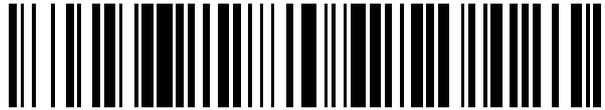


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 874**

51 Int. Cl.:

C07C 49/255 (2006.01)
A61K 8/35 (2006.01)
A61Q 5/02 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2011 PCT/US2011/063386**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO12078546**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2011 E 11847747 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2649033**

54 Título: **Composiciones y métodos para estabilizar ingredientes que usan compuestos de 2,4-pentanodiona**

30 Prioridad:

06.12.2010 US 419961 P
05.12.2011 US 201113310924

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2019

73 Titular/es:

SYTHEON LTD. (100.0%)
15 Sherbrooke Drive
Lincoln Park, NJ 07035, US

72 Inventor/es:

CHAUDHURI, RATAN, K.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 704 874 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

Composiciones y métodos para estabilizar ingredientes que usan compuestos de 2,4-pentanodiona

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EEUU número 61/419.961, presentada el 6 de diciembre de 2010.

5 **Campo de la presente descripción**

La presente descripción se refiere a compuestos de 2,4-pentanodiona sustituidos con bencilideno sin tener grupo(s) hidroxil fenólico y su uso como aditivos estabilizadores para usar en diversos alimentos, cosméticos, salud y productos de belleza, también conocido como cuidado personal, productos y productos para el hogar, así como en varios componentes fotosensibles o ingredientes incorporados en aquellos productos tales como activos de protección solar, 10 sabores, fragancias, colores, antioxidantes, vitaminas y similares. Estos compuestos protegen contra la degradación de dichos productos y componentes que resultan de la exposición a luz solar, calor y/o aire, manteniendo o minimizando cualquier pérdida en eficacia, estabilidad de almacenamiento, viscosidad y/o color de los productos formulados. Los compuestos de la presente invención tienen capacidad quelante, por lo que se puede mitigar el metal de transición que induce la inestabilidad oxidativa de los compuestos fotosensibles y el daño asociado a la piel. 15 Además, estos compuestos son estables a una amplitud de pH.

Antecedentes de la invención

Muchos aditivos para productos alimenticios, cosméticos, de cuidado personal y para el hogar y los productos en los que se incorporan son sensibles a la luz debido a la capacidad de dichos aditivos para absorber la radiación de la luz UV y/o visible. Dichos productos y aditivos incluyen protectores solares, colorantes orgánicos, tintes, antioxidantes, 20 fragancias, ingredientes de sabor, etc. Estos compuestos se pueden elevar a un nivel de energía más alto (estado excitado) por encima de la absorción de radiación. Como tales, son más reactivos que en su estado normal o fundamental y reaccionarán fácilmente con otras moléculas o se descompondrán en productos de energía de degradación más baja. La consecuencia de estas reacciones es una pérdida significativa, si no completa, de la integridad del producto, pérdida de color, mal olor, cambios de viscosidad, etc. de los productos en los que se formulan. 25 La probabilidad de reacción o descomposición está directamente relacionada con la cantidad de tiempo que las moléculas permanecen en el estado excitado.

Un método para abordar la sensibilidad a la luz es mediante el uso de luz, especialmente luz UV, que absorbe cromóforos; sin embargo, estos no bloquean toda la luz ni las vías de degradación potenciales para los compuestos fotosensibles. Otro enfoque es a través de la extinción de cromóforos excitados. La extinción de cromóforos excitados 30 reduce la vida útil de los estados excitados, reduciendo así las reacciones secundarias de los intermediarios de estados excitados. Ambos métodos dan como resultado una mejora en la vida útil/estabilidad en almacén de productos formulados. Sería deseable y beneficioso ser capaces de combinar la capacidad de absorción de luz UV con la capacidad de extinguir el estado excitado dentro de una sola molécula.

El hecho de lograr formulaciones fotoestables al sol y de cuidado de la piel es un gran desafío para el formulador debido a las inestabilidades inherentes de ciertos compuestos orgánicos, especialmente ciertos filtros solares, como [1-3] (4-tert-butil-4'-metoxi dibenzoilmetano, avobenzona, un protector solar UV-A; antioxidantes como tocoferoles y 35 carotenoides naturales; fragancias como vainillina; colorantes como guayazuleno; retinoides; tintes solubles en agua; etc. Los fotoestabilizadores disponibles actualmente satisfacen la necesidad de estabilizar los compuestos fotosensibles mayoritariamente en intervalos de pH ácidos, pero son incapaces de reducir eficazmente la foto-fragmentación bajo exposición a rayos UV cuando el pH de la formulación es básico o casi neutro. 40

Las composiciones tópicas de protección solar se usan comúnmente durante el trabajo al aire libre o por placer como un medio para brindar protección a la piel expuesta frente a los efectos adversos agudos y crónicos de la radiación solar, como quemaduras solares, cáncer y fotoenvejecimiento. Muchas preparaciones de protección solar eficaces se venden comercialmente y/o se describen en la literatura cosmética y farmacéutica. En general, las preparaciones de 45 protección solar están formuladas como cremas, lociones, aerosoles o aceites que contienen, como el agente activo, un compuesto absorbente o bloqueador de radiación ultravioleta. El filtro solar funciona al absorber o bloquear la radiación ultravioleta y evita su penetración en la piel. Aunque los protectores solares previenen eritema y se recomiendan para ser usados como parte de las prácticas de protección solar segura, las investigaciones actuales sugieren que la fotoprotección también es necesaria para reducir el daño a la piel (KM Hanson y RT Clegg, Bioconvertible vitamin antioxidants improve sunscreen photoprotection against UV-induced reactive oxygen species, J 50 Cosmet Sci, 54: 589-598, 2003).

Los protectores solares orgánicos se clasifican en filtros UV-A, filtros UV-B o filtros de amplio espectro (funcionalidad UV-A y UV-B en una sola molécula) dependiendo del tipo de radiación que absorben. Los protectores solares UV-A absorben la radiación en las regiones de 320 a 400 nm del espectro ultravioleta y los protectores solares UV-B absorben la radiación en las regiones de 290 a 320 nm del espectro ultravioleta (Ver Sunscreens, Regulations and Commercial Development, tercera edición, Nadim A. Shaath, Ed., Taylor & Francis, 2005). Los filtros solares de amplio espectro (funcionalidad UV-A y UV-B) absorben la radiación en el régimen de 290 a 400 nm del espectro ultravioleta y tienen dos máximos, uno en la región UV-B y el otro en la región UV-A. Las referencias representativas relacionadas con filtros solares UV incluyen González et al. - EEUU 7.186.404; Aust et al. - EEUU 7.175.834; Roseaver et al. - EEUU 7.172.754; Simoulidis et al. - EEUU 7.175.835; Mongiat et al. - EEUU 7.101.536; Maniscalco - EEUU 7.078.022; Chaudhuri et al. - EEUU 6.165.450; Forestier et al. EEUU 5.175.340; y Wang et al. EEUU 5.830.441.

Desafortunadamente, algunos de los compuestos orgánicos monoméricos altamente cromóforos empleados en las composiciones de protección solar no son fotoestables y la protección que de otro modo podrían proporcionar contra el daño solar se pierde después de un corto período de tiempo. Por ejemplo, avobenzona, un filtro solar UV-A, es generalmente fotoinestable y, si bien se encuentra que ciertas combinaciones de filtros solares proporcionan una protección solar más amplia, la fotoinestabilidad de la avobenzona aumenta significativamente cuando se combina con otros activos de filtro solar como el metoxicinamato de octilo (un protector solar orgánico UV-B), lo que resulta en un período de protección aún más corto. Esto es sorprendente ya que el metoxicinamato de octilo (OMC) ha sido considerado como relativamente fotoestable según la mayoría de los estudios; sin embargo, el máximo de absorción de Avobenzona (aproximadamente 360 nm) y OMC (aproximadamente 310 nm) no se superponen lo suficiente como para permitir que se produzca la transferencia de energía singlete-singlete excitado directamente. Tal transferencia de energía triplete excitado a otro es posible siempre que los niveles de energía de absorción de cada componente se superpongan lo suficiente para permitir la transferencia y, por lo tanto, una eficacia aditiva.

Octocrileno, un absorbente de UV-B, ha encontrado un uso generalizado en formulaciones de protección solar debido a su fotoestabilidad y sus propiedades percibidas no irritantes y no sensibilizadoras. Se ha descubierto que octocrileno es un excelente fotoestabilizador para avobenzona; sin embargo, estudios recientes han reportado muchos casos de alergia al contacto (CA) y alergia al fotocontacto (PCA) a octocrileno (A Bennassar, R Grimalt, C Romaguera, J Vilaplana, "Two cases of photocontact allergy to the new sun filter octocrylene", *Dermatology Online Journal*, 15 (12):14, 2009; O Pascoe, L Moreau y O Sasseville, "Emergent and unusual allergens in cosmetics", *Dermatitis*, 21 (3):127-137, 2010; D Delplace y A Blondeel A, "Octocrylene: really non-allergenic?", *Contact Dermatitis*, 54 (5):295, 2006).

Un estudio reciente basado en enfoques in vitro se realizó para demostrar que la fotoestabilidad es un requisito esencial para proteger contra alteraciones genéticas y dérmicas inducidas por UVA (L Marrot, JP Belaïdi, F Lejeune, JR Meunier, D Asselineau, F Bernerd, "Photostability of sunscreen products influences the efficiency of protection with regard to UV-induced genotoxic or photoaging-related endpoints", *British J Dermatol*, 151 (6):1234-1244, 2006). La protección proporcionada por dos productos de protección solar, que difieren con respecto a su fotoestabilidad, fue estudiada por los autores utilizando marcadores biológicos relacionados con el efecto genotóxico o impacto de fotoenvejecimiento de los rayos UVA o la radiación solar UV (UV-SSR) simulada. Se usó análisis del cometa para evaluar la rotura directa de ADN, las purinas fotooxidadas y las roturas de ADN inducidas por lomefloxacin en núcleos de queratinocitos humanos normales en cultivo. En condiciones similares, se realizó la detección de acumulación de p53. Los resultados mostraron que los productos de filtro solar fotoestables causan: (a) formación de células de quemaduras solares; (b) daño en el ADN con mayor formación de dímeros de pirimidina; (c) alteraciones dérmicas con fibroblastos superficiales; dosis más alta causa destrucción de los fibroblastos dérmicos y (d) la formación de un nivel más alto de MMP-1.

Se conocen varias técnicas para estabilizar composiciones absorbentes de UV. Descripciones representativas en esta área incluyen Forestier et al. - EEUU 5.567.418, EEUU 5.538.716 y EEUU 5.951.968; Deflandre et al. - EEUU 5.670.140; Chaudhuri - EEUU 8.003.082, EEUU 7.150.876, EEUU 6.831.191, EEUU 6.602.515, EEUU 7.166.273, EEUU 6.936.735, EEUU 6.831.191 y EEUU 6.699.463; Chaudhuri et al. - EEUU 7.150.876; y Bonda et al. EEUU 6.962.692. En un esfuerzo por abordar algunos de los defectos de las composiciones típicas de protección solar, algunos fabricantes han agregado antioxidantes. Se cree que los antioxidantes proporcionan protección contra el daño de los radicales libres mediante la extinción o el secuestro de los radicales libres generados por la exposición a UV. Los productos fotoprotectores que combinan filtros solares y un antioxidante o mezclas de antioxidantes se han promocionado como aumentadores de eficacia y seguridad en relación con la exposición a UV (SR Pinnell, "Cutaneous Photodamage, Oxidative Stress, and Topical Antioxidant Protection", *J Am Acad Dermatol*, 48:1-19, 2003). Para ser un extintor eficaz, se cree que el antioxidante debe estar presente en una concentración adecuada en el sitio de

generación de radicales libres. Sin embargo, ya que los antioxidantes se utilizan en concentraciones relativamente bajas y son un ingrediente separado, es posible que no estén disponibles en el lugar de generación de radicales libres. En consecuencia, el nivel de protección de la piel se puede reducir y, a menudo, ser menor de lo deseado.

- 5 Si bien se recomienda el uso general de los antioxidantes en las formulaciones de protección solar, el hecho de que muchos de estos compuestos no solo funcionen como antioxidantes, sino que intrínsecamente también tengan una acción pro-oxidante, especialmente en presencia de metales de transición, a menudo se pasa por alto o se ignora. (Véase, por ejemplo, "Role of Antioxidants in Sun Care Products" de R. Chaudhuri en Sunscreens, NA Shaath, editor, Taylor and Francis, p603-638, 2005). La acción pro-oxidante se ve incluso con antioxidantes conocidos como la vitamina C (ascorbato), la vitamina E (tocoferoles), glutatión y proantocianidinas (de pino y uva). La actividad pro-oxidante de la vitamina C resulta de la reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+} y su reacción con H_2O_2 para generar radicales OH. Los efectos pro-oxidantes no son únicos a la vitamina C: se pueden demostrar con muchos agentes reductores, incluida la vitamina E, glutatión y varios compuestos fenólicos vegetales, en presencia de iones de metales de transición. Por lo tanto, si los efectos pro-oxidantes de la vitamina C son relevantes, también se puede esperar que ocurran los efectos pro-oxidación de estos otros reductores.
- 10
- 15 De manera ideal, los productos para el cuidado del sol y la piel deben ser tales que la inestabilidad fotoquímica o transformaciones fotosensibles de sus componentes en la formulación o en la piel no se produzcan o sean mínimas. La estabilidad fotoquímica es la característica más importante de un filtro UV eficaz, ya que la degradación inducida por la luz del agente de protección solar no solo reduce su eficacia fotoprotectora, sino que también puede promover la dermatitis de contacto fototóxica o fotoalérgica (VA Deleo, SM Suarez, MJ Maso, "Photoallergic contact dermatitis", Arch. Dermatol. 128:113- 118, 1992; R. Haywood, P Wardman, R Sanders & C Linge, "Sunscreens inadequately protect against ultraviolet-A-induced free radicals in skin: implications for skin aging and melanoma?", J. Invest. Dermatol. 121:862-868, 2003). Esto no solo es cierto para los protectores solares; sino también es cierto para otros ingredientes de formulación. La fotoinestabilidad puede resultar en la formación de especies de oxígeno singlete, causando daños a biomoléculas como ADN, proteínas, lípidos, etc. (JL Ravanat, GR Martinez, MH Medeiros, P Di Mascio y J Cadet, "Singlet oxygen-mediated damage to cellular DNA determined by the comet assay associated with DNA repair enzymes", Biol. Chem. 385:17-20, 2004; MJ Davies, "Reactive species formed on proteins exposed to singlet oxygen", Photochem. Photobiol. Sci. 3:17-25, 2004; I. Tejero 1, A Gonzalez-lafont, JM. Iluch y LA Eriksson, "Photo-oxidation of lipids by singlet oxygen: a theoretical study", Chem Phys Lett, 398:336-342, 2004; C Kielbassa y B. Epe, "DNA damage by UV and visible light and its wavelength dependence", Methods Enzymol. 319:436-445, 2000).
- 20
- 25
- 30 Dado que avobenzona es un componente de filtro solar UV-A muy deseable para muchos productos de filtro solar y se conoce su fotoinestabilidad, se ha dedicado un gran esfuerzo a los estudios de estas inestabilidades (CA Bonda, "The photostability of organic sunscreens: A review " En: Shaath NA, ed. Sunscreens, Nueva York, Taylor & Francis, 2005; 321-349). Además, se cree que hay más de 170 patentes expedidas en EEUU que están relacionadas de una u otra manera con la fotoestabilización de avobenzona (dibenzoilmetano). Las publicaciones de patentes representativas incluyen las que se exponen en la tabla 1.
- 35

