

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 379**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/35** (2006.01)

**A61K 8/37** (2006.01)

**A61Q 17/04** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2015 PCT/EP2015/051544**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144326**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2015 E 15701352 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 3122315**

54 Título: **Combinaciones de productos activos a partir de 4-hidroxiacetofenona y uno o varios ésteres de glicerina y/u oligoglicerina de ácidos alcanocarboxílicos de cadena ramificada y/o de cadena no ramificada, así como preparados cosméticos o dermatológicos que contienen estas combinaciones de productos activos**

30 Prioridad:  
**26.03.2014 DE 102014104258**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.04.2019**

73 Titular/es:  
**SYMRISE AG (100.0%)  
Mühlenfeldstrasse 1  
37603 Holzminden, DE**

72 Inventor/es:  
**PRUNS, JULIA;  
NISSEN, BENTE;  
RASCHKE, THOMAS y  
VON WEDEL-PARLOW, MAGDALENA**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

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

**ES 2 709 379 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

Combinaciones de productos activos a partir de 4-hidroxiacetofenona y uno o varios ésteres de glicerina y/u oligoglicerina de ácidos alcanocarboxílicos de cadena ramificada y/o de cadena no ramificada, así como preparados cosméticos o dermatológicos que contienen estas combinaciones de productos activos

5 La presente invención se refiere a combinaciones de productos activos a partir de 4-hidroxiacetofenona y a partir de uno o varios ésteres de glicerina y/u oligoglicerina de ácidos alcanocarboxílicos de cadena ramificada y/o de cadena no ramificada, así como a preparados cosméticos o dermatológicos que contienen estas combinaciones de productos activos.

10 La presente invención se refiere a preparados cosméticos, o bien dermatológicos, que contienen productos activos para el cuidado y la protección de la piel, en especial de la piel sensible, así como, de modo muy especialmente predominante, de la piel envejecida o en proceso de envejecimiento por factores intrínsecos o extrínsecos, así como al uso de tales productos activos y combinaciones de tales productos activos en los campos del cuidado de la piel cosmético y dermatológico.

Estado de la técnica

15 En primer término, se debe entender por cuidado de la piel cosmético que se intensifique o se recupere la función natural de la piel como barrera contra influencias ambientales (por ejemplo suciedad, productos químicos, microorganismos) y contra la pérdida de sustancias endógenas (por ejemplo agua, grasas naturales, electrólitos).

Si se interfiere en esta función, se puede producir una resorción intensificada de sustancias tóxicas o alergénicas o al ataque de microorganismos, y como consecuencia reacciones cutáneas tóxicas o alérgicas.

20 Por ejemplo, en la piel vieja, la renovación regenerativa se efectúa de manera retardada, descendiendo en especial la capacidad de retención de agua de la capa córnea. Por lo tanto, ésta se vuelve inflexible, seca y agrietada (piel seca "fisiológicamente"). La consecuencia es un daño de la barrera. La piel se vuelve sensible a influencias medioambientales negativas, como la invasión de microorganismos, toxinas y alérgenos. Como consecuencia se pueden producir incluso reacciones cutáneas tóxicas o alérgicas. En el caso de piel patológicamente seca y sensible se presenta a priori un daño de la barrera. Los lípidos intercelulares epidérmicos se forman defectuosamente o en cantidad, o bien composición insuficiente. La consecuencia es una permeabilidad elevada de la capa córnea y una protección insuficiente de la piel ante la pérdida de sustancias higroscópicas y agua.

25 La acción de barrera de la piel se puede cuantificar a través de la determinación de la pérdida de agua transepidérmica (TEWL – transepidermal water loss). En este caso se trata de la evaporación de agua del interior del cuerpo sin inclusión de la pérdida de agua en la sudoración. La determinación del valor de TEWL se ha mostrado extraordinariamente informativo y se puede utilizar más para el diagnóstico de piel agrietada o cuarteada, para la determinación de la compatibilidad de agentes tensioactivos de diferente estructura química y similares.

30 Para la belleza y el cuidado de la piel es de máxima importancia la proporción de agua en la capa de la piel superior. Se puede influir convenientemente sobre ésta en extensión ilimitada mediante introducción de reguladores de humedad.

35 Los agentes tensioactivos, que son generalmente componentes de preparados de limpieza, pueden aumentar el valor de pH en la capa córnea de manera prolongada, lo que impide en gran medida procesos regenerativos, que sirven para la recuperación y regeneración de la función de barrera. En este caso, entre regeneración y la pérdida de sustancias esenciales mediante extracción regular, en la capa córnea se ajusta un estado de equilibrio nuevo, frecuentemente muy desfavorable, que deteriora decisivamente la apariencia externa de la piel y el funcionamiento fisiológico de la capa córnea.

