez más principios activos en cosméticos. Debido a la vía de aplicación tópica, los potenciadores de la penetración también han encontrado su camino en las aplicaciones de cuidado personal. El objetivo principal de aplicar potenciadores de la penetración en el campo de la cosmética no es la entrega sistémica de una sustancia, sino aumentar la penetración del activo en la piel para potenciar la eficacia del cosmético. Típicamente, se usan potenciadores de la penetración tales como sistemas disolventes, p. ej., propilenglicol, que actúan aumentando la división del fármaco o el agente que facilita la hidratación del estrato córneo, en composiciones cosméticas.

Como regla general, los productos cosméticos deben tener una buena compatibilidad con la piel y los ingredientes deben tener un buen perfil toxicológico.

- 45 Diversas investigaciones han demostrado que los ésteres de aminoácidos son potenciadores de la penetración eficaces con una baja toxicidad y muy buena biocompatibilidad.

- 50 La solicitud de patente europea EP 0 552 505 A1 divulga un potenciador de la absorción percutánea para sustancias farmacológicamente activas que comprenden un derivado de un aminoácido que tiene la fórmula: $R^1NH-R^3-COOR^2$ en la que R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y R^3 es $-CHR^4-$ o bencilo, siendo R^4 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un

grupo isopropilo, un grupo 2-metilpropilo o un grupo 1-metilpropilo. Los candidatos más eficaces de los potenciadores de la absorción sugeridos para sustancias farmacológicamente activas seleccionadas de entre el grupo que consiste en indometacina, ketoprofeno, prednisolona y pindolol fueron ésteres de N-n-dodecanoilglicina. También se han sometido a ensayo ésteres etílicos de dodecanoil-aminoácidos tales como alanina, valina, leucina e isoleucina.

El N-lauroilsarcosinato de isopropilo fue sujeto de varias solicitudes de patente en el campo de la cosmética:

Es el candidato de elección tal como se describe en la familia internacional de patentes del documento WO 2003/039448 para disolver muchos componentes y activos de la fase lipídica en composiciones cosméticas y dermatológicas engrosadas con un polímero. Los polímeros descritos tienen un peso molecular medio por debajo de 100.000 DA y preferentemente que oscila entre 1.000 y 30.000, que comprende: a) una cadena principal polimérica, que tiene unidades de hidrocarburos repetitivas provistas de al menos un heteroátomo, y b) opcionalmente al menos una cadena grasa colgante y/o al menos una cadena grasa terminal, opcionalmente funcionalizada, que tiene de 12 a 120 átomos de carbono, unida a dichas unidades, representando las cadenas grasas del 40 al 98 por ciento del número total de las unidades de heteroátomos y de las cadenas grasas. Estas composiciones podrían contener filtros UV.

El objeto de la solicitud europea EP 1277462 A1 fueron las composiciones cosméticas o dermatológicas destinadas a broncear artificialmente la piel, que comprenden al menos un agente autobronceador y al menos un éster de N-acilaminoácido. Se ha demostrado que la adición de un éster de aminoácido N-acilo mejora la coloración y la estabilidad de un agente autobronceador en una composición para broncear artificialmente la piel. Se eligió el N-lauroilsarcosinato de isopropilo en combinación con agentes autobronceadores.

Una composición que comprende al menos un derivado de 1,3,5-triazina y al menos un éster de N-acilaminoácido y su uso en o para la fabricación de composiciones cosméticas para proteger la piel, los labios o los tegumentos de la radiación ultravioleta se divulgó en la solicitud europea EP 1 269 980 A1. El éster de aminoácido de N-acilo elegido en combinación con un derivado de 1,3,5-triazina era N-lauroilsarcosinato de isopropilo que mejoraba el factor de protección solar de la composición.

La invención de la solicitud US 2005/0065251 A1 se refiere a una composición cosmética estructurada por una poliamida, caracterizada porque comprende al menos un filtro UV orgánico, y al menos un éster N-acilado de aminoácido, su uso en o para preparar composiciones para proteger la piel, los labios o los apéndices de la piel de la radiación ultravioleta. El éster N-acetilado de aminoácido preferente era una vez más N-lauroilsarcosinato de isopropilo.

El uso de N-lauroilsarcosinato de isopropilo tiene varias limitaciones. Es un compuesto semisólido con una textura similar a la cera que es difícil de incorporar a la composición de la piel ya que su punto de fusión está por encima de la temperatura ambiente. Este punto de fusión también impide que la sustancia se derrita en la piel.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un potenciador de la penetración eficaz para composiciones tópicas con una buena tolerabilidad y una compatibilidad mejorada con otros aditivos cosméticos, que pueden incorporarse fácilmente en composiciones cosméticas. El potenciador de la penetración también puede proporcionar un buen perfil sensorial.

3. Descripción de la invención

La presente invención se refiere al uso de éster etílico de caprilol-alanina como potenciador de la penetración en composiciones cosméticas y otras tópicas u orales. En el contexto de la presente invención, la penetración también puede incluir permeación y absorción.

Una realización de la presente invención se refiere a la composición cosmética que comprende éster etílico de caprilol alanina como potenciador de la penetración. Estas composiciones contienen el éster de caprilol-alanina en combinación con un activo, preferentemente en combinación con filtros UV, activos anti-acné, activos antienvjecimiento, agentes antiinflamatorios, agentes moduladores del cabello, agentes antitranspirantes o desodorizantes, agentes blanqueadores, agentes autobronceadores y vitaminas. Sorprendentemente, se descubrió que las composiciones que comprenden éster etílico de caprilol-alanina proporcionan un perfil sensorial muy bueno a la vez que transmiten una sensación hidratante a la piel sin una pegajosidad desagradable. El éster etílico de caprilol-alanina también promueve la penetración en la piel de los activos más que otros ésteres de N-acil-aminoácidos, especialmente la penetración de los activos hidrófilos.

Las composiciones cosméticas podrían contener 0,1 a 90 % en peso de éster etílico de caprilol alanina basado en la composición total, típicamente contendrían 1 a 30 % en peso, preferentemente 2 a 10 % en peso y más preferentemente 2 a 5 % en peso basado en la composición total.

El éster etílico de caprilol alanina resultó tener una menor distancia de los parámetros de solubilidad de Hansen (PSH) al estrato córneo que las referencias bien conocidas y establecidas como DMI y etildietilenglicol, lo que indica un buen potencial como potenciador de la penetración en la piel. Los parámetros de solubilidad de Hansen son un indicador clave para una buena división en el estrato córneo siempre que la molécula sea líquida a TA y tenga un volumen molecular suficientemente pequeño. La adición de éster etílico de caprilol-alanina como potenciador de la penetración tiene muchas ventajas para las composiciones cosméticas que contienen activos. La compatibilidad cutánea de las formulaciones que contienen activos con las propiedades de compatibilidad desfavorables se podría mejorar especialmente cuando el efecto deseado se logra más rápidamente y/o el tejido deseado (capa) está dirigido de forma más eficaz y/o se puede usar una concentración menor de principio activo.

- 10 El potenciador de la penetración en sí mismo penetra a través de la piel en menor grado que el DMI y, por lo tanto, es menos probable que esté disponible sistémicamente. Además, el éster etílico de caprilol-alanina se puede metabolizar en la piel, lo que contribuye a un perfil toxicológico mejorado.