Tabla 1

1	8.003.082	Composición de filtro solar orgánica fotoestable
2	7.544.350	Método de disminución de la degradación de los polímeros por luz UV
3	7.186.404	Composiciones de filtro solar fotoestable y métodos de estabilización
4	6.444.195	Composiciones de filtro solar que contienen un derivado de dibenzoilmetano
5	6.426.428	Composiciones de dibenzoilmetano fotoprotectoras UV comprenden cantidades fotoestabilizantes de silanos de benzalmalonato
6	6.312.673	Composiciones de filtro solar fotostabilizadas que comprenden compuestos de dibenzoilmetano y silanos/organosiloxanos bencilideno alcanfor sustituidos
7	6.290.938	Composiciones de filtro solar
8	6.224.854	Composiciones de protección UV
9	6.174.517	Composiciones que contienen un derivado de dibenzoilmetano y un nanopigmento de óxido de titanio, y usos

10	6.071.501	Composiciones de protección UV fotoestables
11	5.976.513	Composiciones de protección UV
12	5.972.316	Composiciones de protección UV
13	5.968.485	Composiciones de protección UV
14	5.951.968	Composiciones de dibenzoilmetano fotoprotectoras UV que comprenden cantidades fotoestabilizantes de silanos de benzalmalonato
15	5.788.954	Composición de cuidado de la piel hidratante y de filtro solar que contiene derivado de dibenzoilmetano, E.G., Parsol 1789 y cadena ramificada de hidroxibenzoato C12, C16, C18 y/o estabilizadores/solubilizantes de cadena ramificada de benzoato C12, C16
16	5.783.173	Composición de protector solar estable que contiene derivado de dibenzoylmethane, E. G., Parsol 1789 y cadena ramificada de hidroxibenzoato C12, C16, C18 y/o estabilizadores/solubilizantes de cadena ramificada de benzoato C12, C16
17	5.567.418	Proceso para estabilizar 4- (1, 1-dimetiletil) -4' metoxidibenzoilo metano frente radiación UV
18	5.538.716	Composición de protección fotoestable que contiene un agente de protección UV-A y un (4-metoxibencilideno) cianoacetato

5 Entre los diversos compuestos que se han probado y evaluado, ciertos ésteres de benciliden malonato que tienen funcionalidad antioxidante se han identificado como buenos fotoestabilizantes para estabilizar compuestos fotoinestables como filtros solares, antioxidantes, colorantes, vitaminas, sabores, fragancias y otros ingredientes de alimentos, cosméticos y productos de ayuda de salud y belleza. Descripciones representativas en este área se exponen en la tabla 2.

Tabla 2

1	8.003.082	Composición de filtro solar orgánica fotoestable
2	7.166.273	Composiciones de filtro solar orgánicas fotoestables
3	7.150.876	Métodos para estabilizar ingredientes en productos cosméticos, de cuidado personal y del hogar
4	6.936.735	Composiciones de filtro solar orgánicas catiónicas fotoestables y composiciones obtenidas de ellas
5	6.831.191	Composiciones de filtro solar orgánicas fotoestables con propiedades antioxidantes y composiciones obtenidas de ellas
6	6.699.463	Composiciones de filtro solar orgánicas catiónicas fotoestables con propiedades antioxidantes y composiciones obtenidas de ellas
7	6.602.515	Composiciones de filtro solar orgánicas fotoestables con propiedades antioxidantes y composiciones obtenidas de ellas

10 Los compuestos antioxidantes y fotoestabilizadores descritos en la bibliografía de patentes mencionada anteriormente están disponibles comercialmente con los nombres comerciales Oxynex® ST (diethylhexil siringilideno malonato) y Oxynex® ST Liquid (mezcla de Oxynex® ST y triglicéridos caprílicos/cápricos). Se ha demostrado que estos estabilizan avobenzona y otros compuestos fotoinestables. Desafortunadamente, Oxynex® ST no es un antioxidante de amplio espectro y su eficacia disminuye significativamente cuando se expone a la radiación UV por encima de 40 julios/cm².

15 Otra clase de ingredientes de productos cosméticos y de salud y belleza que manifiestan fotoinestabilidad son los retinoides. Estos compuestos son una clase especialmente importante de medicamentos que se usan para tratar una variedad de afecciones de salud que incluyen acné, fotoenvejecimiento, psoriasis, ictiosis, pérdida de cabello y varios tipos de cáncer y generalmente consisten en cuatro unidades isoprenoides unidas de la cabeza a la cola. Todos los retinoides pueden derivar de un compuesto parental monocíclico que contiene cinco enlaces dobles carbono-carbono

5 y un grupo funcional en el extremo de la porción acíclica. Los retinoides incluyen vitamina A (retinol) y sus derivados naturales y sintéticos, análogos y metabolitos que exhiben actividad biológica cualitativamente similar a la del retinol. Retinoides particularmente importantes incluyen retinol, retinil ésteres, retinal e isómeros de ácido retinoico, incluyendo ácido transretinoico (tretinoína) e isómeros cis de ácidos retinoicos p. ej., ácido 13-cis retinoico (isotretinoína) y ácido 9 cis-retinoico. Los retinoides naturales son esenciales para muchos procesos de la vida, incluida visión, reproducción, metabolismo, diferenciación, desarrollo óseo y formación de patrones durante la embriogénesis.

10 Sin embargo, los retinoides son extremadamente sensibles a luz UV, aire y agentes oxidantes debido a su alto grado de insaturación. Por ejemplo, la tretinoína se debe almacenar bajo una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón) en la oscuridad a <-20°C para preservar su integridad y actividad biológica. Mientras que las disoluciones de tretinoína en disolventes orgánicos puros son estables cuando se almacenan en la oscuridad, las disoluciones acuosas se deterioran rápidamente. Los retinoides son lipofílicos. Por ejemplo, tretinoína es prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol (3 mg/ml) y cloroformo, poco soluble en éter, y soluble en cloruro de metileno y dimetilsulfóxido (40 mg/ml).

15 Bonda (patente de EEUU 6.551.605) ha demostrado que ciertos diésteres de ácido naftaleno dicarboxílico son buenos disolventes para retinoides. Por ejemplo, isotretinoína es soluble en el diéster de dietilhexilo del ácido 2,6-naftaleno-dicarboxílico a aproximadamente 6,7 mg/ml, y el trinóxido es soluble en el mismo diéster a aproximadamente 5,6 mg/ml. Mientras que las disoluciones de tretinoína en disolventes orgánicos puros son estables cuando se almacenan en la oscuridad, las disoluciones acuosas se deterioran rápidamente. Una disolución de un retinoide tal como tretinoína o isotretinoína en un diéster de ácido naftaleno dicarboxílico ha demostrado ser bastante estable si se mantiene en la oscuridad.

20 Se ha afirmado que los di o poli-ésteres de naftaleno son solubilizantes y estabilizadores eficaces para una amplia variedad de compuestos fotosensibles. Descripciones representativas a este respecto se exponen en la tabla 3.

Tabla 3

1	7.799.317	Fotoestabilizadores, absorbentes UV y métodos para fotoestabilizar composiciones
2	6.518.451	Diéster de ácido naftaleno dicarboxílico
3	6.444.195	Composiciones de filtro solar que contienen un derivado dibenzoilmetano
4	6.284.916	Diéster de ácido naftaleno dicarboxílico
5	6.180.091	Composiciones que contienen diésteres o poliésteres de ácido naftaleno dicarboxílico y métodos para impartir brillo del cabello y proporcionar coloración del cabello y estabilización del tinte del cabello
6	6.129.909	Composiciones que contienen diésteres o poliésteres de ácido naftaleno dicarboxílico y métodos para impartir brillo y proporcionar color del cabello y estabilización del tinte del cabello
7	6.126.925	Composiciones de filtro solar fotoestable que contienen derivado dibenzoilmetano, por ejemplo, PARSOL® 1789 y diésteres de ácido naftaleno dicarboxílico fotoestabilizadores y potenciadores del factor de protección solar (SPF)
8	6.113.931	Formulaciones claras que contienen diésteres o poliésteres de ácido naftaleno dicarboxílico
9	5.993.789	Composiciones de filtro solar fotoestable que contienen derivado dibenzoilmetano, por ejemplo, PARSOL® 1789 y diésteres o poliésteres de ácido naftaleno dicarboxílico fotoestabilizadores y potenciadores del factor de protección solar (SPF)
10	5.849.273	Composiciones de cuidado de la piel y filtro solar que contienen derivado de dibenzoilmetano, por ejemplo, PARSOL® 1789 e hidroxibenzoato de cadena ramificada C12, C16, C18 y/o estabilizadores/solubilizadores de benzoato de cadena ramificada C12, C16, C18

25 A pesar de estos avances, todavía existe una gran necesidad y demanda de fotoestabilizadores que puedan estabilizar los ingredientes fotosensibles utilizados en alimentos, cosméticos, cuidado personal y productos para el hogar que son más eficaces y más resistentes que los compuestos antes mencionados. Las deficiencias de los

fotoestabilizadores disponibles en la actualidad incluyen, pero no se limitan a:

Inestabilidad hidrolítica que muy probablemente surge de la presencia de una o más funcionalidades éster, lo que limita su uso en composiciones/condiciones de pH básico. Además, los ésteres en general son más hidrolíticamente inestables que sus homólogos no éster, por ejemplo cetonas.

5 Presencia de color y formación de coloración amarillo/naranja intenso a pH básico debido a la presencia de grupo o grupos hidroxilo fenólicos. Los estabilizadores no fenólicos también son altamente coloreados, por ejemplo, octocrileno y derivados de octocrileno, a saber, Polycrylene® (líquido oleoso viscoso, poliéster-8, disponible de Hallstar), Solastay™ S₁ (líquido oleoso viscoso, etilhexilmetoxicrileno, disponible de Hallstar).

10 Indicación de alergia de contacto (CA) y alergia de fotocontacto (PCA) a Octocrylene, un filtro solar orgánico UV-B ampliamente utilizado y un excelente estabilizador de Avobenzone.

Pérdida de eficacia cuando se expone a dosis de UV de > 40 julios/cm², tal como se encuentra, por ejemplo, con Corapan® TQ (dietihexil 2,6 naftalato, Symrise), Oxynex® ST (dietihexil siringlidenol malonato, EMD Chemicals).

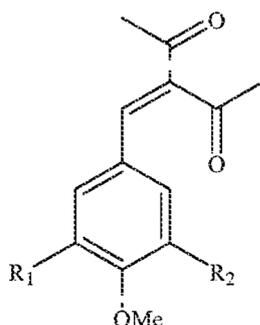
15 Inestabilidad de fotoestabilizadores que tienen funcionalidad fenólica a pH básico debido a la formación de anión fenolato.

La patente GB 949.181 describe un género de derivados de estireno para uso en la protección de sustancias sensibles a la luz; un compuesto mencionado es 4-hidroxi-3-metoxi- α , α -diacetilestireno.

Compendio de la invención y descripción adicional

20 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que ciertos derivados de compuestos de 2,4-pentanodiona sin tener hidroxilo fenólico son muy eficaces para estabilizar ingredientes fotosensibles presentes en cosméticos, productos de cuidado personal y para el hogar, lo que ofrece muchos, si no la mayoría, de los atributos utópicos deseados, o casi utópicos de composiciones de productos cosméticos, de cuidado personal y para el hogar.

Específicamente, según la presente descripción, se proporcionan bencilideno 2,4-pentanodionas según la fórmula I siguiente:

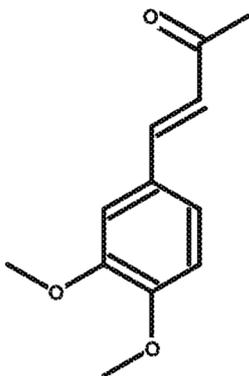


Formula I

25 en donde R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, son independientemente H, alquilo o alcoxi, preferiblemente H, alquilo o alcoxi, en donde los grupos alquilo o alcoxi son lineales o ramificados y tienen de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, lo más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono y en donde Me es más preferiblemente metilo, pero también puede ser un alquilo inferior lineal o ramificado de 2 a 8 átomos de carbono.

30 Compuestos preferidos según la fórmula 1 son aquellos en los que R₁ = H y R₂ = H o un grupo alquilo o alcoxi de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6, lo más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono o en donde R₁ = R₂. Compuestos especialmente preferidos son aquellos en los que n R₁ = R₂ = H; R₁ = H y R₂ = CH₃; R₁ = R₂ = CH₃; R₁ = OCH₃ y R₂ = H; y R₁ = R₂ = OCH₃. La presencia de los dos grupos acetilo en la posición C-3 de la función pentanodiona de los compuestos según la presente enseñanza son críticos para la estabilidad apropiada y eficaz. La presencia de un solo

35 grupo acetilo en esta posición resulta en una estabilidad deficiente, si la hubiera. Por ejemplo, dehidrozíngerona metiléter (vanillilideno acetone metil éter, fórmula II), un compuesto que se obtiene sintéticamente al reaccionar vanillin metil éter y acetona, tiene solo el grupo acetilo único en la posición C-3 y no logra estabilizar compuestos fotosensibles, como se demuestra en sección experimental siguiente.



Formula II

Según un segundo aspecto de la presente descripción, se proporcionan métodos para mejorar la estabilidad general de ingredientes fotosensibles utilizados en alimentos, cosméticos, cuidado personal y productos para el hogar, así como la estabilidad general de productos alimentarios, cosméticos, farmacéuticos/medicinales, cuidado personal, para el hogar y agrícolas en los que se incorporan tales ingredientes fotosensibles, método que comprende la adición de los compuestos según la fórmula I a los ingredientes fotosensibles o a los productos a los que se agregan dichos ingredientes fotosensibles.

Según un tercer aspecto de la presente descripción, se proporcionan aditivos fotoestabilizados para alimentos, cosméticos, cuidado personal y productos para el hogar, así como productos fotoestabilizados alimentarios, cosméticos, cuidado personal y para el hogar que comprenden dichos aditivos según la fórmula I.