40 Ya en el caso de un baño de agua simple sin adición de agentes tensioactivos se produce primeramente un hinchamiento de la capa córnea de la piel, dependiendo el grado de este hinchamiento, por ejemplo, de la duración del baño y su temperatura. Simultáneamente se lavan, o bien se lixivian sustancias hidrosolubles, por ejemplo componentes de suciedad hidrosolubles, pero también sustancias propias de la piel, que son responsables de la capacidad de retención de agua de la capa córnea. Mediante sustancias tensioactivas propias de la piel se disuelven y se lavan también grasas de la piel en cierta medida. Tras hinchamiento inicial, esto ocasiona un claro secado subsiguiente de la piel, que se puede intensificar aún mediante aditivos activos de lavado.

5 En el caso de piel sana, estos procesos son insignificantes en general, ya que los mecanismos de protección de la piel pueden compensar tales trastornos de las capas de piel superiores sin mayor problema. No obstante, ya en el caso de desviaciones no patológicas del estado normal, por ejemplo debido a daños por desgaste ambientales, o bien irritaciones, daños lumínicos, piel vieja, etc, el mecanismo de protección de la superficie de la piel está alterado. Bajo ciertas circunstancias, éste ya no es capaz de cumplir su tarea por sus propios medios, y se debe regenerar mediante medidas externas.

10 Además es sabido que la composición y cantidad de lípidos de la capa córnea de la piel modificada patológicamente, seca, y de la piel seca, pero no afectada, de personas de menor y mayor edad difiere del estado normal, que se encuentra en la piel sana, hidratada normalmente, de un grupo de edad homogéneo. En este caso, las modificaciones en la muestra lipídica de piel muy seca, no eccematosa, de pacientes con eccema atópico, representa un caso extremo de las desviaciones que se pueden encontrar en la piel seca de personas de piel sana.

15 La acción de pomadas y cremas sobre la función de barrera y la hidratación de la capa córnea no consiste generalmente en la recuperación, o bien intensificación de las propiedades físico-químicas de las laminillas de lípidos intercelulares. Un efecto parcial esencial se basa en la simple cobertura de las zonas de piel tratadas y la retención de agua resultante resultante de la misma en la capa córnea subyacente. Las sustancias higroscópicas coaplicadas retienen el agua, de modo que se produce un aumento mensurable del contenido en agua en la capa córnea. No obstante, esta barrera puramente física se puede eliminar de nuevo con relativa facilidad. Tras el depósito del producto, la piel vuelve de nuevo rápidamente al estado antes del comienzo del tratamiento. Además, el efecto de cuidado de la piel puede disminuir en el caso de tratamiento regular, de modo que finalmente se alcanza de nuevo el statu quo, incluso durante el tratamiento. En determinados productos, tras el depósito, el estado de la piel empeora temporalmente bajo ciertas circunstancias. Por lo tanto, generalmente no se obtiene, o se obtiene solo en una medida limitada una acción de producto constante.

25 Para apoyar la piel deficitaria en su regeneración natural e intensificar su función fisiológica, recientemente se añaden cada vez más preparados tópicos a mezclas de lípidos intercelulares, que se deben utilizar por la piel para el restablecimiento de la barrera natural. Sin embargo, en el caso de estos lípidos, pero en especial las ceramidas, se trata de materias primas muy caras. Además, su acción es casi siempre mucho menor de lo esperado. Por consiguiente, el objetivo de la presente invención era evitar los inconvenientes del estado de la técnica. En especial la acción de los productos para el cuidado de la piel debía ser fisiológica, rápida y constante.

30 En el sentido de la invención, se debe entender por cuidado de la piel que se intensifique o se restablezca la función natural de la piel como barrera contra influencias ambientales (por ejemplo suciedad, productos químicos, microorganismos) y contra la pérdida de sustancias endógenas (por ejemplo agua, lípidos, electrolitos).

Los productos para el cuidado, tratamiento y purificación de piel seca y cansada son conocidos en sí. Sin embargo, su contribución a la regeneración de una capa córnea intacta fisiológicamente, hidratada y lisa está limitada en cantidad y tiempo.

35 El efecto de pomadas y cremas sobre la función de barrera y la hidratación de la capa córnea se basa esencialmente en la cobertura (oclusión) de las zonas de piel tratadas. La pomada o crema representa por así decirlo una segunda barrera (artificial), que impedirá la pérdida de agua de la piel. Esta barrera física se puede eliminar de nuevo de modo correspondientemente fácil – a modo de ejemplo con agentes de limpieza –, con lo cual se obtiene de nuevo el estado original, deteriorado. Además, el efecto de cuidado de la piel puede disminuir en el caso de tratamiento regular. Tras el depósito de la aplicación de producto, la piel vuelve de nuevo rápidamente al estado antes del comienzo del tratamiento. En determinados productos, el estado de la piel empeora incluso temporalmente bajo ciertas circunstancias. Por lo tanto, generalmente no se obtiene, o se obtiene solo en una medida limitada una acción de producto constante.