Además, se percibe que el éster etílico de caprilol-alanina tiene un efecto hidratante similar al de otros emolientes y se percibe que se absorbe más rápidamente que otros emolientes de modo que su aplicación en una composición tópica da como resultado un perfil sensorial agradable.

- 15 El éster etílico de caprilol-alanina es una sustancia líquida inolora y, como tal, se incorpora muy fácilmente en composiciones cosméticas y tópicas. Las formulaciones resultantes tienen una muy buena estabilidad fisicoquímica. Como emoliente polar, tiene propiedades solubilizantes beneficiosas y puede mejorar la dispersión y distribución de los activos sobre los tejidos.

20 Compuestos activos

Las formulaciones de acuerdo con la invención comprenden éster de caprilol-alanina en combinación con compuestos activos cosméticamente aceptables.

- De acuerdo con la invención, los compuestos activos (uno o más compuestos) se pueden elegir ventajosamente de entre el grupo que consiste en filtros UV, activos anti-acné, activos antienvjecimiento, agentes antiinflamatorios, agentes moduladores del crecimiento del cabello, agentes con efectos sobre el cabello o el folículo capilar, agentes antitranspirantes o desodorizantes, agentes blanqueadores, agentes autobronceadores, péptidos, oligopéptidos, proteínas, ácido acetilsalicílico, atropina, azuleno, hidrocortisona y sus derivados, p. ej., hidrocortisona 17-valerato, vitaminas, especialmente de la serie B y D, en particular la vitamina B1, la vitamina B12, la vitamina D, la vitamina A y sus derivados, tales como palmitato de retinilo, la vitamina E o sus derivados, tales como, p. ej., acetato de tocoferol, la vitamina C y sus derivados, tales como, p. ej., glucósido de ascorbilo, y también niacinamida, pantenol, bisabolol, polidocanol, ácidos grasos insaturados, tales como p. ej., los ácidos grasos esenciales (convencionalmente llamados vitamina F), en particular ácido γ -linolénico, ácido oleico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y sus derivados, cloranfenicol, cafeína, prostaglandinas, timol, alcanfor, escualeno, extractos u otros productos de origen vegetal y animal, p. ej., aceite de onagra, aceite de borraja o aceite de algarroba, aceites de pescado, aceite de hígado de bacalao y también ceramidas y compuestos similares a las ceramidas, extracto de incienso, extracto de té verde, extracto de lirio de agua, extracto de regaliz y de olmo escocés, compuestos activos anticapa (p. ej., disulfuro de selenio, piritona de cinc, piroctona, olamina, climbazol, octopirox, polidocanol y combinaciones de los mismos) y compuestos activos complejos, tales como p. ej., los de γ -orizanol y sales de calcio, tales como pantotenato de calcio, cloruro de calcio y acetato de calcio.

- 40 El compuesto o compuestos activos también se pueden elegir de entre el grupo que consiste en inhibidores de la NO sintasa, en particular si las composiciones de acuerdo con la invención se van a usar para el tratamiento y la profilaxis de los síntomas del envejecimiento intrínseco y/o extrínseco de la piel y para el tratamiento y la profilaxis de los efectos nocivos de la radiación ultravioleta en la piel y el cabello. La nitroarginina es el inhibidor de la NO sintasa preferente.

- 45 El compuesto o compuestos activos se eligen además ventajosamente de entre el grupo que incluye catecoles y ésteres de ácidos biliares de catecoles y extractos acuosos u orgánicos de plantas o partes de plantas que tienen un contenido de catecoles o ésteres de ácidos biliares de catecoles, tales como, por ejemplo, las hojas de la familia de plantas Theaceae, en particular de la especie *Camellia sinensis* (té verde). Los catecoles son un grupo de compuestos que deben interpretarse como flavonas hidrogenadas o antocianidinas y son derivados del "catecol" (catecol, 3,3',4',5,7-flavanopentaol, 2-(3,4-dihidroxifenil)-croman-3,5,7-triol). El epicatecol ((2R,3R)-3,3',4',5,7-flavanopentaol) también es un compuesto activo ventajoso en el contexto de la presente invención.

Los compuestos activos preferentes son además polifenoles o catecoles del grupo que consiste en (-)-catecol, (+)-catecol, (-)-galato de catecol, (-)-galato de galocatecol, (+)-epicatecol, (-)-epicatecol, (-)-galato de epicatecol, (-)-epigalocatecol y (-)-galato de epigalocatecol.

La flavona y sus derivados (a menudo llamados colectivamente "flavonas") también son compuestos activos ventajosos en el contexto de la presente invención. Otros compuestos activos ventajosos son sericosida, piridoxol, vitamina K, biotina y sustancias aromáticas.

5 Preferentemente, los compuestos activos (uno o más compuestos) se pueden elegir muy ventajosamente de entre el grupo que consiste en compuestos hidrófilos activos, α -hidroxiácidos, tales como ácido láctico o ácido salicílico, o sales de los mismos, tales como, p. ej., lactato de Na, lactato de Ca o lactato de TEA, urea, alantoína, serina, sorbitol, glicerol, proteínas de la leche, pantenol o quitosano.

10 Lo más preferentemente, los compuestos activos se eligen del grupo seleccionado de entre filtros UV, activos anti-acné, activos antienvjecimiento, agentes antiinflamatorios, agentes moduladores del crecimiento del cabello, agentes con efectos sobre el cabello o el folículo capilar, agentes antitranspirantes o desodorizantes, agentes blanqueadores, agentes autobronceadores y vitaminas.

a) Filtros UV

15 Se investigó que el potenciador de la penetración elegido mejora notablemente la solubilización de los filtros UV y, por tanto, aumenta en gran medida las propiedades de protección UV de las composiciones cosméticas de la invención.

20 El éster etílico de caprilol-alanina tiene interesantes propiedades de solubilización del filtro UV. Los filtros UV conocidos tales como etilhexiltriazona (Uvinul T150) pueden solubilizarse mejor que en otros disolventes típicamente usados, por ejemplo un 23 % en peso en comparación con un 16 % en peso en el adipato de dibutilo, aumentando de este modo las concentraciones alcanzables en el disolvente. Esto a su vez puede ser beneficioso para el diseño de formulaciones con perfiles sensoriales mejorados. También se puede lograr una distribución más homogénea y una mejor penetración en las capas superiores del estrato córneo.

25 Además, el efecto de protección UV de los filtros UV que son pigmentos y actúan físicamente también se mejora al añadir éster etílico de caprilol-alanina. Debido a las excelentes propiedades de expansión del potenciador, este tipo de filtros UV tiene una distribución homogénea mejorada en la composición cosmética y en la piel después de la aplicación.

Por lo tanto, los compuestos activos (uno o más compuestos) pueden además elegirse muy ventajosamente de entre el grupo que consiste en compuestos activos de filtro de luz.

30 Los compuestos activos de filtro de luz adecuados son sustancias que absorben los rayos UV en el intervalo UV-B y/o UV-A. Con esto deben entenderse las sustancias orgánicas que pueden absorber los rayos ultravioleta y liberar la energía absorbida de nuevo en forma de una radiación de longitud de onda más larga, p. ej., calor. Las sustancias orgánicas pueden ser solubles en aceite o solubles en agua. Los filtros UV adecuados son, p. ej., 2,4,6-triaril-1,3,5-triazinas, en los que los grupos arilo en cada caso pueden llevar al menos un sustituyente, que se elige preferentemente entre hidroxilo, alcoxi, específicamente metoxi y alcocarbonilo, específicamente metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. Además son adecuados ésteres de ácido p-aminobenzoico, ésteres de ácido cinámico, benzofenonas, derivados de alcanfor y pigmentos que bloquean los rayos UV, tales como dióxido de titanio, talco y óxido de cinc. Se prefieren los pigmentos basados en dióxido de titanio.