La invención a la que se busca protección se refiere solo a la siguiente parte de la presente descripción:

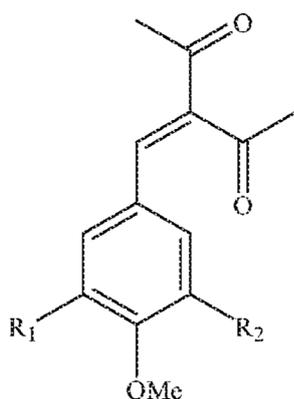
- un método para mejorar la estabilidad, mitigar la degradación o ambos de ingredientes fotosensibles o termosensibles de composiciones cosméticas, de cuidado personal y farmacéuticas/medicinales o de composiciones cosméticas, de cuidado personal y farmacéuticas/medicinales que contienen ingredientes fotosensibles o termosensibles según se define en la reivindicación 1;
- un ingrediente fotosensible o termosensible de composiciones cosméticas, de cuidado personal, farmacéuticas/medicinales en combinación con una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula I según se define en la reivindicación 12; y
- una composición cosmética, de cuidado personal o farmacéutica/medicinal que comprende un ingrediente fotosensible o termosensible y una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula I según se define en la reivindicación 14.

Descripción de la invención y descripción adicional

Dada la amplia aplicabilidad de las enseñanzas de la presente memoria, no es posible discutir todas y cada una de las aplicaciones, y ciertamente no en detalle. Más bien, la siguiente memoria, aunque menciona varias aplicaciones específicas, se centra principalmente en las composiciones y formulaciones de filtro solar; aunque, nuevamente, estas enseñanzas son aplicables a cualquier número de productos cosméticos, cuidado de la piel, salud y belleza, incluidos productos de limpieza personal como jabones, champús, geles, etc., así como alimentos, limpieza del hogar, desinfección, control de olores, etc, productos en general. Además, el solicitante a menudo indica que estos productos "pueden" incluir varios constituyentes o que los compuestos estabilizantes "se pueden" usar en ciertos sistemas. A este respecto, la palabra "puede" se emplea en diversos contextos para indicar que puede o puede ser utilizada y/o que es un uso opcional. De manera similar, el solicitante hace numerosas declaraciones sobre su "creencia" con respecto a la funcionalidad y aplicabilidad de los compuestos reivindicados y su uso. En este contexto, se debe entender que esta expresión no se debe interpretar como una incertidumbre en cuanto al alcance de la invención, sino como un reconocimiento, a la luz de su amplio alcance, de que no es factible probar todas y cada una de las posibles aplicaciones o para presentar el mismo en una especificación de patente limitada. En consecuencia, en función del trabajo realizado y de la enseñanza que se ha proporcionado, la expectativa del solicitante es que estas "creencias" no son suposiciones o teoría, sino declaraciones afirmativas de utilidad y aplicabilidad.

Según la presente descripción, se proporcionan compuestos que son adecuados como estabilizantes, especialmente fotoestabilizadores, para usar en la estabilización de diversos ingredientes utilizados en productos alimentarios,

- cosméticos, cuidado personal, farmacéuticos, farmacéuticos, de uso doméstico y agroquímicos, así como en la estabilización de los productos alimentarios, cosméticos, cuidado personal y para el hogar en los que se incorporan dichos ingredientes. Estos compuestos, que se identifican como correspondientes a la fórmula I a continuación, se pueden incorporar en los ingredientes en sí mismos para proporcionarles una estabilización mejorada antes de su incorporación en las formulaciones de su producto final, en las formulaciones del producto final en las que se incorporan dichos ingredientes, o ambos. En el último caso, se agrega al ingrediente mismo una cantidad de estabilizador eficaz de un compuesto según la presente enseñanza para proporcionar estabilización a ese ingrediente durante el almacenamiento y uso, y se agrega una cantidad adicional del mismo o un compuesto diferente según la fórmula I al producto en el que se incorpora dicho aditivo para proporcionar una mayor estabilización a los productos finales. Además del efecto estabilizador anterior, estos compuestos también proporcionan actividad quelante de metales de transición. Específicamente, estos compuestos son capaces de quelar metales de transición, tales como hierro, cobre, etc., que se sabe que afectan, si no catalizan, la generación de radicales libres y/o reacciones. Se sabe que los radicales libres tienen efectos biomoleculares adversos, especialmente en la piel. Por ejemplo, se sabe que los metales de transición influyen, si no catalizan, la reacción de Fenton que genera radicales hidroxilo altamente tóxicos que conducen al daño biomolecular. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I no solo proporcionan una mayor estabilidad y eficacia a los ingredientes y productos, incluidos los productos para el cuidado de la piel, en los que están incorporados, sino que también brindan un beneficio directo a la piel al proteger aún más la piel del daño causado por los rayos UV, que incluye la generación de radicales libres de metales de transición inducidos por la luz UV y su subsiguiente estrés oxidativo y otros efectos dañinos para la piel.
- Los compuestos estabilizantes según la presente descripción generalmente se clasifican como 2,4-pentanodionas sustituidas con bencilideno y tienen la fórmula I general siguiente:



Formula I

- donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son independientemente H, alquilo o alcoxi, preferiblemente H, alquilo o alcoxi, donde los grupos alquilo o alcoxi son lineales o ramificados y tienen de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, lo más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono y donde Me es más preferiblemente metilo, pero también puede ser un alquilo inferior lineal o ramificado de 2 a 8 átomos de carbono. Compuestos preferidos según la fórmula I son aquellos en los que $R_1 = H$ y $R_2 = H$ o un grupo alquilo o alcoxi de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6, lo más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono o donde $R_1 = R_2$. Los compuestos específicamente preferidos son aquellos en los que $R_1 = R_2 = H$; $R_1 = H$ y $R_2 = CH_3$; $R_1 = R_2 = CH_3$; $R_1 = OCH_3$ y $R_2 = H$; y $R_1 = R_2 = OCH_3$.

- Estos compuestos se pueden preparar mediante diversos métodos, pero se preparan más convenientemente haciendo reaccionar un benzaldehído con acetil acetona en presencia de un catalizador y medio de reacción adecuados, preferiblemente piperidina y ciclohexano, a temperatura de reflujo bajo eliminación continua de agua azeotrópica. El reactivo de benzaldehído será el que corresponda a la sustitución deseada del derivado de bencilideno de la pentanodona de bencilideno final. El producto crudo resultante de la reacción anterior se puede purificar luego por cristalización con metanol para producir la 2,4-pentanodiona de bencilideno deseada. Las reacciones adecuadas y condiciones de reacción se establecen en los ejemplos contenidos en la presente memoria.

- Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que los compuestos según la fórmula I anterior son eficaces como estabilizadores para el uso con una amplia variedad de compuestos, ingredientes y similares que son inestables debido a la fotoinestabilidad, la inestabilidad térmica y similares. En particular, los compuestos de la presente descripción se ha encontrado que proporcionan protección de fotoestabilidad a una amplia variedad de componentes inestables,

especialmente fotoinestables, utilizados como ingredientes en productos alimentarios, cosméticos, cuidado personal, medicamentos/farmacéuticos, para el hogar y agroquímicos, así como para productos alimentarios, cosméticos, cuidado personal, medicamentos/farmacéuticos, para el hogar y agroquímicos en general, particularmente aquellos en los que se incorporan dichos ingredientes fotoinestables. Por razones de conveniencia, y porque la acción primaria de los compuestos de la presente descripción es la fotoestabilización, toda referencia a la inestabilidad se discutirá a partir de ahora en términos de fotoinestabilidad y fotoestabilidad; aunque se debe apreciar que se contemplan y pretenden todas las formas de estabilización, ya sean calor, aire, luz, etc., manifestadas por los compuestos de la presente descripción. Además, se debe apreciar que se puede usar un solo compuesto o se puede usar una combinación de dos o más compuestos según la fórmula I. Además, se debe apreciar que los compuestos de fórmula I también se pueden usar en combinación con uno o más antioxidantes y estabilizadores convencionales, y que tales combinaciones a menudo dan como resultado una sinergia entre el antioxidante y/o el estabilizador convencionales.

Si bien se cree que todos los compuestos según la fórmula I anterior son adecuados y eficaces, se debe entender que la presente descripción está especialmente dirigida hacia aquellos compuestos según la fórmula I anterior que son capaces de reducir la degradación de los compuestos fotosensibles que absorben luz visible o rayos UV para formar cromóforos de alta energía, especialmente aquellos que forman cromóforos inestables una vez expuestos a luz visible y/o radiación UV. En consecuencia, los compuestos o composiciones fotosensibles que solo están expuestos a luz visible, o significativamente o predominante solo a luz visible, por ejemplo, durante almacenamiento en un almacén, en un estante en una tienda o en una casa, están protegidos por la incorporación en los mismos de los compuestos según la fórmula I anterior. Además, la protección continúa incluso cuando los compuestos protegidos por los métodos de la presente descripción están expuestos a luz solar natural que contiene tanto UV como luz visible.

La cantidad en la cual los compuestos según la presente descripción se incorporan a los ingredientes y/o los productos finales variará dependiendo de la inestabilidad de los compuestos de ingredientes y/o los productos en sí mismos; pero en cualquier caso, la cantidad será una cantidad con efecto fotoestabilizador, es decir, una cantidad que mejora la estabilidad de los ingredientes y/o composiciones finales como en comparación con aquellos sin los compuestos según la presente descripción. En términos generales, la cantidad será de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 15, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5, con un porcentaje de peso basado en el peso del ingrediente(s) fotoinestable donde el aditivo según la presente descripción se agrega al propio ingrediente para la estabilidad del mismo, especialmente para la estabilidad antes de su incorporación en un producto final o intermedio. En el caso de productos intermedios y/o finales que incorporan dichos ingredientes fotosensibles, la cantidad en que se incorporan los compuestos según la fórmula I anterior será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 por ciento en peso basado en el peso de la composición total, ya sea una composición intermedia o un producto final. Cuando se usan combinaciones de dos o más compuestos según la fórmula I anterior, las cantidades combinadas de su uso generalmente estarán dentro de los intervalos definidos anteriormente, aunque es posible que se usen niveles más altos dependiendo del rendimiento final deseado.

Si bien se cree que los compuestos según la presente descripción proporcionarán estabilidad, especialmente protección de fotoestabilidad para compuestos y composiciones fotosensibles en general, los compuestos de la presente descripción son especialmente adecuados para su uso con aquellos compuestos fotosensibles (ingredientes) utilizados en productos alimentarios, cosméticos, cuidado personal, medicamentos farmacéuticos, para el hogar y agrícolas, así como productos que incorporan compuestos/ingredientes fotosensibles y/o propensos a la oxidación. Por supuesto, estas categorías se superponen hasta cierto punto, ya que la industria no tiene definidas definiciones de mercado cruzado; sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente la amplia aplicabilidad y el alcance previsto de las enseñanzas en la presente memoria y de las reivindicaciones adjuntas a la misma. A continuación, los siguientes párrafos describen muchos de los ingredientes y composiciones que se benefician de la incorporación de los compuestos según la fórmula I anterior, pero que no pretenden ser exclusivos o limitativos. En aras de la simplicidad y dado el amplio alcance de la aplicabilidad prevista y esperada de la presente enseñanza, lo que sigue se presenta como un ejemplo de las aplicaciones en las que se pueden usar estos compuestos y no de forma permanente.

Es bien sabido que una amplia gama de compuestos aromáticos cuando se exponen a luz UV o visible generan estados excitados que pueden experimentar una transferencia de energía rápida y eficiente en oxígeno para dar oxígeno singlete. La transferencia de energía para producir oxígeno singlete por lo general compite con la transferencia de electrones, por lo tanto, muchos fotosensibilizadores proporcionan tanto oxígeno singlete como anión superóxido. El rendimiento del oxígeno singlete frente al anión superóxido depende, por lo tanto, del sensibilizador, la longitud de onda de excitación y las condiciones de reacción. Se ha encontrado ahora que los compuestos según la fórmula I anterior también son buenos extintores del oxígeno singlete, proporcionando así una estabilización mejorada de los

ingredientes de la formulación, particularmente aquellos que son fotosensibles. Los datos de la serie muestran que el oxígeno singlete también es responsable de la degradación de la avobenzona (RK Chaudhuri, et al., Design of a photostabilizer having built-in antioxidant functionality and its utility in obtaining broad-spectrum sunscreen formulations, Photochemistry and Photobiology, 82:823-828, 2006). Se puede obtener un aumento adicional en la estabilización combinando los presentes compuestos con antioxidantes que tienen fuerte capacidad de extinción de oxígeno singlete y/o superóxido. A este respecto, muchos aditivos de filtro solar tradicionales se pueden combinar con compuestos según la presente descripción para estabilizar composiciones que no sean de filtro solar tales como polímeros, colores/colorantes, fragancias e ingredientes aromatizantes. Esto es particularmente cierto cuando las propiedades de absorción, es decir, longitud de onda de absorción, del aditivo de filtro solar tradicional coinciden o se superponen con las propiedades de absorción del compuesto según la fórmula I.

También son posibles otras combinaciones. Por ejemplo, el ácido transurocánico es un importante cromóforo del oxígeno singlete (KM Hanson, JO Simon, "Epidermal trans-Urocanic acid and the UV-A-induced photoaging of the skin", Proc Natl Acad Sci USA, 95: 10576- 10578, 1998; JO Simon, "Spectroscopic and dynamic studies of the epidermal chromophores trans-urocanic acid and eumelanin", Acc Chern Res, 33: 307-313, 2000). También está presente en altas concentraciones en la epidermis superior y estrato córneo. El ácido transurocánico (ácido 3-(1H-imidazol-4(5H)-il)-2-propenoico) es un metabolito de histidina y un componente sustancial del estrato córneo, que constituye el 0,7% del peso seco de la epidermis (T Mohammad, H. Morrison y H. HogenEsch, "Urocanic acid photochemistry and photobiology", Photochem Photobiol, 69: 115-135, 1999).

Por lo tanto, se cree que el compuesto según la fórmula I anterior en donde $R_1 = OCH_3$ y $R_2 = H$ es un buen fotoestabilizador/estabilizador que absorbe luz para el cuidado de la piel, especialmente filtros solares, que actúan contra el oxígeno singlete fotoinducido de la vía del ácido transurocánico.

Este "efecto de refuerzo" observado con combinaciones de extintor de oxígeno singlete y los compuestos de la fórmula I no solo proporciona efectos de estabilización del producto más allá de lo que era posible anteriormente, sino que también ofrece soluciones sinérgicas y rentables de estabilización del producto y protección de la piel como una ventaja adicional. Además, debe apreciarse que esta sinergia no se limita a combinaciones con antioxidantes sino que es aplicable a combinaciones con estabilizantes en general. De hecho, los compuestos de fórmula I se pueden usar de manera beneficiosa en combinación con antioxidantes y estabilizantes convencionales empleados en productos alimentarios, cosméticos, de cuidado personal, medicamentos/farmacéuticos, de uso doméstico y agroquímicos, así como en la estabilización de aditivos y activos, por lo tanto, antes de su uso en la fabricación de tales productos.