45 El efecto de algunos preparados farmacéuticos sobre la función de barrera de la piel consiste incluso en un deterioro de la barrera selectivo, que posibilitará que los productos activos puedan penetrar en, o bien a través de la piel. En este caso se debe aceptar en parte una apariencia alterada de la piel como efecto secundario.

El efecto de productos de limpieza beneficiosos consiste esencialmente en un retorno eficiente con sustancias similares a lípidos sebáceos. Mediante la reducción simultánea del contenido en agentes tensioactivos de tales preparados se pueden limitar ulteriormente los deterioros en la barrera de capa córnea.

50 Antioxidantes, preferentemente aquellos que se emplean en preparados cosméticos o dermatológicos para el cuidado de la piel. En especial, la invención se refiere también a preparados cosméticos y dermatológicos que contienen tales antioxidantes. En una forma de realización preferente, la presente invención se refiere a preparados cosméticos y farmacéuticos para la profilaxis y el tratamiento del envejecimiento de la piel, en especial del envejecimiento de la piel provocado por procesos oxidativos.

Los antioxidantes son sustancias que impiden procesos de oxidación, o bien que impiden la autooxidación de grasas que contienen compuestos insaturados. Los antioxidantes que se utilizan también en el campo de la cosmética y la farmacia son, por ejemplo, alfa-tocoferol, sesamol, derivados de ácido gálico, butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno.

- 5 Principalmente se emplean antioxidantes como sustancias protectoras contra la descomposición de preparados que los contienen. Sin embargo, es sabido que se pueden presentar procesos de oxidación no deseados también en la piel humana y animal. Tales procesos juegan un papel esencial en el envejecimiento de la piel.

En el artículo "*Skin Diseases Associated with Oxidative Injury*" en "*Oxidative Stress in Dermatology*", páginas 323 y siguientes (Marcel Decker Inc., Nueva York, Basilea, Hong Kong, editor: Jürgen Fuchs, Frankfurt, y Lester Packer, Berkeley/California), se indican deterioros oxidativos de la piel y sus causas más próximas.

- 10 Por ejemplo la radiación UV puede conducir a reacciones fotooxidativas, interviniendo entonces los productos de reacción fotoquímicos en el metabolismo de la piel.

- 15 En el caso de tales productos de reacción fotoquímicos se trata predominantemente de compuestos radicalarios, por ejemplo radicales hidroxilo, radicales hidroperoxilo, así como iones superóxido. También los fotoproductos radicalarios indefinidos, que se producen en la propia piel, pueden participar en reacciones secundarias incontroladas debido a su reactividad elevada. No obstante, también el oxígeno singlete, un estado excitado no radicalario de la molécula de oxígeno, se puede presentar en el caso de radiación UV, así como epóxidos de vida corta y muchos otros. El oxígeno singlete se distingue frente al oxígeno triplete presente normalmente (estado básico radicalario), por ejemplo, por su reactividad acrecentada. Sin embargo, también existen estados triplete excitados, reactivos (radicalarios) de la molécula de oxígeno.

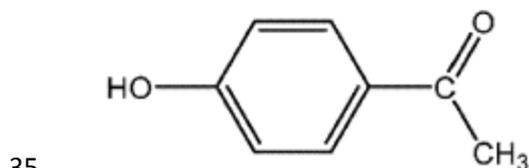
- 20 También para prevenir tales reacciones, a las formulaciones cosméticas, o bien dermatológicas, se pueden incorporar adicionalmente antioxidantes y/o capturadores de radicales. Además de la radiación UV, también otros tóxicos medioambientales, como por ejemplo ozono, humo de cigarrillos, productos químicos oxidantes, iones metálicos (hierro, níquel, cobre, etc.), óxidos de azufre y nitrógeno, inducen estrés oxidativo en la piel, y favorecen de este modo el envejecimiento prematuro de la piel.

- 25 También la acción del calor puede conducir a un aumento considerable del nivel de peróxido lipídico de la piel dañada, e incluso procesos metabólicos normales pueden inducir estrés oxidativo.

#### Tarea de la invención

- 30 Era tarea de la presente invención poner remedio a los inconvenientes del estado de la técnica. En especial era una tarea de la presente invención poner a disposición productos activos y productos que actuaran como antioxidantes in vivo y/o que contrarrestaran el envejecimiento de la piel ocasionado por el esfuerzo oxidativo.