40 Los filtros UV-B solubles en aceite que se pueden usar son, p. ej., las siguientes sustancias: 3-bencilidenoalcanfor y sus derivados, p. ej., 3-(4-metilbencilideno)alcanfor; derivados de 4-ácido aminobenzoico, preferentemente éster 2-etil-hexílico del ácido 4-(dimetilamino)benzoico, éster 2-octílico del ácido 4-(dimetilamino)benzoico y éster amílico del ácido 4-(dimetilamino)benzoico; ésteres de ácido cinámico, preferentemente éster 2-etilhexílico del ácido 4-metoxicinámico, éster propílico del ácido 4-metoxicinámico, éster isoamílico del ácido 4-metoxicinámico, éster isopentílico del ácido 4-metoxicinámico y éster 2-etilhexílico del ácido 2-ciano-3-fenil-cinámico (octocrileno); ésteres de ácido salicílico, preferentemente éster 2-etilhexílico de ácido salicílico, éster 4-isopropilbencílico de ácido salicílico y éster de homomentilo de ácido salicílico; derivados de benzofenona, preferentemente 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona y 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona; ésteres de ácido benzalmalónico, preferentemente éster di-2-etilhexílico del ácido 4-metoxibenzalmalónico; derivados de triazina, tales como, p. ej., 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi)-1,3,5-triazina (octitriazona) y diocilbutamido triazona; propano-1,3-dionas, tales como, p. ej., 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propano-1,3-diona.

Las posibles sustancias solubles en agua son:

- 50
- ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio, alquilamonio, alcanolamonio y glucamonio de los mismos;
 - derivados de ácido sulfónico de benzofenonas, preferentemente ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico y sus sales;

- derivados de ácido sulfónico de 3-bencilidenoalcanfor, tal como p. ej., ácido 4-(2-oxo-3-bornilidenometil)bencenosulfónico y ácido 2-metil-5-(2-oxo-3-borniliden)sulfónico y sales de los mismos.

Particularmente se prefiere el uso de ésteres de ácido cinámico, preferentemente éster 2-etilhexílico del ácido 4-metoxicinámico, éster isopentílico del ácido 4-metoxicinámico y éster 2-etilhexílico del ácido 2-ciano-3-fenil-cinámico (octocrileno).

5

Además se prefiere el uso de derivados de benzofenona, en particular 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona y 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, y el uso de propano-1,3-dionas, tales como, p. ej., 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propano-1,3-diona.

Los posibles filtros UV-A típicos son:

- 10 • derivados de benzoilmetano, tales como, por ejemplo, 1-(4'-terc-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)-propano-1,3-diona, 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano o 1- fenil-3-(4'-isopropilfenil)-propano-1,3-diona;
- derivados amino-hidroxi-sustituídos de benzofenonas, tales como, p. ej., N,N-dietilamino-hidroxibenzoil-n-hexilbenzoato.

Los filtros UV-A y UV-B pueden, por supuesto, también ser empleados en mezclas.

- 15 Otras sustancias de filtro UV adecuadas se mencionan en la siguiente tabla:

N.º	Sustancia	N.º CAS (=ácido)
1	Ácido 4-aminobenzoico	150-13-0
2	Metilsulfato de 3-(4'-trimetilamonio)-benzilidenobornan-2-ona	52793-97-2
3	Salicilato de 3,3,5-trimetil-ciclohexil (homosalato)	118-56-9
4	2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona (oxibenzona)	131-57-7
5	Ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sus sales de potasio, sodio y trietanolamina	27503-81-7
6	Ácido 3,3'-(1,4-fenilenodimetina)-bis(7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptano-1-metanosulfónico) y sus sales	90457-82-2
7	Éster polietoxietílico del ácido 4-bis(polietoxi)amino-benzoico	113010-52-9
8	Éster 2-etil-hexílico del ácido 4-(dimetilamino)benzoico	21245-02-3
9	Éster 2-etilhexílico de ácido salicílico	118-60-5
10	Éster 2-isoamílico del ácido 4-metoxicinámico	71617-10-2
11	Éster 2-etilhexílico del ácido 4-metoxicinámico	5466-77-3
12	Ácido 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona-5-sulfónico (sulisobenzona) y la sal de sodio	4065-45-6
13	3-(4'-sulfobenzilideno)-bornan-2-ona y sales	58030-58-6
14	3-benzilidenobornan-2-ona	16087-24-8
15	1-(4'-isopropilfenil)-3-fenilpropano-1,3-diona	63260-25-9
16	Salicilato de 4-isopropilbenzilo	94134-93-7
17	Ácido 3-imidazol-4-il-acrílico y su éster etílico	104-98-3
18	Éster etílico del ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico	5232-99-5
19	Éster 2'-etilhexílico del ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico	6197-30-4
20	mentil o aminobenzoato o: 5-metil-2-(1-metiletil)-2-aminobenzoato	134-09-8
21	p-aminobenzoato de glicerilo o: Éster 1-glicerílico del ácido 4-aminobenzoico	136-44-7
22	2,2-dihidroxi-4-metoxibenzofenona (dioxibenzona)	131-53-3
23	2-hidroxi-4-metoxi-4-metilbenzofenona (mexenona)	1641-17-4
24	Salicilato de trietanolamina	2174-16-5
25	Ácido dimetoxifenilgloxálico o: 3,4-dimetoxi-fenil-gloxalato de sodio	4732-70-1
26	3-(4'-sulfobenzilideno)-bornan-2-ona y sus sales	56039-58-8
27	4-terc-butil-4'-metoxi-dibenzoilmetano	70356-09-1
28	2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona	131-55-5
29	2,2'-metilen-bis-[6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3,-tetrametilbutil)fenol]	103597-45-1

N.º	Sustancia	N.º CAS (=ácido)
30	Ácido 2,2'-(1,4-fenilen)-bis-1H-benzimidazol-4,6-disulfónico, sal de sodio	180898-37-7
31	2,4-bis-[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxil]fenil-6-(4-metoxifenil)-(1,3,5)-triazina	187393-00-6
32	3-(4-metilbencilideno)alcanfor	36861-47-9
33	Éster polietoxietílico del ácido 4-bis(polietoxi)paraaminobenzoico	113010-52-9
34	2,4-dihidroxibenzofenona	131-56-6
35	2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona-5,5'-disodio-sulfonato	3121-60-6
36	Éster hexílico del ácido 2-[4-(dietilamino)-2-hidroxibenzoil]-benzoico	302776-68-7
37	2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)oxi]disiloxanil]propil]fenol	155633-54-8
38	1,1-[(2,2'-dimetilpropoxi)carbonil]-4,4-difenil-1,3-butadieno	363602-15-7

Además de los dos grupos mencionados anteriormente de sustancias de protección solar primarias, también se pueden emplear agentes secundarios de protección solar del antioxidante tipo, que interrumpe la cadena de reacción fotoquímica y celular desencadenada cuando la radiación UV penetra en la piel. Ejemplos típicos son los cambios funcionales y/o estructurales inducidos por UV en la superóxido dismutasa, la catalasa, los tocoferoles (vitamina E) y el ácido ascórbico (vitamina C).