Es bien sabido que muchos de los ingredientes utilizados en productos alimentarios, cosméticos, cuidado personal y del hogar no siempre son fotoquímicamente estables. Esta inestabilidad limita su utilidad, tanto en términos de los productos en los que están incorporados como de la variedad y el alcance de los productos en los que podrían incorporarse si no fuera por su inestabilidad. De manera similar, muchos otros compuestos y composiciones que se podrían usar como ingredientes en tales productos no se usan debido a su inestabilidad. Esto es especialmente cierto para, aunque no se limita a ellos, compuestos poliinsaturados y aromáticos. Ejemplos de dichos ingredientes incluyen activos de filtro solar, colorantes, tintes, antioxidantes, sabores, fragancias, vitaminas, activos farmacológicos y similares. Ejemplos más específicos, como se explicará con más detalle a continuación, incluyen avobenzona, carotenoides, tocoferoles, retinol, ácido retinoico, retinaldehído, guaiazuleno, vainillina y mentilanolilato. Además, muchos polímeros que no tienen insaturación, especialmente los utilizados como agentes espesantes en cosméticos o productos personales o domésticos, también son susceptibles de degradación bajo calor, luz solar o almacenamiento prolongado a temperatura ambiente debido a la formación de radicales libres en estas condiciones, lo que da como resultado caída en la viscosidad. En este sentido, debe apreciarse que el efecto de estabilización de los compuestos de fórmula I no se limita a la fotoestabilización. De hecho estos compuestos pueden y proporcionan una estabilización mejorada al calor, oxidación y otras formas de inestabilidad y/o degradación resultantes de factores ambientales, así como el envejecimiento general de los propios ingredientes, por ejemplo, la generación inherente de radicales libres.

Una clase de ingredientes fotosensibles que se pueden beneficiar del uso de los compuestos estabilizadores según la fórmula I anterior son aquellos compuestos/composiciones a las que normalmente se hace referencia como vitaminas y sus derivados: todos los cuales generalmente se consideran sujetos a fotodegradación. Las vitaminas y derivados de vitaminas incluyen, por ejemplo, vitamina A, propionato de vitamina A, palmitato de vitamina A, acetato de vitamina A, retinol, vitamina B, clorhidrato de cloruro de tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), nicotinamida, vitamina C y derivados (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo de magnesio, acetato de ascorbilo), vitamina D, ergocalciferol (vitamina D₂), vitamina E, DL α -tocoferol, acetato de tocoferol E, hidrogenosuccinato de tocoferol, vitamina K₁, escuilín (vitamina P ingrediente activo), tiamina (vitamina B₁), ácido nicotínico (niacina), piridoxina, piridoxal, piridoxamina (vitamina B₆), ácido pantoténico, biotina, ácido fólico y cobalamina (vitamina B₁₂). Las vitaminas

preferidas son, por ejemplo, palmitato de vitamina A, vitamina C y sus derivados, DL α -tocoferol, acetato de tocoferol E, ácido nicotínico, ácido pantoténico y biotina. La vitamina E, que a menudo se agrega a los productos cosméticos y productos de cuidado personal, también se estabiliza preferiblemente por los compuestos según la fórmula I. Estos compuestos también están especialmente diseñados para su uso en la estabilización de vitaminas C y K y sus derivados.

Otros ingredientes comunes para productos alimentarios, cosméticos, cuidado personal y para el hogar que están sujetos a fotoinestabilidad y que se beneficiarán de la presente invención son los aceites y ceras, que incluyen aceites y ceras naturales y sintéticas. Las ceras naturales incluyen, por ejemplo, cera de carnauba, cera de candelilla, cera de salvado de arroz, cera de abeja, lanolina, cera de motan y cera de ceresina. Las ceras sintéticas, típicamente derivadas de hidratos de carbono, incluyen, por ejemplo, cera parafínica, ceras microcristalinas, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido graso de sorbitano y los derivados éster y amida de los mismos. También se pueden estabilizar mezclas de ceras. Los aceites naturales incluyen, por ejemplo, aceite de coco, aceite de canola, aceite de soja, aceite de colza, aceite de semilla de palma, sebo de murumuru, y aceite de Tucumán. En términos generales, ceras y aceites naturales significan cualquier cera o aceite derivado de material vegetal o animal, que incluye, entre otras, ceras y aceites que derivan de plantas que hayan sido modificadas genéticamente ya sea a través de la reproducción tradicional o mediante técnicas de ingeniería genética.

Compuestos de color poliinsaturados que no son fotoquímicamente estables y que se benefician del efecto estabilizador de los compuestos de fórmula 1 incluyen, por ejemplo, carotenoides, ubiquinonas y azulenos, tales como guayazuleno. El guayazuleno tiene una fotoestabilidad muy limitada, ya que casi el 90% del guayazuleno se pierde debido a la degradación cuando se expone a un simulador solar a una energía total de 100 mJ/cm². De manera similar, β -caroteno es aún más inestable ya que se degrada cuando se almacena a temperatura ambiente en luz ambiente. Otros carotenoides fotosensibles incluyen licopeno, zeaxantina, cantaxantina, α , β , γ , δ -carotenos, astacina, astaxantina, crisantemaxantina, torularhodina, violaxantina, capsantina y capsorrubina, entre otros. Azulenos fotosensibles incluyen azuleno, guayazuleno y guayol, entre otros. Ubiquinonas fotosensibles (coenzima Q) incluyen varios compuestos cuyas estructuras se basan o derivan de núcleos de 2,3-dimetoxi-5-metil-benzoquinona con una cadena terpenoide variable que contiene de una a doce unidades transisoprenoideas monoinsaturadas. Tales compuestos con diez unidades están en la mayor parte de los animales. Estas ubiquinonas se caracterizan generalmente como coenzima Q_n en la que n es 1 a 12: los miembros más naturales son las coenzimas Q₆ a Q₁₀.

Otra clase de compuestos que se benefician del uso de los compuestos según la fórmula 1 anterior son los tocoferoles, especialmente los tocoferoles naturales. Los tocoferoles son una mezcla de cuatro tocoferoles solubles en lípidos (α , β , γ , δ) y cuatro tocotrienoles solubles en lípidos (α , β , γ , δ). Los tocoferoles y tocotrienoles se diferencian solo en su cadena lateral de fenilo. La cabeza cromanol de cada uno es idéntica con los isómeros α , β , γ , δ , cada uno contiene un grupo hidroxilo esencial necesario para actividad antioxidante. También se incluyen DL-tocoferoles sintéticos o sus derivados, como acetato, succinato, etc. Fotoquímicamente, los tocoferoles (sintéticos o naturales) no son muy estables (RK Chaudhuri, Phyllanthus taninos, en P Elsner y H I Maibach, eds. Cosmeceuticals: Drugs vs Cosmetics, Volume 27, New York, Taylor y Francis, p. 465, 2005).

La fotoinestabilidad de peróxidos orgánicos es bien conocida: de hecho, es esta inestabilidad con la que se cuenta para ciertas aplicaciones como la iniciación y/o activación de, por ejemplo, polimerización por radicales libres. Sin embargo, los peróxidos orgánicos también sirven como ingredientes útiles en diversos productos alimentarios, cosméticos, cuidado personal y/o domésticos, y usos donde dicha fotoinestabilidad es menos deseable, si no indeseable. Por ejemplo, se usa peróxido de benzoilo en productos farmacéuticos y de consumo como un ingrediente activo para tratamientos terapéuticos. Por lo tanto, cuando se utilizan peróxidos orgánicos para fines distintos de iniciación de radicales libres, es deseable que el peróxido orgánico, y la composición en la que está presente, sean lo más estables posible ya que la inestabilidad es problemática, lo que lleva a una eficacia reducida de las propiedades para que se emplea, si no pérdida del activo en sí, así como la vida útil más corta, fecha de vencimiento requerida, mayores costos del producto, consideraciones especiales de almacenamiento y/o devoluciones de productos.

Otra clase más de compuestos y composiciones de ingredientes que son fotosensibles y que se benefician del efecto estabilizador de los compuestos de fórmula I incluyen colorantes, tintes y/o pigmentos orgánicos. Estos ingredientes pueden ser de origen natural o sintético e incluyen, por ejemplo, annato (bixina), antocianina, beta-caroteno, betanina, capsantina/capsorrubina, clorofila, crocetina, cúrcuma, and luteolina. Los colores naturales se extraen típicamente de las plantas y son responsables de la coloración de tales plantas. Un grupo de colores naturales son los curcuminoides. Curcuminoides son pigmentos polifenólicos que se encuentran en la especia cúrcuma. Los curcuminoides son responsables del color amarillo de la cúrcuma, así como el color amarillo de curry. Los curcuminoides principales son curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina. Estas sustancias se extraen con mayor frecuencia de

Curcuma longa: una planta tropical nativa del sur y sureste de Asia tropical y un miembro de la familia del jengibre o Zingiberaceae. Por lo general, representan de 3 a 6% de la planta de Curcuma longa, de las cuales 70 a 75% es curcumina, 15 a 20% de demetoxicurcumina y aproximadamente 3% de bisdemetoxicurcumina. Otros curcuminoides incluyen cassurnunin A y cassumunin B aislado de jengibre tropical, Zingiber cassumunar. Aún otro grupo de ingredientes naturales son las aril cetonas que son fotosensibles, especialmente dehidrozingerona, obtenida de jengibre. El rizoma de Zingiber officinalis, una de las especies más ampliamente utilizadas de la familia del jengibre, es un condimento común para varios alimentos y bebidas.

Otros agentes colorantes orgánicos que se pueden fotoestabilizar con el uso de los compuestos de fórmula 1 incluyen, por ejemplo, los rojos (D&C rojo nº6 laca de bario, D&C rojo nº6, D&C rojo nº7, D&C rojo nº21, D&C rojo nº22, D&C rojo nº27, D&C rojo nº28, D&C rojo nº30, D&C rojo nº33 laca de aluminio, D&C rojo nº34 laca de calcio, D&C rojo nº36, y FD&C rojo nº40 laca de aluminio), naranja (D&C naranja nº5), amarillos (FD&C amarillo nº5 laca de aluminio, FD&C amarillo nº6 laca de aluminio, FD&C amarillo nº10 laca de aluminio), y azul (FD&C azul nº1 laca de aluminio). Varios colorantes inorgánicos o compuestos inductores de color también están sujetos a fotodegradación y se pueden estabilizar contra esta degradación por los compuestos de fórmula I. Colorantes inorgánicos de ejemplo y compuestos inductores de color incluyen óxidos de hierro, incluido el óxido amarillo ($\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); óxido rojo, la forma anhídrica del óxido amarillo (Fe_2O_3) y óxido negro (FeOFe_2O_3). Otros compuestos inorgánicos incluyen ferrocianuro de amonio férrico ($\text{Fe}(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot n\text{H}_2\text{O}$); violeta de manganeso, un complejo de manganeso pirofosfato de amonio, ($\text{Mn}(\text{NH}_4)\text{P}_2\text{O}_7$); azul ultramarino, un complejo de sulfosilicato de aluminio y sodio cuyo color intenso es el resultado de los enlaces de sulfuro que están presentes en un estado altamente resonante ($\text{Na}_7\text{Al}_6\text{O}_{24}\text{S}_3$); y los verdes de óxido de cromo, sesquióxido de cromo (Cr_2O_3) y el sesquióxido de cromo hidratado ($\text{Cr}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$).

Una lista de colorantes aprobados (excepto los tintes para el cabello) que pueden ser estabilizados por los compuestos de fórmula 1 se encuentra en las reglamentaciones de aditivos de color de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (US Food and Drug Administration), 21 CFR 73 y 74 y en el anexo IV de la Directiva de Cosméticos del Consejo Europeo 76/768/EEC. Los colorantes ejemplares encontrados en estas fuentes incluyen, por ejemplo, negro ácido 1, negro ácido 52, azul ácido 3, azul ácido 9, azul ácido 9 laca de aluminio, Aka223, verdes de óxido de cromo, azul ácido 9 sal de amonio, azul ácido 62, azul ácido74, azul ácido 74 laca de aluminio, verde ácido 1, verde ácido 25, verde ácido 50, naranja ácido 6, naranja ácido 7, rojo ácido 14 laca de aluminio, rojo ácido 18, rojo ácido 18 laca de aluminio, rojo ácido 27, rojo ácido 27 laca de aluminio, rojo ácido 33, rojo ácido 51, rojo ácido 73, rojo ácido 87, rojo ácido 92, rojo ácido 95, rojo ácido 184, rojo ácido 195, violeta ácido 9, violeta ácido 43, amarillo ácido 3, amarillo ácido 3 laca de aluminio, amarillo ácido 23, amarillo ácido 23 laca de aluminio, amarillo ácido 73, azul básico 6, amarillo ácido 73 sal de sodio, polvo de aluminio recubierto de resina acrílica, Aka 2, Aka 3, Aka 102, Aka 104 (1), Aka 105 (1), Aka 106, Aka 201, Aka 202, Aka 203, Aka 204, Aka 205, Aka 206, Aka 207, Aka 208, Aka 213, Aka 214, Aka 215, Aka 218, Aka 219, Aka 220, Aka 221, Aka 222, Aka 225, Aka 226, Aka 227, Aka 228, Aka 230 (1), Aka 230 (2), Aka 231, Aka 232, Aka 401, Aka 404, Aka 405, Aka 501, Aka 502, Aka 503, Aka 504, Aka 505, lacato de aluminio, polvo de aluminio, estearato de aluminio, annato, antocianinas, Ao 1, Ao 2, Ao 201, Ao 202, Ao 203, Ao 204, Ao 205, Ao 403, Ao 404, astaxantina, azul básico 6, azul básico 41, amarillo básico 11, remolacha, oxicluro de bismuto, azul 1, laca azul 1, azul 4, negro brillante 1, bromocresol verde, bromotimol azul, polvo de bronce, marrón 1, ferrita de calcio, estearato de calcio, capsantina/capsorrubina, caramelo, negro de humo, carmina, beta-caroteno, carotenoides, complejo clorofilina-cobre, cromo, hidróxido de cromo verde, óxido de cobalto aluminio, cochinilla, polvo de cobre, extracto de flor de azafrán satinado, rojo curry, daidai 201, daidai 203, daidai 204, daidai 205, daidai 206, daidai 207, daidai 401, daidai 402, daidai 403, dihidroxi acetona, azul directo 86, EDTA cobre disódico, polvo de Dunaliella bardawil, resina epoxi recubierta con polvo de aluminio, eritrolosa, ext. violeta 2, ext. amarillo 7, laca ext. amarillo 7, verde rápido FCF, amonio de citrato férrico, ferrocianuro de amonio férrico, ferrocianuro férrico, abrillantador fluorescente 230, abrillantador fluorescente 236, extracto de Gardenia florida, oro, verde 3, laca verde 3, verde 5, verde 6, verde 8, guanina, polvo de Haematococcus pluvialis, extracto de madera de Haematoxylon campechianum, henna, óxidos de hierro, katsu 201, Ki 4, Ki 5, Ki 201, Ki 202 (1), Ki 202 (2), Ki 203, Ki 204, Ki 205, Ki 401, Ki 402, Ki 403 (1), Ki 404, Ki 405, Ki 406, Ki 407, kuro 401, lactoflavina, lawsona, estearato de magnesio, manganesa violeta, mica, midori 3, midori 201, midori 202, midori 204, midori 205, midori 401, midori 402, murasaki 201, murasaki 401, rojo natural 26, ninhidrina, naranja 4, laca naranja 4, naranja 5, laca naranja 5, naranja 10, laca naranja 10, naranja 11, oxobenzoxazinil naftaleno sulfoanilida, pigmento azul 15:2, pigmento verde 7, pigmento naranja 5, pigmento rojo 4, pigmento rojo 5, pigmento rojo 48, pigmento rojo 53, pigmento rojo 53:1, pigmento rojo 57, pigmento rojo 57:1, pigmento rojo 63:1, pigmento rojo 64:1, pigmento rojo 68, pigmento rojo 83, pigmento rojo 88, pigmento rojo 90:1, laca de aluminio pigmento rojo 112, laca de aluminio pigmento rojo 172, laca de aluminio pigmento rojo 173, pigmento rojo 190, pigmento violeta 19, pigmento amarillo 1, pigmento amarillo 3, pigmento amarillo 12, pigmento amarillo 73, Ponceau SX, pirofilita, rojo 4, laca rojo 4, rojo 6, laca rojo 6, rojo 7, laca rojo 7, rojo 17, rojo 21, laca rojo 21, rojo 22, laca rojo 22, rojo 27, laca rojo 27, rojo 28, laca rojo 28, rojo 30, laca rojo 30, rojo 31, laca rojo 31, rojo 33, laca rojo 33, rojo 34,

laca rojo 34, rojo 36, laca rojo 36, rojo 40, laca rojo 40, plata, sodio 5-nitroguayacolato, sodio zinc cetil fosfato, disolvente verde 3, disolvente verde 7, disolvente naranja 1, disolvente rojo 1, disolvente rojo 3, disolvente rojo 23, disolvente rojo 24, disolvente rojo 43, disolvente rojo 48, disolvente rojo 49:1, disolvente rojo 72, disolvente rojo 73, disolvente violeta 13, disolvente amarillo 18, disolvente amarillo 29, disolvente amarillo 33, disolvente amarillo 44, amarillo atardecer, laca de aluminio amarillo atardecer, dióxido de titanio, oxinitruro de titanio, dióxido de titanio/titanio, ultramarinos, umber, vat rojo 1, violeta 2, amarillo 5, laca amarillo 5, amarillo 6, laca amarillo 6, amarillo 7, laca amarillo 7, amarillo 8, laca amarillo 10, laca amarillo 10, amarillo 11, ocre amarillo, óxido de zinc, estearato de zinc.

Los ingredientes de fragancia son otra clase de compuestos que son propensos a degradación e inestabilidad y que se benefician del efecto estabilizador de los compuestos de fórmula I. Tales compuestos e ingredientes incluyen, por ejemplo: Abbarome® 011, acalea, alil amil glicolato, alfa-terpineol, alfa pineno, ambrettolida, amil cinamo aldehído, amil fenil acetato, amil salicilato, andrane, anetol 21/22, anetol USP, afermato, apo patchone, Bacdanol®, bencil n-butirato, bencil propionato, bencil salicilato, bergamal, beta naftil isobutil éter, núcleo de beta pineno, bicliclonalactona, Bornafix™, cantoxal, Cashmeran®, cedrafix, Cedramber®, cedrenil acetato chino, celestolido, cinnamalva, Cis-3-hexenil salicilato, citral dimetil acetal, Citralva®, citronalva, citronelol 700 98TA, citronelol 750, citronelol 950, núcleo de citronelol, citronelil acetato, citronelil acetato A, citronelil acetato puro, citronelil formiato, clarycet, clonal, coniferan, ciclabute, Cyclacet™, Cyclaprop™, ciclemona A, ciclogalbaniff, ciclohexil etil acetato, ciclohexil etil alcohol, damascol 4, decil metil éter, delta damascona, dihidro ciclacet, dihidro floralato, dihidro floralol, dihidro mircenil acetate, dihidro terpineol, dihidro terpinin acetato, dihidro terpinin acetato DSA, dimetil bencil carbinol, dimetil bencil carbinil acetato, dimetil bencil carbinil butirato, dimetil ciclormol, dimetil octanol-PQ, etil carbinil acetato, dimircetol, diola, dipenteno 5100, Dulcinyl® recristalizado, etil 3 fenil glicidato, etil orto metoxi benzoato, fleuramona, fleuranyl, floralato, floralol, floralozona, fraistona, fructona, Galaxolide® 50 BB, Galaxolide® 50 DEP, Galaxolide® 50 DPG, Galaxolide® 50 IPM, núcleo de galbanum, gelsona, geraldehído, geraniol 5020, geraniol 7030, geraniol 980, Núcleo de geraniol, acetato de geranilo, acetato de geranilo extra, acetato de geranilo puro, grisalva, acetato de guayilo, Helional®, herbac, hexadecanolida, hexalón, acetato de hexilo, hexil cinámico aldehído, hexil salicilato, cuerpo de jacinto, cuerpo de jacinto n°3, hidroxilol, hipo-lem, indolaroma, Indolene 50, intreleven aldehído, intreleven aldehído especial, ionona 100%, alfa ionona, alfa beta ionona, regular beta ionona, iso amil butirato, iso bornil propionato, iso butil quilolina, Iso E Super®, isamil salicilato, isobutil fenil acetato, isociclemona E, isociclocitral, isociclogeraniol, isoproxeno, jasmal, jasmelia, jessema™, kharismal, Koavone®, Kohinool®, lavonax, lemsyn, liffaroma, Lindenol®, limoleno, Lyrall®, lirame, lirame super, marítima, melafleur, metil antralinato, metil cedril cetona china, alfa aldehído metil cinámico, núcleo de gamma metil ionona, gamma metil ionona puro, cetona metil lavanda, muguesia, muguet aldehído 50, muguet aldehído 50 BB, mirac aldehído, mircenol super, mircenil acetato, neoproxen, nerol 800, nerol 850, nerol 900, neril acetato, ocimeno, ocimenil acetato, octacetal, éter de flor de naranja, orivona, orrinniff 25% IPM, oxaspirano, ozoflor, Pamplefleur®, peomosa, phenafior, Phenoxanol™, fenoxietil isobutirato, fenoxietil propionato, fenil etil acetato, fenil etil alcohol, fenil etil benzoato, fenil etil formiato, fenil etil isobutirato, fenil etil fenil acetato, fenil etil salicilato, piconia, preciclemona B, prenil acetato, proflora, pseudo linalil acetato, cuerpo de reseda, rosalva, rosamusk, roseato, rosemarel, salicinalva, sanjinol, santaliff, spirodecano, Straberiff®, stiralil propionato, sivertal, terpineol 900, terpineol extra, terpinoleno 20, terpinoleno 90, terpinoleno 90 PQ, terpinil acetato (CST), terpinil acetato (GUM), tetrahidro geraniol, tetrahidro muguol, núcleo de tetrahidro muguol, tetramerano, tobacarol, Trimofix® O, Triplal™, Triplal™ Extra, Unipine 60®, Unipine 759, Unipine 80®, Unipine 85®, Unipine 90®, Unipine NCL®, Unipine S-70®, Unitene D®, Unitene LP®, Unitene WST®, vandor B, vanoris, verdol, Verdo™, Verdox™ HC, verdural B extra, verdural extra, Vemol®, Vertenex®, Vertenex® HC, núcleo de Vertofix®, vigoflor y violiff. De estos, los ingredientes de fragancia más comúnmente utilizados son, por ejemplo, muguet aldehído 50, mirac aldehído, fenil etil formiato, preciclemona B, sivertal, Strawberiff® y Triplal™.

Los ingredientes de sabor susceptibles de degradación e inestabilidad que se benefician del efecto estabilizador de los compuestos de fórmula 1 incluyen una gran cantidad de compuestos y composiciones sintéticas y naturales, e incluyen especialmente los aceites esenciales. El diccionario INCI incluye más de 100 aceites esenciales, solo algunos de los cuales se mencionan aquí por motivos de simplicidad, entre los que se incluyen albahaca, bergamota, pimienta negra, madera de cedro, manzanilla, canela, salvia, clavo, coriandro, ciprés, eucalipto, hinojo, geraneo, jengibre, pomelo, jazmín, enebro, lavanda, limón, hierba de limonada, melaleuca o árbol de té, mirra, olibanum, pachulí, piperment, rosa, romero, palisandro, salvia, madera de sándalo y tomillo. Ejemplos de otros ingredientes de sabor incluyen 4,5-dimetil-2-etil-3-tiazolina, 6-metilcumarina, alil caproato, anetol USP, aceite de asafétida inglés destilado SAS, pimienta negra, aceite de pimienta negra, aceite de pimienta negra inglés destilado SAS, fracciones de buchu sulfurado, ácido butírico, aceite de cardamomo inglés destilado SAS, aceite de cassia, aceite de cassia redestilado, aceite de corteza de canela, aceite de hoja de canela limpio, aceite de yema de clavo inglés destilado SAS, aceite de hoja de clavo limpio, aceite de hoja de clavo redestilado, Cocal™, cacao destilado (nat.), esencia de cacao negro, esencia de cacao blanco, extracto de cacao nat., base de potenciador de café, potenciador de café W/S, extracto de

café, extracto de café tostado italiano M3881 nat., extracto de café Nce liim nat., extracto de café Nce lv nat., aceite de cilantro, cicloditalfarol-705, delta decalactona, butirato de dimetilbencilcarbinilo, sulfato de dimetilo, ditiona 865, butirato de etil-2-metilo, butirato de etil-3-hidroxi, butirato de etil, butirato de etilo, etil iso valerato, oxanoato de etilo 369, aceite de eucalipto 80%, farneseno 1% PG/ETOH, furfurrol 302, gamma decalactona, gamma-hexalactona, gamma-octalactona, gamma dodecalactona, aceite de jengibre chino, aceite de jengibre nigeriano inglés destilado SAS, llave de pomelo sabor parrilla O/S, sabor parrilla W/D, heptan-2-ona (Nat.), hexeno-3-ona-4, hexil acetato, homo ciclocitral, beta, miel destilada nat., beta ionona, iso amil iso valerato, iso butil caproato, iso fragarona-030, iso fragarona, 1% ETOHTM, isobutil furil propionato, ácido isovalérico, aceite de baya de enebro inglés destilado SAS, mezcla de cetonas, KumaroneTM, aceite de limón sin terpenos SAS, llave de limón sin terpenos, aceite de lima sin terpenos, linalol 75/80% ex naranja (nat.), acetato de linalilo (nat.), mangona 5% ETOHTM, metional, ácido metil butírico (2), metil cetonas (nat.), metil oxiciclosulfido 719, extracto de setas, sabor natural (99% vanillina), destilado de manteca de cacao nat., destilado de cacahuete nat., nonan-2-ona (nat.), aceite de nuez moscada, octanal 35% (nat.), octen-4-ona-2, aceite de olibanum inglés destilado SAS, aceite de naranja 15 veces decolorado M3706, aceite de naranja 950 (10 veces), aceite de naranja sin terpenos 2501, oxaromato-884, oxiciclotiona-030, ParadiffTM 0,01% ETOHGR, ParadiffTM 0,01% aceite de pomelo, llave de sabor a melocotón, aceite de menta redestilado Yakima, fracciones de aceite de pepperminta espec., fenil etil 2-metil butirato, fenil etil acetato, fenil etil alcohol, fenil etil iso valerato, fenil oxaromato-681, aceite de bayas d eguindilla inglés destilado SAS, aceite de hoja de guindilla, aceite de hoja de guindilla limpio, compuesto de piña 15% ETOHGR, compuesto de piña 15% PG, químico de palomitas, ácido propiónico, llave de sabor a frambuesa, robustone 1,0% ETOHTM, RobustoneTM, aceite de Schinus molle, sclareolide, sésamo destilado nat, sinensals (nat.) , aceite de menta verde sin terpenos, destilado de iniciación 15 veces W/S, Strawberiff, base de fresa, llave de sabor a fresa, ácido succínico, sulfurome-015, modificador de dulzor, tetrahidro Terrazine-014TM, tionol-935, tionol-966, trans-2-hexenal, trimenal acetato 399 1% ETOHTM, base de llave de fruta tropical, undecan-2-ona (nat.), varamol-106 10% de ETOH, vararnol-106 10% NEBM5 , y varamol-106 10% PG.

Los ingredientes de sabor natural, especialmente los aceites esenciales, que se benefician del efecto estabilizador de los compuestos de fórmula 1, se obtienen mediante métodos bien conocidos y practicados. Por ejemplo, pueden derivarse de materiales de plantas por compresión o extracción con disolvente. En un proceso alternativo, las partes odoríferas de la planta se vaporizan y el aceite se recoge por separación del destilado condensado. El destilado de agua sobrante contiene componentes vegetales y algunos aceites volátiles. Este material normalmente se comercializa como agua. Las representaciones florales típicas son agua floral de flor de rosa de col (*Rosa centifolia*), agua floral de matricaria, y agua de hoja de menta. Un destilado similar se obtiene de *Hamamelis virginiana*, pero se comercializa principalmente como una disolución hidroalcohólica.

Anteriormente se había mencionado la planta *Curcuma longa* y su uso como fuente de varios pigmentos de aceite de curcumina. Estas plantas también sirven como fuente de ingredientes de sabor como la cúrcuma, la especia derivada de los rizomas de la planta. La cúrcuma se consume ampliamente en los países de origen para una variedad de usos, incluido el uso como una especia dietética, como pigmento dietético y como medicina popular de la India para el tratamiento de diversas enfermedades.

Otro grupo de ingredientes de sabor que se benefician del efecto estabilizador de los compuestos de fórmula 1 son los bioflavonoides y flavonoides. Estos compuestos pertenecen a una gran serie de compuestos fenólicos derivados de plantas. Además de sus habilidades de sabor, algunos de estos compuestos están profundamente coloreados y se pueden usar por sus atributos de tinte y también para impartir color. Compuestos que pertenecen a este grupo de compuestos son, por ejemplo, alizarina, purpurina, amaranto, anatto, antocianidinas, apigenina, azuleno, betalainas y betaninas, fitolaccanina, (azul) gardenia, caramelo, carotenos, licopeno, cantaxatina, capsantina/capsorrubina, xantofila, cartamina, clorofila, crocina y corcetina curcumina, desmetoxicurcumina, índigo, juglona, lawsona, luteolina, ficocianobilina, pratol, santalina, shikonina, y alcannina.