Un grupo adicional de activos adecuados son sustancias antiinflamatorias, que tienen una acción beneficiosa sobre la piel dañada por la luz UV. Dichas sustancias son, por ejemplo, pero sin limitación, bisabolol, fitol y fitantriol y ácido acetilsalicílico.

La lista de compuestos activos y combinaciones de compuestos activos mencionados que pueden usarse en las composiciones de acuerdo con la invención, por supuesto, no pretende ser limitante. Los compuestos activos se pueden usar individualmente o en cualquier combinación deseada entre ellos.

La cantidad de dichos compuestos activos (uno o más compuestos) en las composiciones de acuerdo con la invención es preferentemente de 0,001 a 30 % en peso, particularmente preferentemente de 0,05 a 20 % en peso, en particular de 1 a 10 % en peso, basado en el peso total de la composición.

b) Agentes autobronceadores y agentes blanqueadores

Además, el éster etílico de caprilol-alanina mejora la uniformidad de los autobronceadores. Debido a la adición del potenciador de la penetración, los agentes autobronceadores y los agentes blanqueadores pueden aplicarse de manera mucho más uniformemente y dar como resultado un bronceado de la piel homogéneo o un efecto blanqueador de la piel. Los agentes autobronceadores adecuados son derivados de pirazolina-4,5-diona, glutaraldehído, aloxano, ninhidrina, 4,4-dihidroxipirazolin-5-diona y dihidroxiacetona. El agente autobronceador preferente usado junto con el potenciador de la penetración es la dihidroxiacetona (DHA). La cantidad de agentes autobronceadores oscila entre 0,05 y 10 por ciento en peso, preferentemente de 0,1 a 5 por ciento en peso basado en el peso total de la composición cosmética.

En general, los agentes blanqueadores necesitan penetrar en la piel para desplegar su función, muchos contienen inhibidores de tirosina que evitan la formación de melanina y por lo tanto deben actuar sobre los melanocitos de la piel. Ejemplos de agentes blanqueadores son: arbutina, ácido ferúlico, ácido kójico, ácido cumárico, extractos de plantas y ácido ascórbico (vitamina C).

c) Activos anti-acné

Los activos anti-acné tales como agentes antiinflamatorios, antibióticos, retinoides, agentes antibacterianos y queratolíticos a menudo causan efectos secundarios indeseables. Por lo tanto, es ventajoso si la dosis de estos activos puede disminuirse debido a una mejor penetración y distribución en la capa superior de la piel, los sebocitos y/o los poros de la piel.

Los activos antiacné usados en combinación con un potenciador de la penetración se eligen de entre el grupo que consiste en alfa-hidroxiácidos (AHA) que incluyen ácido glicólico y láctico; beta-hidroxiácido tal como ácido salicílico; peróxido de benzoilo; hidroxiquinolina; azufre; antibióticos tales como, por ejemplo, tetraciclina, dapsona, doxiciclina, minociclina, eritromicina, clindamicina; ácido azelaico; retinoides; isotretinoína; retinoides tópicos prodedentes de vitamina A, incluyendo tretinoína, isotretinoína, motretinida, adapaleno y tazaroteno; nicotinamida, alantoína y extractos de plantas.

d) Activos antienvjecimiento

Un número de agentes queratolíticos usados como activos anti-acné también se conocen como activos antienvjecimiento. Especialmente alfa y beta-hidroxiácidos y retinoides y ácido retinoico. Otra clase de activos antienvjecimiento abarca vitaminas, hidrolizados de proteínas, péptidos y péptidos modificados, beta-glucanos y extractos de plantas.

e) Vitaminas

Las vitaminas, provitaminas o precursores del grupo de vitamina B o sus derivados y los derivados de 2-furanona que se emplean preferentemente de acuerdo con la invención incluyen, entre otros:

- 10 Vitamina B1, nombre trivial tiamina, nombre químico cloruro de 3-[(4'-amino-2'-metil-5'-pirimidinil)metil]-5-(2-hidroxietyl)-4-metiltiazolio,
- 15 Vitamina B2, nombre trivial riboflavina, nombre químico 7,8-dimetil-10-(1-D-ribitol)-benzo[g]pteridina-2,4(3H, 10H)-diona. La riboflavina se produce, p. ej., en suero en forma libre, y otros derivados de riboflavina se pueden aislar a partir de bacterias y levaduras. Un estereoisómero de riboflavina que análogamente es adecuado de acuerdo con la invención es la lixoflavina que puede aislarse de la harina de pescado o el hígado y lleva un radical D-arabito en lugar del radical D-ribitol. Vitamina B3. Los compuestos ácido nicotínico y nicotinamida (niacinamida) a menudo se mencionan con este nombre. Se prefiere nicotinamida de acuerdo con la invención.
- 20 Vitamina B5 (ácido pantoténico y pantenol). El pantenol se emplea preferentemente. Los derivados de pantenol que pueden emplearse de acuerdo con la invención son, en particular, los ésteres y éteres de pantenol y pantenoles derivatizados catiónicamente. En una realización preferente adicional de la invención, también se pueden emplear derivados de 2-furanona además de ácido pantoténico o pantenol. Los derivados particularmente preferentes son las sustancias, que también están disponibles en el mercado obtenibles, dihidro-3-hidroxi-4,4-dimetil-2(3H)-furanona con el nombre trivial pantolactona (Merck), 4-hidroximetil-butirolactona (Merck), 3,3-dimetil-2-hidroxi-butirolactona (Aldrich) y 2,5-dihidro-5-metoxi-2-furanona (Merck), incluyéndose expresamente todos los estereoisómeros.
- 25 Estos compuestos transmiten ventajosamente a la industria de la dermocosmética de acuerdo con la invención propiedades donantes de humedad y que suavizan la piel.
- Vitamina B6, por la cual no se entiende una sustancia uniforme, sino los derivados de 5-hidroximetil-2-metilpiridin-3-ol conocidos por los nombres triviales piridoxina, piridoxamina y piridoxol.
- 30 Vitamina B7 (biotina), también llamada vitamina H o "vitamina de la piel". La biotina es ácido (3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-tienol[3,4-d]imidazol-4-valérico.

El pantenol, la pantolactona, la nicotinamida y la biotina son vitaminas particularmente preferentes de acuerdo con la invención.

f) Agentes moduladores del cabello

Los agentes moduladores del cabello abarcan

- 35 - agentes estimulantes del crecimiento del cabello que inducen el crecimiento de un nuevo ciclo del cabello, aumentan la velocidad de crecimiento o aumentan el ancho del tallo del cabello;
- agentes con efectos sobre el cabello tales como el aumento del volumen del cabello, el brillo del cabello y la fuerza del cabello y el grosor del cabello;
- agentes con efectos sobre el folículo capilar y
- 40 - agentes inhibidores del crecimiento del cabello

Con el fin de ser eficaces, los agentes moduladores del cabello generalmente tienen que penetrar transdérmicamente y transfolicularmente en lo que respecta al bulbo capilar, de modo que la adición de potenciadores de la penetración aumenta directamente la eficacia de los agentes moduladores del cabello.

- 45 La mayoría de los agentes moduladores del cabello son activos estimulantes del crecimiento del cabello que evitan y ralentizan la caída del cabello. El tratamiento médico con activos estimulantes del crecimiento del cabello a menudo está relacionado con el uso de fármacos que incluyen, pero sin limitación, minoxidil, finasterida, dutasterida, bicalutamida, flutamida, derivados de progesterona o derivados de pregnano.