Los compuestos estabilizadores de fórmula 1 son especialmente aplicables y beneficiosos con respecto a los activos de filtro solar y las composiciones que contienen filtro solar. Los activos de filtro solar son ingredientes que absorben o bloquean físicamente la radiación UV, especialmente la radiación UV-B, incluidos, por ejemplo, los bloqueadores solares UV-B y / o UV-A UV-B. UV-B es la radiación ultravioleta más dañina y, por lo tanto, es la más importante de tratar. Además, debido a que hay quienes todavía desean un bronceado "natural", la ausencia de una cantidad significativa de bloqueador solar UV-A activo o un bloqueador solar UV-A/UV-B activo de tipo UV-A aún proporcionará cierta protección frente a los efectos dañinos de la exposición a los rayos UV mientras que aún permite que las ondas de "bronceado" hagan su función. De hecho, tales formulaciones también pueden contener un ingrediente activo que promueve el bronceado al amplificar los efectos de la luz UV, por ejemplo, melanina, L-tirosina, aceite de té y extractos de té verde. Sin embargo, lo más preferible en particular desde los agentes de autobronceado tal como DHA se pueden

agregar a las composiciones de filtro solar, las composiciones de filtro solar según la presente invención serán efectiva contra ambas radiaciones UV-A y UV-B y tendrá activos bloqueadores solares UV-A/UV-B fuertes o la presencia de un activo bloqueador solar UV-A además del activo bloqueador solar UV-B.

5 Los activos de filtro solar son de dos tipos, activos inorgánicos que funcionan reflejando la luz UV y activos orgánicos que funcionan, principalmente, al absorber la energía UV. Aquellos que trabajan bloqueando la luz UV son menos sensibles a fotodegradación, mientras que aquellos que trabajan absorbiendo la energía UV son especialmente susceptibles a fotodegradación. Los activos orgánicos de filtro solar ejemplares que se beneficiarán de la adición de los compuestos estabilizadores según la fórmula 1 anterior incluyen, por ejemplo, avobenzona, butil metoxidibenzoilmetano, cinoxato, benzofenona-8, dioxibenzona, homosalato, octilsalato, mentil antranilato, octocrileno, etihexil metoxicinamato, octil metoxicinamato, octil salicilato, oxibenzona, padimato O, etilhexil salicilato, 10 benzofenona-3, ácido p-aminobenzoico (PABA), etilhexil dimetil PABA, gliceril PABA, ácido fenilbencimidazol sulfónico, sulfisobezona, trolamina salicilato, 4-metilbencilideno alcanfor, bisoctrizola, bemotricinol, ecamsula, drometrizola trisiloxano, fenil dibenzimidazol tetrasulfonato disódico, dietilamina hidroxibenzoil hexil bezoato, octil triazona, hexil benzoato, benzofenona-4, etilhexil triazona, dietil hexil butamido triazona, bisimidacilato, polisilicona-15.

15 Aunque los activos de filtros solares inorgánicos, aquellos que actúan bloqueando físicamente la radiación UV, pueden no beneficiarse o no beneficiarse tanto de la presencia de los compuestos estabilizantes de fórmula I anterior, la adición de los compuestos de fórmula 1 aún puede proporcionar una estabilización general a las composiciones en su conjunto. En este sentido, en lugar de agregar el aditivo estabilizador de fórmula I al activo de filtro solar, es más probable y más beneficioso agregarlo a la composición de filtro solar formulada que contiene los activos de filtro solar inorgánicos. Dichos activos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio microfino tratado en superficie y óxido de cinc microfino no tratado y tratado en superficie. El dióxido de titanio en las composiciones de filtro solar tiene preferiblemente un tamaño medio de partícula primaria de entre 5 y 150 nm, preferiblemente entre 10 y 100 nm. El óxido de titanio puede tener una estructura anatasa, rutilo o amorfa. El óxido de zinc en las composiciones de filtro solar tiene preferiblemente un tamaño medio de partícula primaria entre 5 nm y 150 nm, preferiblemente entre 10 nm y 100 nm. Ejemplos de composiciones de dióxido de titanio modificadas hidrófobamente adecuadas incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: UV Titans® X161, M160, M262 (superficie tratada con ácido esteárico y alúmina) (Kemira); Eusolex® T-2000 (superficie tratada con aluminio y simeticona) (Merck KGaA); T-Cote® (superficie tratada con dimeticona) (BASF); Mirasun® TiW60 (superficie tratada con sílica y alúmina) (Rhodia); Tayaca MT100T (superficie tratada con estearato de aluminio) (Tayaca); Tayaca MT-100SA (superficie tratada con sílice y alúmina) (Tayaca); 25 Tayaca MT-500SA (superficie tratada con sílice y alúmina) (Tayaca); Tioveil® EUT, FIN, FLO, FPT, GCM, GPT, IPM, MOTG, OP, TG, TGOP (superficie tratada con sílica y alúmina, 40% de dispersión en un intervalo de vehículos cosméticos) (ICI);); Eusolex® T-450 (superficie tratada con alúmina y simeticona, 45%: dispersión en isononoilnonaoato) (Merck KGaA); y Eusolex® T-Aqua (superficie tratada con hidróxido de aluminio, dispersión al 25% en agua) (Merck KGaA). Ejemplos de óxido de zinc adecuado sin tratar y modificado hidrófobamente incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: Z-Cote® (óxido de zinc microfino sin recubrimiento) (BASF); Z-Cote® HP-1 (superficie tratada con dimeticona) (BASF); Sachtotec® LA 10 (superficie tratada con ácido láurico) (Sachtleben); Sachtotec® (óxido de zinc microfino sin recubrimiento) (Sachtleben); Spectraveil® FIN, IPM, MOTG, OP, TG, TGOP (sin recubrimiento, 60% de dispersión en un intervalo de vehículos cosméticos) (ICI); Z-sperse® TN (sin tratar, dispersión en alquil benzoato C12-15) (Colaborativo); Z-sperse® TN (sin tratar, dispersión en neopentanoato de octidodecilo) (Colaborativo).

Lo más preferiblemente, las composiciones de filtro solar que incorporan los compuestos estabilizadores de la presente descripción comprenderán una combinación de activos de filtro solar. A este respecto, es bien sabido que ciertos activos de filtro solar tienen mejor estabilidad, por lo tanto longevidad, que otros; mientras que otros tienen mejor capacidad de absorción, ya sea en referencia a la selectividad para la energía UV de cierta longitud(es) de onda(s) o la capacidad de absorción acumulativa. Por lo tanto, al usar combinaciones de activos de filtro solar UV, uno puede proporcionar una mayor protección general. Las combinaciones adecuadas son bien conocidas en la técnica y se encuentran dentro de la habilidad de un artista típico en el campo.

Como se señaló anteriormente, los compuestos estabilizadores según la fórmula I se pueden usar en una serie de aplicaciones diferentes para prevenir, mitigar o detener la degradación, particularmente fotodegradación, de diversos ingredientes utilizados en la producción de una variedad de productos que incluyen productos alimentarios, cosméticos, productos para el cuidado personal y para el hogar, especialmente composiciones de limpieza doméstica, detergentes, líquidos o polvos para lavavajillas, composiciones para limpieza de vidrios o muebles y pulidos para pisos, composiciones de limpieza y/o pulido, ambientadores, etc. Dicha degradación puede surgir de las propiedades inherentes de los ingredientes sensibles, como la formación inherente de radicales libres durante el almacenamiento,

y de condiciones ambientales como radiación, especialmente luz visible y, más especialmente, luz UV; calor; oxidación, y similares, o combinaciones de los mismos. Otras causas de inestabilidad pueden ser otros ingredientes en las composiciones que contienen los ingredientes inestables o sus productos de degradación. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles en todos estos aspectos para prevenir la degradación y mejorar la capacidad global de estos ingredientes individualmente, así como en composiciones y productos en los que se incorporan estos ingredientes.

También como se indicó anteriormente, los compuestos de fórmula 1 se pueden agregar directamente a los ingredientes, que pueden estar en su forma purificada o comercial, o a concentrados y/o premezclas de producción en las que se incorporan dichos ingredientes. Alternativamente, se pueden agregar a la formulación final o productos en los que se agregan los ingredientes a proteger. Como otra alternativa más, se pueden agregar en ambos casos, la primera adición para proteger los ingredientes antes de su uso, por ejemplo, mientras están almacenados, y la segunda para agregar más información a los productos finales que contienen esos ingredientes. En cualquier caso, se pueden agregar mediante una mezcla simple o se pueden agregar en combinación con o incorporarse en un vehículo adecuado antes de la combinación con el ingrediente o la mezcla, premezcla, composición o producto que contiene el ingrediente. Vehículos adecuados son aquellos disolventes, disoluciones, compuestos y/o aditivos conocidos en la técnica para dicha utilidad. En términos generales, los vehículos se utilizan para disolver o suspender el compuesto estabilizador de fórmula 1, si se agregan como un líquido, o para ayudar en la dispersión del compuesto estabilizante, si se agrega como un sólido, para mejorar su incorporación en el ingrediente, concentrado de ingredientes, o los productos o productos intermedios y/o premezclas que contienen los ingredientes sin afectar negativamente el uso final de los productos terminados en los que se incorporan.

La presente descripción también se refiere a productos alimentarios, cosméticos, de cuidado personal y para el hogar que contienen uno o más ingredientes tales como, pero no limitados a, antioxidantes, sabores, fragancias, filtros solares, colorantes, tintes, espesantes y similares, que manifiestan inestabilidad debido a la degradación inherente y/o factores ambientales tales como luz visible y/o UV, calor y similares, y que también contienen una cantidad eficaz y estable de un compuesto según la fórmula I anterior. Estos compuestos proporcionan estabilidad mejorada, particularmente fotoestabilidad, a una variedad de compuestos inestables y fotosensibles, especialmente aquellos basados en o que tienen grupos o restos de poliinsaturación y/o aromáticos, en comparación con los mismos compuestos en ausencia de un estabilizador, particularmente un compuesto estabilizador de fórmula I. Además, como se demuestra en los siguientes ejemplos, los compuestos estabilizadores de fórmula 1 a menudo proporcionan incluso una estabilidad mejorada en comparación con composiciones similares que emplean estabilizadores convencionales. Aunque es difícil determinar un grado específico de estabilidad mejorada de los materiales en los que se incorporan, especialmente a la luz de la gran cantidad de factores y variables que influyen en la estabilidad, en general se aprecia que los compuestos de fórmula I aumentan la vida útil de los materiales en los que se incorporan; prevenir, mitigar o retrasar el inicio de la pérdida de las propiedades de los materiales en los que se incorporan; permitir el uso de dichos materiales y/o opciones de envasado y aplicación que de otro modo no son adecuadas a la luz de la inestabilidad de los materiales o uno o más componentes de los mismos. En términos generales, aunque incluso una mejora en la estabilidad del 10% o más, o preferiblemente del 25% o más, como resultado del uso de los compuestos de fórmula 1 es beneficiosa, estos compuestos a menudo dan como resultado una estabilidad mejorada del 40% o aún más, incluso 50% o más, como se refleja o se manifiesta en una mayor estabilidad en almacén, retención de color, retención de actividad, pérdida reducida de activos y similares en comparación con el mismo material sin el compuesto de fórmula I.

El uso de los compuestos según la fórmula I es especialmente beneficioso en productos cosméticos y de cuidado personal, especialmente los destinados a la aplicación tópica en la piel. Por lo tanto, no solo estabilizan los ingredientes en la composición cosmética o de cuidado personal, prolongando así su eficacia para la aplicación prevista, sino que también brindan una terapia beneficiosa para la piel a la que se aplican. De hecho, también se contempla que los compuestos según la fórmula I pueden ser adecuados como ingredientes activos por derecho propio, con o sin otros ingredientes activos, ya sean fotosensibles o no.

Como ya se señaló, las composiciones cosméticas y para el cuidado personal destinadas a la aplicación en la piel generalmente incluyen una pluralidad de ingredientes activos, muchos de los cuales manifiestan problemas de estabilidad, es decir, inestabilidad, como se explicó anteriormente. Además, estas composiciones cosméticas y de cuidado personal comprenden además al menos uno y, con mayor frecuencia, una pluralidad de componentes "inertes" o "inactivos" que afectan la naturaleza y/o los atributos físicos de la composición o producto, incluido su estado, su viscosidad, estabilidad física, facilidad y naturaleza de aplicación, y similares. Estos componentes inertes o inactivos, y preferiblemente los propios ingredientes activos, se describen generalmente como "dermatológicamente

aceptables", lo que significa que generalmente son adecuados para el uso en composiciones destinadas al contacto con la piel humana sin importar la toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, y similares. Estos ingredientes activos y componentes inertes o inactivos incluyen, pero no se limitan a, vehículos, emolientes, humectantes, agentes antiinflamatorios, agentes de autobronceado y similares. A menudo, estos productos cosméticos y para el cuidado de la piel incluyen ingredientes complementarios opcionales que incluyen, pero no se limitan a, conservantes, agentes impermeabilizantes, agentes antiespumantes, extractos de plantas (Aloe vera, hamamelis, pepino, etc.), opacificantes, estabilizadores, agentes acondicionadores de la piel y similares, cada uno en cantidades eficaces para cumplir sus respectivas funciones. De nuevo, esto es además de los activos primarios mencionados anteriormente. Tales composiciones y productos son bien conocidos; aunque el uso en los mismos de los compuestos estabilizantes según la fórmula I no lo es. Las composiciones ejemplares que se pueden modificar según las presentes enseñanzas incluyen las descritas en las patentes EEUU 2008/0286217 A1 y EEUU 2009/0137534 A1 (Chaudhuri et al.).

En términos generales, cualquier vehículo o composición de base conocida empleada en el cuidado cosmético y de la piel tradicional, incluidas las composiciones de filtro solar, se puede usar en la práctica de la presente invención. Vehículos adecuados y composiciones de vehículos se describen en detalle en, por ejemplo, González et. al. – EEUU 7.186.404; Aust et. al. - EEUU 7.175.834; Roseaver et. al. - EEUU 7.172.754; Simoulidis et. al. - EEUU 7.175.835; Mongiat et. al. - EEUU 7.101.536; Maniscalco – EEUU 7.078.022; Forestier et. al. EEUU 5.175.340, EEUU 5.567.418, EEUU 5.538.716 y EEUU 5.951.968; Deflandre et. al. - EEUU 5.670.140; Chaudhuri – EEUU 6.831.191, EEUU 6.602.515, EEUU 7.166.273, EEUU 6.936.735 y EEUU 6.699.463; Chaudhuri et. al. - EEUU 6.165.450 y EEUU 7.150.876; Bonda et. al. EEUU 6.962.692; y Wang et. al. EEUU 5.830.441.

Los expertos en la técnica reconocerán y apreciarán fácilmente qué vehículos se pueden emplear a la luz de la forma que se pretende y/o el método de administración de las nuevas composiciones cosméticas y para el cuidado de la piel de las presentes enseñanzas.

Los emolientes adecuados incluyen aquellos agentes conocidos por suavizar la piel que se pueden seleccionar a partir de hidratos de carbono, ácidos grasos, alcoholes grasos y ésteres. La vaselina es un tipo de hidrato de carbono común de agente acondicionador emoliente. Otros hidratos de carbono que se pueden emplear incluyen alquilo benzoato, aceite mineral, poliolefinas tales como polideceno y parafinas, tales como isohexadecano. Ácidos grasos y alcoholes tienen típicamente de aproximadamente 10 a 30 átomos de carbono. Los ilustrativos son ácidos y alcoholes mirístico, isoestérico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, behénico y erúxico. Emolientes de ésteres oleosos incluyen aquellos seleccionados entre los siguientes: ésteres de triglicéridos, ésteres de acetoglicéridos, glicéridos etoxilados, ésteres de alquilo de ácidos grasos, ésteres de éter, ésteres de alcohol polihídrico, ésteres de cera y combinaciones de los anteriores. Emolientes o agentes hidrófobos adicionales incluyen: benzoato de alquilo C₁₂ a C₁₅, dioctiladipato, estearato de octilo, octildodecanol, laurato de hexilo, neopentanoato de octildodecilo, ciclometicona, éter de dicaprilo, dimeticona, fenil trimeticona, miristato de isopropilo, triglicéridos caprílico/cáprico, propilén glicol dicaprilato/dicaprato y decil oleato.

Humectantes adecuados incluyen diversos alcoholes polihídricos, especialmente polialquilen glicoles y, más preferiblemente, alquilenpolioles y sus derivados. Humectantes a modo de ejemplo incluyen propilén glicol, dipropilén glicol, polipropilén glicol, polietilén glicol, sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato, hidroxipropil sorbitol, hexilén glicol, etoxidiglicol 1,3-butilenglicol, 1, 2, 6-hexanotriol, glicerina, glicerina etoxilada, glicerina propoxilada, solutos compatibles, tales como ectoína, hidroxectina, taurinas, carnitina, acetil carnitina y mezclas de los mismos. Cuando se emplean en cantidades eficaces, generalmente de 1 a 30%, preferiblemente de 2 a 20% en peso de las composiciones cosméticas o para el cuidado de la piel, especialmente composiciones de filtro solar, en las que están incorporadas, estos aditivos sirven como hidratantes para la piel así como reducen la descamación y estimulan la eliminación de la escama acumulada en la piel.

Ejemplos de ingredientes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, bisabolol, curcúmina y sus derivados, retinoides, meroterpenos (especialmente bakuchiol y corilifolín), flavonoides y otros polifenoles, etc. Estos y otros agentes antiinflamatorios, así como antioxidantes adicionales y similares, se describen en Gupta et. al. - EEUU 2005/0048008A1.

Ejemplos de ingredientes de autobronceado incluyen, pero no se limitan a, dihidroxiacetona y eritrolosa.

Las composiciones cosméticas y para el cuidado de la piel de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes penetrantes de la piel. Estos son aditivos que, cuando se aplican a la piel, tienen un efecto directo sobre la permeabilidad de la barrera cutánea: aumentan la velocidad con la que y/o la cantidad por la cual ciertos otros

compuestos pueden penetrar en las capas de la piel. Potenciadores orgánicos de penetración ejemplares incluyen dimetil sulfóxido; miristato de isopropilo; alcohol decílico, undecílico o dodecílico; propilen glicol; polietilen glicol; azone alcoholes grasos C₉₋₁₁, C₁₂₋₁₃ o C₁₂₋₁₅; alquil pirrolidonas; lecitina; Los surfactantes también se pueden usar como potenciadores de la penetración.

5 Como se señaló anteriormente, debido a las propiedades antioxidantes del compuesto según la fórmula I anterior, estos compuestos son especialmente útiles en composiciones cosméticas y para el cuidado de la piel, especialmente en composiciones de filtro solar y otros productos que también sirven como composiciones de filtro solar o tienen capacidades de filtro solar, es decir, composiciones que son eficaces para reducir o prevenir el daño a la piel debido a la exposición a los rayos UV, especialmente la exposición al sol. Como tal, la presente descripción también se refiere a un método para proteger la piel del daño debido a la exposición a rayos UV, dicho método comprende la etapa de aplicación de las composiciones cosméticas y de cuidado de la piel mencionadas anteriormente que contienen los compuestos estabilizantes de fórmula I. Obviamente, las composiciones según la presente invención que se formulan específicamente como composiciones de filtro solar se aplican a aquellas áreas de la piel que están o probablemente estén expuestas a la luz solar; sin embargo, estas composiciones también se pueden aplicar a áreas de la piel que normalmente no están expuestas al sol pero que sin embargo tienen exposición a los rayos UV penetrantes. Por ejemplo, las camisetas y otros tejidos ligeros ofrecen una protección mínima frente a la exposición al sol, especialmente a los rayos UV. Por lo tanto, posiblemente, las composiciones de protección solar de la invención se pueden aplicar a prácticamente todas las áreas del cuerpo, incluidas las que típicamente están cubiertas con ropa.

La cantidad de la composición cosmética o de cuidado de la piel que se aplica a la superficie de la piel depende en gran parte de la composición y de su propósito. Por ejemplo, los cosméticos típicos se aplican para dar la apariencia y coloración de piel deseados, ya sea como una composición de base o una composición de capa superior. La cantidad también depende de la forma de la composición a aplicar y su modo de aplicación. Por ejemplo, se puede aplicar una formulación en aerosol para proporcionar una capa ligera y uniforme sobre la piel. Las lociones, cremas, geles y similares se aplican típicamente, como ya se señaló, para proporcionar el aspecto deseado o, en el caso de productos de filtro solar verdaderos, para proporcionar una capa uniforme sobre el área tratada. En el caso de las composiciones de filtro solar, la cantidad aplicada es típicamente de aproximadamente 28 a 57 g (1 a 2 onzas) para todo el cuerpo, es decir, para la piel expuesta de un "individuo medio" con un traje de baño y de pie, de altura 1,6 m (5 pies 4 pulgadas), que pesa 68 kg (150 libras), y con un contorno de cintura de 0,8 m (32 pulgadas). Esto se traduce en una tasa de aplicación de aproximadamente 2 mg/cm² de piel. Sobre la cara, una tasa de aplicación típica es de 1/4 a 1/3 de una cucharilla de té. En términos generales, la tasa de aplicación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/cm², preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/cm², de piel.

Además de los beneficios fotoprotectores mencionados anteriormente de las composiciones cosméticas y para el cuidado de la piel según las presentes enseñanzas, el continuo, preferiblemente a diario, uso de estos productos cosméticos y para el cuidado de la piel, independientemente de si uno anticipa o no la exposición a los rayos UV, proporciona una serie de beneficios para la piel, de nuevo debido a la actividad antioxidante de los compuestos estabilizantes según la fórmula I. Por ejemplo, el uso continuo/diario de estas composiciones retrasará la aparición o la manifestación de líneas finas, mejora la cohesión de la matriz extracelular, reduce la aparición de arañas vasculares, mejorando la firmeza y elasticidad de la piel: efectos en la piel que no solo son el resultado de la exposición al sol, sino también del proceso natural de envejecimiento. A este respecto, se debe observar además que se encuentra que los compuestos estabilizadores de fórmula I modulan la expresión de ciertos genes y proteínas asociados con la salud y apariencia de la piel y con la reversión de algunos signos de envejecimiento que se manifiestan en la piel.

Las composiciones según la presente invención pueden adoptar cualquier forma compatible con el tipo de producto formulado, su finalidad prevista y el método de aplicación. Típicamente, estas composiciones, especialmente aquellas para aplicaciones cosméticas y de cuidado personal, tienen forma de cremas, ungüentos, suspensiones, polvos, aceites, lociones, lociones oleo alcohólicas, geles grasos, geles y lociones oleo alcohólicos, barras sólidas, espumas, emulsiones, dispersiones líquidas, espráis y aerosoles. Formas más específicas incluyen: lociones, barras de labios, bases, maquillaje, polvos sueltos o prensados, colorete, sombra de ojos, champú, acondicionador y laca de uñas. Las formulaciones domésticas pueden ser en forma de barras sólidas, disoluciones, espráis, aerosoles, espumas, dispersiones líquidas, polvos sueltos y similares.

50 Aunque la discusión anterior se ha hecho principalmente con respecto a cosméticos, cuidado personal y, en menor medida, productos alimentarios e ingredientes, se debe entender que las enseñanzas de la presente descripción son aplicables en general a cualquier número de composiciones y productos, ya sean para uso industrial, farmacéutico y/o para uso o consumo del consumidor, incluyendo limpiadores, desinfectantes, agentes para controlar el olor, etc., que tengan componentes que estén sujetos a degradación y/o oxidación, en particular que aparecen o inducidos por la

exposición a la luz, más especialmente radiación UV. Por ejemplo, además de los ingredientes mencionados anteriormente, muchos activos farmacéuticos/ingredientes farmacológicos, así como las composiciones y productos en los que están incorporados tienen un alto grado de inestabilidad al almacenamiento a largo plazo y/o exposición a la luz, especialmente a luz UV. Tales compuestos e ingredientes también se beneficiarán de la adición de los compuestos estabilizadores de fórmula I.

En términos generales, como se discutió en detalle anteriormente, se ha encontrado que los compuestos según la fórmula I anterior evitan la degradación de varios ingredientes y compuestos inestables, incluyendo fotosensibles, así como composiciones en las que están incorporados. Este efecto se observa particularmente cuando los ingredientes o composiciones que contienen esos ingredientes se exponen a condiciones en las que la inestabilidad se manifiesta y/o se acelera o mejora, especialmente al exponerse a la luz y/o al calor, especialmente a la luz UV. Además, como se indica, se ha encontrado que los compuestos aditivos según la presente enseñanza también proporcionan una vida útil prolongada y, por lo tanto, una estabilidad de almacenamiento, para aquellos ingredientes y las composiciones que contienen los mismos que sufren degradación y/o pérdida de eficacia, incluso en ausencia de las condiciones degradantes.

Habiendo descrito la presente descripción en términos generales y por vía de una discusión general, los siguientes ejemplos proporcionan apoyo adicional y evidencia de los beneficios y aplicaciones de la presente invención.

Ejemplos.

Ejemplo 1: síntesis de 3-(3,4,5-triretoxibencilideno)-2,4-pentanodiona.

Se preparó 3-(3,4,5-trimetoxibenciliden)-2,4-pentanodiona (en lo sucesivo, "HSS") mediante la condensación de 3,4,5-trimetoxi benzaldehído con acetil acetona en presencia de piperidina y ciclohexano como medio de reacción a temperatura de reflujo bajo eliminación continua de agua azeotrópica. La reacción tarda aproximadamente ocho horas en completarse. El producto de reacción se purificó por cristalización con metanol. El rendimiento típico de HSS es de aproximadamente 68% con una pureza, según lo determinado por GC, de 99,1%. HSS es un polvo blanquecino de flujo libre con un punto de fusión de 83-86°C con un λ_{\max} a 319 nm.

Ejemplo 2: síntesis de 3-(3, 4-dirretoxibencilideno)-2,4-pentanodiona.

Se preparó 3-(3, 4-dimetoxibencilideno)-2,4-pentanodiona (en lo sucesivo "compuesto 2") mediante la condensación de 3, 4-dimetoxi-benzaldehído con acetil acetona en presencia de piperidina y ciclohexano como medio de reacción a temperatura de reflujo bajo eliminación continua de agua azeotrópica. La reacción tarda aproximadamente ocho horas en completarse. El producto de reacción se purificó por cristalización con metanol. El rendimiento típico del compuesto 2 es aproximadamente 67% con una pureza, según lo determinado por GC, de aproximadamente 99,5%. El compuesto 2 es un polvo blanquecino de flujo libre que tiene un punto de fusión de 104-108°C con un λ_{\max} a 335 nm.

Ejemplo 3: síntesis de 3-(4-metoxibenciliden)-2,4-pentanodiona.

Se preparó 3-(4-metoxibenciliden)-2,4-pentanodiona mediante la condensación de 4-metoxi benzaldehído con acetil acetona en presencia de piperidínico y ciclohexano como medio de reacción a temperatura de reflujo bajo la eliminación continua de agua azeotrópica. La reacción tarda unas ocho horas en completarse. El producto de reacción se purificó por cristalización con metanol y produce aproximadamente el 70% de 3-(4-metoxibencilideno)-2,4-pentanodiona (en lo sucesivo, "compuesto 3") con una pureza, según se determina por GC, de aproximadamente el 99,6%. El compuesto 3 es un polvo blanquecino de flujo libre que tiene un punto de fusión de 82-84°C con un λ_{\max} a 319 nm.

Ejemplo 4: estabilidad hidrolítica de 3-(3,4,5-trimetoxibencilideno)-2,4-pentanodiona.

Se realizaron una serie de pruebas de estabilidad hidrolítica en el compuesto del ejemplo 1, HSS, como sigue:

pH 7: se colocaron 2,5 g de muestras de HSS en matraces de fondo redondo de 100 ml y se agregaron 50 ml de agua destilada doble (pH 7) a cada una. Una serie de muestras se mantuvo a 40° y la otra a 60°C y durante 4 horas y 8 horas. Después de eso, cada muestra se filtró y los sólidos se secaron.

pH 8: se colocaron 2,5 g de muestras de HSS en matraces de fondo redondo de 100 ml y 50 ml de agua destilada doble que se ajustó a pH 8 usando una disolución de NaOH 0,01N que se añadió a cada uno. Una serie de muestras se mantuvo a 40° y la otra a 60°C durante 4 horas y 8 horas. Posteriormente, cada muestra se filtró y los sólidos se secaron.

ES 2 704 874 T3

pH 9: se colocaron 2,5 g de muestras de HSS en matraces de fondo redondo de 100 ml y 50 ml de agua de doble separación que se ajustó a pH 9 usando una disolución de NaOH 0,1N que se añadió a cada uno. Una serie de muestras se mantuvo a 40° y la otra a 60°C durante 4 horas y 8 horas. Posteriormente, cada muestra se filtró y los sólidos se secaron.

- 5 Cada muestra secada se analizó mediante cromatografía de gases utilizando una columna capilar HP-5, 15m, 0,53 mm id con los siguientes parámetros de configuración y prueba:

Temperatura de inyección:	250°C.
Temperatura del horno:	50°C (2 min.), de 10°C a 260°C (20 min)
Detector:	FID
Temperatura del detector:	260°C
Gas portador:	nitrógeno
Flujo de columna:	3,0 ml/min.
Proporción de división:	5:1
Volumen de inyección:	1 microlitro
Concentración de la muestra:	100 mg/ml en metanol

10 Los resultados del análisis de cada muestra fueron los presentados en la tabla 4. La pureza inicial del HSS utilizado para hacer las muestras A a F fue de 98,9% según lo determinado por el procedimiento de GC mencionado anteriormente. Como se indica en la tabla 4, se encontró que el HSS era estable a pH 7, 8 y 9 a 40°C y a 60°C durante al menos 8 horas.