Otros estimuladores del crecimiento del cabello usados en composiciones cosméticas son sales de cinc y cinc, ácidos grasos insaturados, oligómeros de procianidina, ácido gamma-linolénico, biona, extracto de placenta, ácido pantoténico y derivados de los mismos, prostaglandinas tales como bimatoprost, metilamido dihidro noralfaprostal y/o tafluprost; magnesio, alantoína, teofilina y extractos de plantas que incluyen, pero sin limitación, extractos de

5 cebada, semilla de uva, semilla de manzana, palma enana americana, uva-ursi, té verde, propóleo, raíz de eleutero, corteza de pino.

Se sabe que la purina y los derivados de purina reducen la pérdida de cabello.

Los promotores de la circulación del cuero cabelludo conocidos, por ejemplo, para el tratamiento de la alopecia incluyen, pero sin limitación, derivados de acetilcolina, derivados de ácido nicotínico, extractos de plantas de

10 pimienta, ginseng, hierba de swertia.

Los agentes adecuados con efectos sobre el folículo capilar son taurina y derivados de taurina o L-carnitina o derivados de L-carnitina.

Los agentes inhibidores del crecimiento del cabello se usan principalmente por razones cosméticas. incluyen, pero sin limitación, niacinamida, derivados de tiazolidinona, inhibidores de proteinquinasa C, inhibidores de ornitina descarboxilasa, sales de trihidroxipurina; una combinación de hidrolizado de proteína de soja, urea, ácido salicílico, extracto de sauge, extracto de hamamelis, extracto de árnica, extracto de hipericum, extracto de salix alba y mentol comercializado como Pilihib® (Soluciones de belleza BASF)

15

g) Agentes desodorantes o antitranspirantes

Los desodorantes cosméticos contrarrestan, enmascaran o eliminan los olores corporales. Los olores corporales surgen como resultado del efecto de las bacterias de la piel sobre la transpiración apocrina, con la formación de productos de degradación que tienen un olor desagradable. Por consiguiente, los desodorantes comprenden principios activos que actúan como agentes antimicrobianos, absorbentes de olores y/o inhibidores de enzimas. Los agentes antimicrobianos adecuados son, en principio, todas las sustancias eficaces contra bacterias gram-positivas, tales como, por ejemplo, ácido 4-hidroxibenzoico y sus sales y ésteres, N-(4-clorofenil)-N'-(3,4-diclorofenil)urea, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter (triclosan), 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 2,2'-metil-enebis(6-bromo-4-clorofenol), 3-metil-4-(1-metiletil)fenol, 2-bencil-4-clorofenol, 3-(4-clorofenoxi)-1,2- propanodiol, 3-yodo-2-propionil butilcarbamato, clorhexidina, 3,4,4'-triclorocarbanilida (TTC), fragancias antibacterianas, timol, aceite de tomillo, eugenol, aceite de clavo, mentol, aceite de hierbabuena, farnesol, fenoxietanol, monocaprato de glicerol, monocaprilato de glicerol, monolaurato de glicerol (MLG), monocaprato de diglicerol (MCD), N-alquilamidas de ácido salicílico, tales como, por

20
25
30 ejemplo, N-octilsalicilamida o N-decilsalicilamida.

Los inhibidores enzimáticos adecuados son, por ejemplo, inhibidores de esterasa. Estos son preferentemente citratos de trialquilo, tales como citrato de trimetilo, citrato de tripropilo, citrato de triisopropilo, citrato de tributilo y, en particular, citrato de trietilo (Hydagen® CAT). Las sustancias inhiben la actividad de la enzima, lo que reduce la formación del olor. Otras sustancias que son inhibidores de esterasa adecuadas son sulfatos o fosfatos de esterol, tales como, por ejemplo, lanosterol, colesterol, campesterol, estigmasterol y sulfato o fosfato de sitosterol, ácidos cicloalquilcarboxílicos o ésteres de los mismos, tales como, por ejemplo, ácido glutárico, monoetil glutarato, glutarato de dietilo, ácido adípico, adipato de monoetilo, adipato de dietilo, ácido malónico y malonato de dietilo, ácidos hidroxicarboxílicos y sus ésteres, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico o tartrato de dietilo, y glicinato de cinc.

35

Los absorbentes de olores adecuados son sustancias que pueden absorber y conservar en gran parte compuestos que forman olores. Reducen la presión parcial de los componentes individuales, reduciendo así también su velocidad de difusión. Es importante que en este proceso los perfumes permanezcan intactos. Los absorbentes de olores no son eficaces contra las bacterias. Comprenden, por ejemplo, como componente principal, una sal de cinc compleja de ácido ricinoleico o fragancias específicas, en gran parte inoloras, que los expertos en la técnica conocen como "fijadores", tales como, por ejemplo, extractos de lándano o styrax o determinados derivados del ácido abiético. Los agentes enmascaradores del olor son fragancias o aceites de perfume, que, además de su función como agentes enmascaradores del olor, proporcionan a los desodorantes su nota de fragancia respectiva. Los aceites de perfume que pueden mencionarse son, por ejemplo, mezclas de fragancias naturales y sintéticas. Las fragancias naturales son extractos de flores, tallos y hojas, frutas, cáscaras de frutas, raíces, maderas, hierbas y pastos, agujas y ramas, y resinas y bálsamos. También son adecuadas materias primas animales, tales como, por ejemplo, civeta y castóreo. Los compuestos de fragancia sintéticos típicos son productos del tipo éster, éter, aldehído, cetona, alcohol e hidrocarburo. Los compuestos de fragancia del tipo éster son, por ejemplo, acetato de bencilo, acetato de p-terc-butilciclohexilo, acetato de linalilo, acetato de feniletilo, benzoato de linalilo, formiato de bencilo, ciclohexilpropionato de alilo, propionato de estiralilo y salicilato de bencilo. Los éteres incluyen, por ejemplo, éter bencil etílico, y los aldehídos incluyen, por ejemplo, los alcanales lineales que tienen 8 a 18 átomos de carbono, citral, citronelal, citroneliloxi-acetaldehído, ciclamen aldehído, hidroxicitronelal, lilial y bourgeonal, las cetonas incluyen, por ejemplo, las iononas y metil cedril cetona, los alcoholes incluyen anetol, citronelol, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalool,

40
45
50
55

alcohol feniletílico y terpineol, y los hidrocarburos incluyen principalmente los terpenos y bálsamos. Sin embargo, se da preferencia, al uso de mezclas de diferentes fragancias que juntas producen una agradable nota de fragancia. Los aceites esenciales de volatilidad relativamente baja, que se usan principalmente como componentes de aroma, también son adecuados como aceites de perfume, p. ej., aceite de salvia, aceite de manzanilla, aceite de clavo, aceite de melisa, aceite de hierbabuena, aceite de hoja de canela, aceite de tila, aceite de enebro, aceite de vetiver, aceite de olibanum, aceite de gálbano, aceite de ládano y aceite de lavandina. Se le da preferencia al uso de aceite de bergamota, dihidromircenol, lilial, liral, citrionelol, alcohol feniletílico, hexilcinamaldehído, geraniol, bencilacetona, ciclamen aldehído, linalool, boisambrene forte, ambroxan, indol, hediona, sandelice, aceite de limón, aceite de mandarina, aceite de naranja, glicolato de alil amilo, ciclovertal, aceite de lavandina, aceite de salvia, damasco, aceite geranio bourbon, salicilato de ciclohexilo, iso-E-super, fixolida NP, evernil, iraldein gamma, ácido fenilacético, acetato de geraniol, acetato de bencilo, óxido de rosa, romilato, irotilo y floramat solo o en mezclas.