Tabla 4

	GC pureza (Area %)					
	A RT (~27°C)		A 40°C		A 60°C	
	4 h	8 h	4 h	8 h	4 h	8 h
pH 7	98,8	99,0	98,9	99,1	98,6	99,0
pH 8	98,7	99,2	98,9	99,1	99,2	99,0
pH 9	98,8	98,8	99,0	98,9	99,1	98,8

Ejemplo 5: estabilidad de 3-(3,4,5-trimetoxibencilideno)-pentano-2,4-diona en presencia de hierro y cobre.

15 Se preparó una disolución tampón base disolviendo 13,608 g de acetato de sodio en 1.000 ml de agua y luego ajustando el pH a 6,5 con ácido acético para formar una disolución de acetato 0,1 M y luego combinando 75 partes en peso de esta disolución con 25 partes en peso de etanol.

Se preparó una disolución de sulfato de cobre disolviendo 24.968 mg de sulfato de cobre (CuSO₄.5H₂O) en 100 ml de la disolución tampón base.

20 Se preparó una disolución de sulfato férrico disolviendo 16,22 mg de sulfato de cobre en 100 ml de la disolución de tampón base.

Finalmente, se preparó una disolución de prueba de 100 µM de HSS disolviendo 27,8 mg de HSS en 10 ml de la disolución tampón base y luego se diluyó 0,1 ml de esta disolución a 10 ml con una disolución tampón base adicional.

Se prepararon dos disoluciones de prueba de la siguiente manera:

25 Estabilidad de cobre: 0,1 ml de la disolución de 100 µM de HSS se combinó con 0,1 ml de la disolución de 10 µM CuSO₄ en un matraz volumétrico de 10 ml y se agregó una disolución tampón base adicional para completar el volumen (hasta 10 ml).

Estabilidad de hierro: se combinaron 0,1 ml de la disolución de 100 µM de HSS con 0,1 ml de la disolución de 10 µM FeSO₄ 10 1M en un matraz volumétrico de 10 ml y una disolución tampón base adicional para completar el volumen (hasta 10 ml).

5 Luego se evaluaron las dos disoluciones de prueba y una muestra de la disolución de HSS para evaluar qué auto-oxidación del HSS, en su caso, se produjo en presencia de iones Cu²⁺ y Fe³⁺. La estabilidad o la inestabilidad se evaluaron controlando la absorbancia a 319 nm para HSS a temperatura ambiente utilizando un espectrofotómetro Shimadzu. En base a las observaciones, no se observó ningún cambio en el coeficiente de extinción y λ_{max} y el patrón general del espectro UV del HSS se mantuvo igual. En consecuencia, se concluyó que el HSS era estable independientemente de la presencia de iones de hierro y cobre.

10 Ejemplo 6: estudios de fotoestabilidad.

Se realizó un estudio comparativo de fotoestabilización que comparó la eficacia de la fotoestabilización del compuesto del ejemplo 1, HSS y el compuesto del ejemplo 3 (compuesto 3) con octocrileno y OxyneX® ST en la estabilización de la avobenzona. Las muestras para la evaluación se prepararon de la siguiente manera: las disoluciones en etanol se preparan a concentraciones respectivas de materia fotosensible y fotoestabilizador (típicamente, proporción en peso de 1:1 a 1:5). Se preparó una disolución de prueba básica de avobenzona al 3% + salicilato de octilo al 5% + homoslato al 10% en etanol (la "disolución de prueba"). Se prepararon siete disoluciones adicionales mediante la adición de 2% de Synoxyl™ HSS, 4% de Synoxyl™ HSS, 4% de compuesto 3, 2% de octocrileno, 4% de octocrileno, 2% de OxyneX® ST y 2% de dehidrozingerona metil éter, respectivamente, a siete alícuotas de la disolución de prueba.

20 Se prepararon muestras de cada disolución como películas ultrafinas entre dos placas de cuarzo para obtener un mínimo de 90% de transmisión de luz en todo el rango de espectro de cromóforos no absorbentes. Por ejemplo, los ingredientes que se absorben solo en el rango UV se probaron en la formulación para obtener un mínimo de 90% de transmisión de luz sobre el rango visible. Cada muestra se irradió luego bajo un simulador solar (754 W/m², 2 MED/h, dosis de UV de 20 a 100 julios/cm²) para varias duraciones y espectros de absorción de luz registrados para cada muestra en los tiempos dados. La máxima banda de absorción λ_{max} de cada disolución se determinó antes y después de la irradiación. La cantidad de materiales fotosensibles que quedaban en la disolución después de la irradiación se calculó como la relación de sus dos absorciones máximas. Las pruebas realizadas y los resultados obtenidos con ellas se presentan en la tabla 5.

Tabla 5

Dosis UV en julios/cm ² →	0	20	40	60	80	100
Producto ↓	% que queda					
Disolución de prueba	100%	36%	28%	23%	20%	18%
4% Synoxyl™ HSS	100%	96%	90%	84%	80%	76%
2% Synoxyl™ HSS	100%	96%	90%	84%	77%	70%
4% compuesto3	100%	96%	90%	80%	73%	68%
4% Octocrileno	100%	94%	83%	73%	67%	60%
2%, Octocrileno	100%	92%	80%	68%	64%	58%
2% OxyneX® ST	100%	90%	80%	58%	42%	31%
2% Dehidrozingerona metil éter	100%	59%	26%	No realizado	No realizado	No realizado

30 Como se ve en los resultados mostrados en la tabla 5, el estabilizador de la presente invención funcionó notablemente mejor que cualquiera de los productos disponibles comercialmente en todos los niveles de exposición.

Ejemplo 7: Formulación de filtro solar.

Se preparó una composición de filtro solar de base que contiene la fórmula establecida en la tabla 6. Se tomaron tres

5 muestras de esto para pruebas de fotoestabilidad según el método del ejemplo 6 anterior. La primera muestra, el control, no se modificó, mientras que las dos muestras restantes se modificaron incorporando en ellas 2% del compuesto del ejemplo 1, HSS y 4% de octocrileno, respectivamente. Las tres formulaciones se prepararon primero preparando cada una de las fases A1 y A2 y luego dispersando la fase A2 en la fase A1 con agitación y calentando a 75°C. La fase B se preparó y calentó a 75°C. La fase B se combinó luego con la mezcla de la fase A con agitación continua. La combinación se homogeneizó posteriormente durante 2-3 minutos, y el lote se enfrió a 45°C. Las fases C y D se prepararon por separado y luego se mezclaron con el lote enfriado hasta que estuvieron uniformes.

10 Como en el ejemplo 6, cada uno fue expuesto a irradiación durante varios periodos y la fotoestabilidad probada. Los resultados para estas evaluaciones fueron los que se presentan en la tabla 7. Como se evidencia a partir de los resultados mostrados en la tabla 7, el compuesto estabilizador de la presente invención se desempeñó notablemente mejor que el del fotoestabilizador convencional en el producto formulado. Este resultado se traduce en una mayor estabilidad en el almacenamiento del producto, así como, y quizás más importante, una mayor eficacia cuando se aplica a la piel.

Tabla 6

Muestra de prueba		1	2	3
Nombre INCL	Marca comercial/fabricante	% p/p	% p/p	% p/p
Fase A-1				
Agua desionizada		q.s.	q.s.	q.s.
EDTA disodio	Titriplex III/Merck	0,5	0,5	0,5
Fase A-2				
Acrilatos/C10-30 alquil acrilato polímero cruzado	Carbopol Ultrez 21/ Goodrich	0,20	0,20	0,20
Goma xantana	Vanzan NF/Vanderbilt	0,15	0,15	0,15
Fase B				
Dimeticona	DC200fluid, 100cst/Dow	1,50	1,50	1,50
Cetil alcohol/gliceril estearato/PEG-75 ceteth-20 y teareth-20	Emolium Delta/Gattefosse	4,00	4,00	4,00
C30-38 oleodina/isopropil maleato/copolímero MA	Performa V1608/New Pilase Technologies	1,00	1,00	1,00
Dibutil adipato	Cetiol B/Cognis	6,00	6,00	6,00
C12-15 alquil benzoato	Finsolv TN/ Finlex	6,00	6,00	6,00
Butyl metoxi dibenzoil metano	Eusolex 9020/ EMD Chemicals	2,00	2,00	2,00
Fase C				
3-(3,4,5-trimetoxibencilideno)-2,4-pentanodiona	Synoxyl M HSS/Sytheon Ltd.	-	2,00	-
Octocrileno	Eusolex OCR/EMD	-	-	4,00

ES 2 704 874 T3

		Chemicals		
Etoxi diglicol	Transcutol CG/Gattefosse	5,00	5,00	5,00
Fase D				
Amino metil propanol fenoxietanol (y) isopropil paraben (y) metil paraben (y) butil paraben	AMP-95	0,15	0,15	0,15
	Phenonip/Clariant	1,00	1,00	1,00
Total		100	100	100

Tabla 7

Dosis UV en julios/cm ² →	0	20	40	60
Test de prueba ↓				
1 – control	100%	60%	31%	21%
2 – 2% Synoxyl™ HSS	100%	96%	92%	88%
3 – 4% octocrileno	100%	94%	89%	82%

Ejemplo 8: Formulación de filtro solar de amplio espectro.

- 5 Según la formulación expuesta en la tabla 8, se fabrica un segundo producto de filtro solar de amplio espectro, con SPF 35 estimada. La composición se prepara dispersando la fase A2 en la fase A1 con agitación y calentando a 75°C.

Después se prepara la fase B y se calienta a 75°C antes de agregarse a la mezcla de la fase A con agitación continua. A continuación, la mezcla se homogeneiza durante 2-3 minutos y, posteriormente, se enfría a 45°C. A continuación, se preparan las fases C y D y se añaden secuencialmente a la mezcla enfriada hasta que sea uniforme.

- 10 Ejemplo 9: estabilización de champú coloreado.

El compuesto estabilizador según el ejemplo 1, Synoxyl™ HSS, se agregó a una formulación de champú comercial con el fin de evaluar su capacidad para reducir la cantidad de colorante después de la exposición a la iluminación fluorescente. La muestra se preparó disolviendo 0,4 g de HSS en 5 ml de etanol y luego agregando la disolución a 120 g de Suave® Natural Fresh Mountain Strawberry Shampoo con agitación y agitando durante 15 minutos. Una muestra del champú sin modificar y el champú modificado se colocan en viales de centelleo de vidrio de 20 ml. Ambos juegos de viales se desgastaron bajo luz fluorescente y se envejecieron a temperatura ambiente durante 4 semanas. Las coordenadas L*a*b antes y después de la exposición se miden utilizando el espectrodensitómetro X-Rite 938. El cambio de color se expresa como delta E (ΔE) que se calcula mediante la fórmula: $\Delta E = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$

Tabla 8

Nombre INCL	Nombre comercial/fabricante	% p/p
Fase A-1		
Agua desionizada		59,05
EDTA disodio	Titriplex III/Merck	0,05
Propilén glycol	Propylene Glycol/Lyondell	3,00

ES 2 704 874 T3

Glicerina	Ernery 916/Cognis	2,00
Fase A-2		
Acrilatos/C10-30 alquil acrilato polímero cruzado	Carbopol Ultrez 21/Goodrich	0,10
Goma xantana	Vanzan NF/Vanderbilt	0,10
Fase B		
Dimeticona	DC200fluid, 100cst/Dow Corning	0,50
Cetil alcohol/gliceril estearato/PEG-75 ceteth-20 y teareth-20	Emolium Delta/Gattefosse	3,00
C30-38 oleodín/isopropil maleato/copolímero MA	Performa V1608/New Phase Technologies	1,00
Dibutil adipato	Cetiol B/Cognis	4,00
C12-15 alquil benzoato	Finsolv TN/Fintex	2,00
Butyl metoxi dibenzoil metano	Eusolex® 9020/EMD Chemicals	2,00
3-(3,4,5-trimetoxibencilideno)- 2,4-pentanodiona	Synoxyl™ HSS/ Sytheon Ltd.	2,00
Homosalato	Eusolex® 9020/ EMD Chemicals	15,00
Octisalato	Eusolex® 9020/ EMD Chemicals	5,00
Fase C		
Trietanolamina (99%)	TEA 99%/Union Carbide	0,20
Fase D		
Fenoxietanol (y) isopropil paraben (y) metil paraben (y) butil paraben	Phenonip/Clariant	1,00
Total		100,00

Después de la exposición de 4 semanas el cambio de color, Delta E, fue de 21,6 para el champú no modificado y de 12,3 para el champú modificado. Esto demuestra la marcada eficacia de los compuestos de la presente descripción en la prevención del cambio de color, es decir, la solidez del color mejorada, en composiciones que tienen colorantes fotosensibles.

5

Ejemplo 10: fotoestabilización de tintes solubles en agua.

El compuesto estabilizador Synoxyl™ HSS según el ejemplo 1 se agregó a las dos composiciones de tinte de la tabla 9, una que contiene amarillo n°5 y la otra rojo n°40, para evaluar su capacidad para reducir el grado de desvanecimiento del color resultante de su exposición a luz solar simulada. En ambas formulaciones sin Synoxyl™ HSS, se observó una atenuación del color visible y marcada después de solo 2 horas de exposición a la luz. Por otro lado, las formulaciones con Synoxyl™ HSS no manifestaron desvanecimiento del color incluso después de la exposición a la luz durante ~40 horas.

10

Tabla 9

Nombre INCL	Concentración
Laureth éter sulfato de sodio	11%
Cocamidopropil betaína	3,5%
Gliceril laureato PEG-20	1%

ES 2 704 874 T3

FD&C amarillo nº5 (CI 19140) o FD&C rojo nº40 (CI 16035)	0,001%
Synoxyl™ HSS	0,05%/ sin estabilizador
Añadir agua hasta	100 ml

5 Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede, utilizando la descripción anterior, utilizar la presente invención en toda su extensión. Además, aunque la presente invención se ha descrito con respecto a las realizaciones y ejemplos específicos mencionados anteriormente, se debe apreciar que son posibles otras realizaciones que utilizan el concepto de la presente invención, y dentro de la experiencia de uno en la técnica, sin apartarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones.

Las realizaciones específicas preferidas anteriores, por lo tanto, se deben interpretar como meramente ilustrativas y no limitativas del resto de la divulgación de ninguna manera.

15. La composición cosmética, de cuidado personal, farmacéutica/medicinal de la reivindicación 12, en la que el compuesto de fórmula 1 es tal que R_1 y R_2 son ambos metoxi y R_3 es metilo.