Antitranspirantes

Los antitranspirantes reducen la formación de la transpiración al influir en la actividad de las glándulas sudoríparas ecrinas, contrarrestando así la humedad de las axilas y el olor corporal. Las formulaciones acuosas o anhidras de los antitranspirantes comprenden típicamente principios activos astringentes.

Los principios activos antitranspirantes astringentes son principalmente sales de aluminio, circonio o cinc. Dichos principios activos antihidrólicos adecuados son, por ejemplo, cloruro de aluminio, clorhidrato de aluminio, diclorhidrato de aluminio, sesquiclorhidrato de aluminio y compuestos complejos de los mismos, p. ej., con 1,2-propilenglicol, hidroxialantoinato de aluminio, tartrato de cloruro de aluminio, triclorhidrato de aluminio y circonio, tetraclorhidrato de aluminio y circonio, pentaclorhidrato de aluminio y circonio y compuestos complejos de los mismos, p. ej. con aminoácidos, tales como glicina.

Composiciones cosméticas y/o farmacéuticas

El potenciador de la penetración de acuerdo con la invención se usa en composiciones cosméticas u otras tópicas, preferentemente composiciones de tipo emulsión, más preferentemente, el éster etílico de capriloil alanina se usa como potenciador de la penetración en emulsiones de tipo A/A. Estas composiciones cosméticas u otras tópicas comprenden el potenciador de la penetración en combinación con al menos un compuesto que difiere del mismo y se elige de entre compuestos cosméticamente activos, emulsionantes, tensioactivos, conservantes, aceites de perfume, espesantes, polímeros capilares, acondicionadores del cabello y la piel, polímeros de injerto, polímeros que contienen silicona solubles en agua o dispersables, agentes gelificantes, agentes de cuidado, agentes colorantes, agentes de tintura, colorantes, pigmentos, agentes para impartir consistencia, humectantes, agentes de re-engrase, colágeno, hidrolizados de proteína, lípidos, antioxidantes, antiespumantes, antiestáticos, emolientes y suavizantes.

Los antioxidantes se eligen ventajosamente de entre el grupo que consiste en aminoácidos (p. ej., glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, imidazoles (p. ej., ácido urocánico) y sus derivados, péptidos, tales como D, L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (p. ej., anserina), carotenoides, carotenos (p. ej., β -caroteno, licopeno) y sus derivados, ácido clorogénico y sus derivados, ácido lipónico y sus derivados (p. ej., ácido dihidrolipónico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (p. ej., tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoilo, oleilo, γ -linoleilo, colesterilo y ésteres de glicerilo de los mismos), así como sus sales, tiodipropionato de dilaurilo, tiodipropionato de diestearilo, ácido tiodipropiónico y sus derivados (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) así como compuestos de sulfoximina (p. ej., butionina, sulfoximina, homocisteína sulfoximina, butionina sulfonas, penta-, hexa-, heptationina sulfoximina) en dosis muy bajas toleradas (p. ej., pmol a μ mol/kg), quelantes (metálicos), (p. ej., α -hidroxiácidos grasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina), α -hidroxiácidos (p. ej., ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados (p. ej., ácido γ -linoléico, ácido linoleico, ácido oleico), ácido fólico y sus derivados, ubiquinona y ubiquinol y sus derivados, vitamina C y sus derivados (p.ej., ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbil Mg, acetato de ascorbilo), tocoferol y derivados (p. ej., vitamina E acetato, tocotrienol), vitamina A y derivados (vitamina A palmitato) así como coniferilbenzoato de resina de benzoína, ácido rútico y sus derivados, α -glucosilrutina, ácido ferúlico, furfurilideno, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido de la resina nordihidroguaya, ácido nordihidroguaiarético, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y sus derivados, manosa y sus derivados, cinc y sus derivados (p. ej., ZnO, ZnSO₄), selenio y sus derivados (p. ej., metionina de selenio) y estilbenos y sus derivados (p. ej., óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno)

Proceso de producción de éster etílico de capriloil alanina

La producción de éster etílico de capriloil alanina (KE4610) es un proceso de dos etapas:

Etape 1: Acilación de alanina con cloruro de capriloilo de acuerdo con el método de Schotten-Baumann en solución acuosa.

Se dosificaron 120 kg (0,74 kmol) de cloruro de capriloilo en una solución acuosa agitada intensamente de 66 kg (0,74 kmol) de alanina en 100 kg de agua y 30 kg de etanol a 15 °C durante un período de tiempo de 4-5 h. El valor de pH se mantiene en 11-12 mediante la alimentación constante de un 20 % de NaOH (aproximadamente 140 kg). La temperatura no debe superar los 25 °C y el valor del pH no debe ser inferior a 10,5. Después de la dosificación completa del cloruro de capriloilo, la mezcla de reacción se somete a reacción posterior a 20-25 °C y a un pH de mín. 9 durante aprox. 2 h.

Esta mezcla se calienta hasta 70 °C bajo agitación durante 1 h y luego se ajusta a un pH de 1,8-2,3 añadiendo aprox. 80 kg de una solución al 30 % de HCl en agua. Después de detener el agitador, el sistema comienza a separarse en una solución salina acuosa y una capa orgánica, que contiene 85-90 % de capriloil alanina, ácido caprílico (producto de hidrólisis), etanol y algo de agua. La fase acuosa se elimina y la capa orgánica (aprox. 205 kg) se procesa adicionalmente en la etapa 2.

Etapas 2: Esterificación y purificación

La capa orgánica se somete a una esterificación eliminando agua/etanol por destilación, añadiendo etanol fresco hasta que se alcanza el grado de esterificación deseado (al menos 80-90 %), que puede controlarse mediante análisis CG o determinando el valor de ácido restante. La mezcla de esterificación se somete luego a una destilación fraccionada. El agua de bajo punto de ebullición, el etanol y el ácido caprílico se eliminan a temperaturas de hasta 105 °C a <1 mbar, el producto final puede destilarse a 137-140 °C a <1 mbar. Con el fin de obtener una alta pureza del éster, la mezcla se puede ajustar antes de la destilación a pH = 7 añadiendo una cantidad alícuota de sosa o NaOH con el fin de transferir ácidos volátiles a las sales no destilables. El producto preferente tiene un índice de acidez de <1 después de la destilación.

La eficacia del potenciador de la penetración es independiente del proceso de producción, de modo que son posibles y adecuados otros procesos de producción del éster etílico de la capriloil alanina conocidos por los expertos.

4. Ejemplos

4.1 Estudio de penetración con el potenciador aplicado directamente sobre la piel (preincubación)

El objetivo del presente estudio fue determinar la potencia de tres sustancias de ensayo (una que es el potenciador de la penetración de la técnica anterior más cercano) para actuar como potenciador de la permeación de la piel en formulaciones cosméticas:

- Dimetil isosorbida (DMI), un conocido potenciador de la penetración: usado en la industria cosmética
- Potenciador de la penetración 1 (PP1): éster etílico de capriloil alanina
- Potenciador de la penetración 2 (PP2): la molécula más cercana de la técnica anterior éster etílico de dodeciloilalanina

Los ensayos fueron realizados por un instituto de ensayos independiente especializado en ensayos de penetración. La formulación 1 (formulación A/A) es la formulación usada y no contiene un potenciador de la penetración. La piel se incubó previamente con los potenciadores de la penetración seleccionados (DMI, PP1 y PP2) y después de un tiempo de incubación de 30 min, la formulación fue retirada de la superficie de la piel y se aplicó la formulación 1 adulterada con ³H-cafeína o ³H-vitamina E acetato.

Tab. 1: Configuración experimental:

N.º	Potenciador de la penetración	Cafeína	Vit. E	Descripción
A	Ninguno	1	0	Control
B	DMI	1	0	Formulación de ensayo
C	PP1 (C8)	1	0	Formulación de ensayo
D	PP2 (C12)	1	0	Formulación de ensayo
E	Ninguno	0	1	Control
F	DMI	0	1	Formulación de ensayo
G	PP1 (C8)	0	1	Formulación de ensayo
H	PP2 (C12)	0	1	Formulación de ensayo

Se investigó el impacto de los tres potenciadores de la penetración sobre la velocidad de absorción en la piel de la cafeína y la vitamina E acetato (activos cosméticos hidrófilos y lipófilos representativos, respectivamente)

incorporados en la formulación de a/a. Se usaron cafeína y vitamina E acetato radiomarcados como marcadores. Los estudios de permeación cutánea in vitro se realizaron con piel humana dermatomizada (aproximadamente 500 µm de grosor) durante un período de 24 h por triplicado. Se tomaron muestras del compartimento aceptor en cuatro tiempos de muestreo (1, 3, 6 y 24 h) para seleccionar el efecto de potenciación de la permeación.

- 5 La absorción transdérmica de los compuestos de ensayo ^3H -cafeína y ^3H -vitamina E acetato se monitorizó midiendo la cantidad de las sustancias radiomarcadas en el medio aceptor.

Los compuestos de ensayo se cuantificaron por recuento de centelleo líquido. Antes de comenzar los experimentos de permeación in vitro, se comprobó la linealidad del recuento de centelleo para ambos isótopos.

Descripción del método de ensayo

10 Materiales y métodos

Tab. 2: La formulación 1 se usó como una formulación A/A (formulación 1):

Materias primas		Peso (g)
1)	Emulgade 165	14,00
	Estearato de glicerilo (y) Estearato PEG-100 (BASF)	
	Cetiol CC Di-n-octilcarbonato (BASF)	20,00
	Cetiol Sensoft Caprilato de propilheptilo (BASF)	24,00
	Cetiol B Adipato de dibutilo (BASF)	24,00
	Phenonip XB Conservante	2,40
2)	Agua desm.	296,80
	Glicerina	12,00
	Rheocare C+ Carbomer (BASF)	0,40
	Cafeína	4,00
3)	Sol de NaOH al 25 %	0,40
4)	Copherol 1250C	2,00
	Acetato de tocoferol(BASF)	

De acuerdo con las Directrices SCCP de la Comisión Europea, la piel humana escindida de la cirugía es un sistema de prueba in vitro adecuado para simular los procesos de permeación y penetración de un compuesto en y a través de la piel humana en condiciones in vivo.

- 15 Para el estudio de penetración, se usó la piel humana (piel del abdomen femenino) de un donante que se dermatomizó a un grosor de $500 \pm 100 \mu\text{m}$ y los ensayos se realizaron por triplicado. La piel de espesor total se preparó a partir de las biopsias de la piel y se almacenó a -20°C . De acuerdo con la directriz de la OCDE, el almacenamiento de la piel a -20°C durante un período de hasta 466 días no altera su permeabilidad. La piel se usó inmediatamente después de la descongelación. Se evitaron repetidos ciclos de congelación-descongelación.
- 20 La Formulación 1 (sin potenciador de la permeación) se adulteró con ^3H -cafeína radiomarcada (actividad específica: 60 Ci/mmol) y ^3H -vitamina E acetato (actividad específica: 50 Ci/mmol) y se aplicó como control directamente a la piel. Las muestras radiomarcadas se prepararon de la siguiente manera: La Formulación 1 se adulteró con ^3H -cafeína o ^3H -vitamina E acetato radiomarcados que dio como resultado 2.960.000cpm/50µl o 1.264.557 cpm/50µl respectivamente. Uno de los tres potenciadores de penetración diferentes (DMI, PP1 y PP2) se aplicó a la piel antes

de la aplicación de la formulación de A/A adulterada radiactivamente.

El tampón Krebs Ringer (KRB, pH=7,4) se preparó de acuerdo con un procedimiento de operación habitual interno. KRB se usó como el medio aceptor para la ^3H -cafeína. Para la ^3H -vitamina E acetato, se usó KRB suplementado con albúmina de suero bovino (ASB) al 2 % como medio aceptor. Se usaron soluciones de ^3H -cafeína y ^3H -vitamina E acetato para validar el método de detección y para evaluar la linealidad.

Estudios de transporte

El estudio de permeación se realizó en una determinación de cuatro veces con el ensayo y el elemento de referencia en la piel humana. Para los estudios de transporte, la piel dermatomizada se cortó con un punzón de 24 mm de diámetro y el grosor de la piel se midió en cinco puntos para cada muestra. Posteriormente, las piezas de piel se fijaron sobre celdas Franz de vidrio cilíndrico que se emplean como cámaras de difusión. La cámara inferior (aceptora) tiene un volumen de aproximadamente 12 ml, mientras que el volumen de la cámara superior (donante) es variable. La piel se insertó con la capa dérmica orientada hacia abajo para que la capa córnea de la piel esté en la parte superior.

Antes de la aplicación de la formulación, los potenciadores de la penetración se aplicaron y extendieron sobre la piel (20 μl cada uno). Este método se usó con el fin de evitar los efectos que se producen debido a las posibles interacciones del potenciador de la penetración con componentes en la composición cosmética.

El PP2 (C12) que es sólido a temperatura ambiente, se fundió suavemente en un baño de agua (de 35 a 40 °C) y se aplicó como líquido. Después de 30 minutos de incubación, los potenciadores de la penetración líquidos se eliminaron suavemente con bolas de algodón. En el caso del PP2 que se solidificó en la piel, la película sólida se eliminó con una pinza. Posteriormente, se aplicaron 50 μl de las formulaciones en la superficie de la piel. El medio aceptor se termostató a 32 °C y se agitó continuamente a una velocidad de 400 rpm. El área de difusión de la piel era aproximadamente 1,8 cm^2 . La permeación a través de la piel en el medio aceptor se monitorizó durante un período de 24 horas. El medio aceptor se muestreó en 4 puntos de tiempo diferentes, después de 1, 3, 6 y 24 horas, retirando muestras de 200 μl . Después de retirar un volumen de muestra, el medio aceptor se rellenó con KRB/KRB precalentado + ASB al 2 %. La concentración de los principios activos en la cámara aceptor se corrigió para tener en cuenta la dilución introducida por muestreo. Las muestras tomadas se mezclaron con 210 μl o 500 μl de cóctel de centelleo durante al menos 1 hora a 200 rpm y se midió la radiactividad por recuento de centelleo.

Los resultados se presentaron como una liberación activa en un medio aceptor [cpm cm^{-2}] trazado frente al tiempo. Mediante regresión lineal, se calculó la cantidad de principio activo en muestras desconocidas usando la calibración correspondiente.

Resultados

Los resultados de los estudios de permeabilidad se resumen en las siguientes tablas.

Tab. 3: Valores del transporte acumulativo medio, coeficiente de permeación y relación de potenciación para la ^3H -cafeína después de 24 horas con desviación estándar ($n=3$).

	Referencia (a/a)	DMI	PP1	PP2
Transporte acumulativo medio [dpm/cm^2]	84675	203120	414024	262929
S	15403	631	72578	42151
RDS (%)	18,19	31	17,53	16,03
Relación de potenciación	-	2,40	4,89	3,11

El mayor efecto de potenciación de la permeación se detectó con PP1. El transporte desde esta formulación es aproximadamente 5 veces mayor en comparación con el control sin ningún potenciador de la penetración y sustancialmente más alto que DMI o PP2.

Tab. 4: Valores del transporte acumulativo medio, coeficiente de permeación y relación de potenciación para el ^3H -vitamina E acetato después de 24 horas del estudio de la permeabilidad con desviaciones estándar ($n=3$).

	Referencia (a/a)	DMI	PP1	PP2
Transporte acumulativo medio [dpm/cm^2]	2560	2578	2712	1814
S	123	172	427	75

RDS (%)	4,82	6,67	15,75	4,11
Relación de potenciación	-	1,01	1,06	0,70

Para la vitamina E acetato, se detectó un transporte mucho más lento. La razón podría ser la liberación insuficiente de esta sustancia lipófila de la formulación y/o la unión a estructuras lipófilas dentro de la piel. Los potenciadores de penetración aplicados DMI y PP1 mostraron solo un ligero efecto de potenciación de la penetración durante el tiempo de detección de 24 h. Sin embargo, PP2 redujo el transporte de vitamina E acetato y en realidad actúa como un agente retardante. En comparación con el estado anterior de la técnica, la molécula de PP2 (éster etílico de dodecil alanina, PP1 (éster etílico de caprilol alanina) potenció los efectos de penetración en 1,5 veces.

Conclusión

El potenciador de permeación más eficaz es PP1 para la sustancia hidrófila cafeína incorporada en la formulación a/a. DMI potenció el transporte de cafeína alrededor de dos veces y PP2 potenció el transporte de cafeína en aproximadamente 3 veces.

El transporte de la vitamina E acetato lipófila incorporada en la misma formulación a/a no se potencia significativamente por los potenciadores de la permeación usados. Sin embargo, el uso de éster etílico de caproil alanina como potenciador de la penetración es aún favorable en comparación con DMI o éster etílico de dodecil alanina, ya que no muestra un efecto retardante sobre la penetración de la molécula lipófila Vitamina E acetato.

4.2 Estudio de penetración con el potenciador incorporado a la formulación a/a (incorporado)

El estudio descrito se repitió parcialmente en una configuración experimental similar con tres sustancias de ensayo para actuar como potenciador de la permeación de la piel cuando se incorpora a la formulación cosmética y no se aplica directamente sobre la piel:

- Dimetil isosorbida (DMI), un conocido potenciador de la penetración: usado en la industria cosmética
- Potenciador de la penetración 1 (PP1): éster etílico de caprilolalanina
- Potenciador de la penetración 2 (DGME): potenciador de la penetración de la técnica anterior Transcutol (Gattefossee), monoéter etílico de dietilenglicol

La formulación 1 (formulación A/A) sirvió como una formulación básica y como referencia sin ningún potenciador de la penetración. Esta vez, la piel no se incubó previamente con los potenciadores seleccionados de penetración (DMI, PP1 y DGME), pero el 5 % del respectivo potenciador de la penetración se incorporó en la formulación 1 y las formulaciones se adulteraron una vez más con ³H-cafeína o ³H-vitamina E acetato.radiomarcados.

Tab. 5: Composición de las formulaciones A/A incluido el potenciador de la penetración:

Materias primas		Peso (g)
1)	Emulgade 165	14,00
	Estearato de glicerilo (y) Estearato PEG-100 (BASF)	
	Cetiol CC	20,00
	Di-n-octilcarbonato (BASF)	
	Cetiol Sensoft	24,00
	Caprilato de propilheptilo (BASF)	
	Cetiol B	24,00
	Adipato de dibutilo (BASF)	
	Potenciador de la penetración (DMI o PP1 or DGME)	20,00
	Phenonip XB	2,40
	Conservante	
2)	Agua desm.	276,80
	Glicerina	12,00

Materias primas		Peso (g)
	Rheocare C+ Carbomer (BASF)	0,40
	Cafeína	4,00
3)	Sol. de NaOH al 25 %	0,40
4)	Copherol 1250C Acetato de tocoferol (BASF)	2,00

Resultados:

Los resultados del estudio de permeabilidad se resumen en la Tabla 6.

Tab. 6: Valores del transporte acumulativo medio, coeficiente de permeación y relación de potenciación para la ³H-cafeína a las 24 horas del estudio de permeabilidad con desviaciones estándar (n=4). Permeación de la formulación a/a sin y con potenciador de la penetración.

5

n=4	Formulación de referencia 1 sin potenciador	con 5 % de DGME	con 5 % de DMI	con 5 % de PP1
Transporte acumulativo medio [cpm/cm ²]	247,789	278,404	212,435	342,593
DT	53,207	43,897	32,298	71,196
RDS [%]	21	16	15	21
Relación de potenciación	1	1,12	0,86	1,38

Conclusión:

Además, si el potenciador de la penetración se incorpora a la formulación A/A, el potenciador de la penetración más eficaz para el compuesto marcador hidrófilo cafeína es PP1. DMI conduce a un transporte ligeramente reducido de cafeína, y DGME potenció ligeramente el transporte en comparación con la formulación de referencia sin ningún potenciador.

10

REIVINDICACIONES

1. Una composición cosmética que comprende éster etílico de capriloil alanina y al menos un agente activo.
2. La composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada porque** contiene 0,1 a 90 % en peso de éster etílico de capriloil alanina basado en la composición total.
- 5 3. La composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizada porque** es una composición en emulsión.
- 10 4. La composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** el agente activo se selecciona del grupo que consiste en, filtros UV, activos anti-acné, activos antienvjecimiento, agentes antiinflamatorios, agentes moduladores del crecimiento del cabello, agentes con efectos sobre el cabello o el folículo capilar, agentes antitranspirantes o desodorizantes, agentes blanqueadores, agentes autobronceadores, péptidos, oligopéptidos, proteínas, ácido acetilsalicílico, atropina, azuleno, hidrocortisona y sus derivados y vitaminas.
- 5 6. La composición cosmética que comprende éster etílico de capriloil alanina y al menos un agente autobronceador o al menos un agente blanqueador.
- 15 7. Una composición cosmética que comprende éster etílico de capriloil alanina y al menos un agente antitranspirante y/o un agente desodorizante.
8. La composición cosmética que comprende éster etílico de capriloil alanina y al menos un agente antiacné y/o al menos un activo antiinflamatorio.
- 20 9. La composición cosmética que comprende éster etílico de capriloil alanina y al menos un agente antienvjecimiento.
10. La composición cosmética que comprende éster etílico de capriloil alanina y vitaminas.
11. La composición cosmética que comprende éster etílico de capriloil alanina y al menos un activo modulador del crecimiento del cabello.
- 25 12. El uso del éster etílico de capriloil alanina no terapéutico como potenciador de la penetración para sustancias cosméticamente activas.
13. El método no terapéutico para mejorar la penetración en la piel de sustancias cosméticamente activas aplicando tópicamente una composición que comprende éster etílico de capriloil alanina.