Un antioxidante conocido y altamente eficaz es la 4-hidroxiacetofenona, que se distribuye, entre otras, por la compañía Symrise bajo el nombre comercial Symsave(R) H<sup>+</sup> (véase <https://www.symrise.com/newsroom/article/multiple-benefits-for-cosmetics-with-symsaveR-h/>). Éste tiene el nº CAS 99-93-4, y se distingue por la siguiente estructura química:



El inconveniente de esta sustancia consiste en que su solubilidad en disolventes cosméticos, como aceites o lípidos, es apenas moderada, lo que limita su empleo en preparados cosméticos o dermatológicos – casi siempre oleaginosos –.

- 40 Por lo tanto, era tarea de la presente invención remediar estos estados perniciosos y mostrar vías para poder aumentar la concentración de uso de 4-hidroxiacetofenona en forma disuelta.

#### Descripción de la invención

Es objeto de la invención una combinación de productos activo que contiene o está constituido por

- (a) 4-hidroxiacetofenona y

(b) Al menos un monoéster de

(b1) Glicerina con un ácido alcanocarboxílico lineal o ramificado con 6 a 14 átomos de carbono y/o

(b2) Oligoglicerina con un ácido alcanocarboxílico lineal o ramificado.

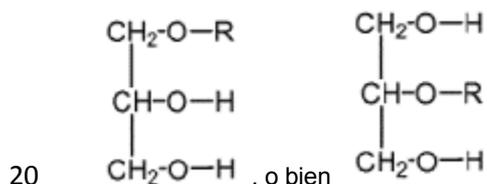
5 Era sorprendente e imprevisible para el especialista que las combinaciones de productos activos de uno o varios tales ésteres de glicerina y/u oligoglicerina de ácidos alcanocarboxílicos de cadena ramificada y/o de cadena no ramificada y 4-hidroxiacetofenona, así como los preparados cosméticos y dermatológicos que contienen estas combinaciones de productos activos, remediaran los inconvenientes del estado de la técnica.

Ésteres de glicerina y oligoglicerina

10 El éster o los ésteres de glicerina y/u oligoglicerina de ácidos alcanocarboxílicos de cadena ramificada y/o de cadena no ramificada ventajosos según la invención son preferentemente una o varias sustancias seleccionadas a partir del grupo

- 15
- De monoésteres de ácido monocarboxílico de monoglicerina,
  - De monoésteres de ácido monocarboxílico de diglicerina,
  - De monoésteres de ácido monocarboxílico de triglicerina,
  - De monoésteres de ácido dicarboxílico de monoglicerina,
  - De monoésteres de ácido dicarboxílico de diglicerina, y
  - De monoésteres de ácido dicarboxílico de triglicerina.

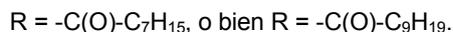
Los monoésteres de ácido mono-, o bien dicarboxílico de monoglicerina según la invención se reproducen mediante la fórmula general



representando R un resto acilo ramificado o no ramificado con 6-14 átomos de carbono. R se selecciona ventajosamente a partir del grupo de restos acilo no ramificados. Los ácidos grasos, o bien ácidos monocarboxílicos que sirven como base para estos ésteres son los siguientes:

Ácido hexanoico	Ácido caprónico	R = -C(O)-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> )
Ácido heptanoico	Ácido enantoico	R = -C(O)-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> )
Ácido octanoico	Ácido caprílico	R = -C(O)-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> )
Ácido nonanoico	Ácido pelargónico	R = -C(O)-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> )
Ácido decanoico	Ácido caprílico	R = -C(O)-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> )
Ácido undecanoico		R = -C(O)-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> )
Ácido undecenoico		R = -C(O)-C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> )
Ácido dodecanoico	Ácido láurico	R = -C(O)-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> )
Ácido tridecanoico		R = -C(O)-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> )
Ácido tetradecanoico	Ácido mirístico	R = -C(O)-C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> ),

De modo especialmente ventajoso, R representa el resto octanoilo (resto ácido caprílico), o bien el resto decanoílico (resto ácido caprílico), es decir, mediante las fórmulas



En este documento, en especial en los ejemplos, se emplean las siguientes abreviaturas:

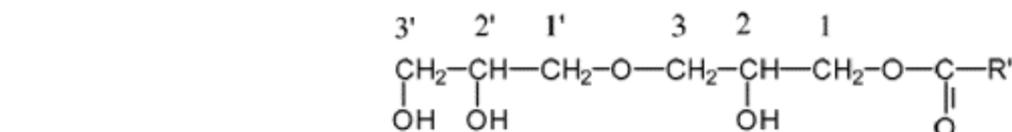
- 5 GMCy para monocaprilato de glicerina,  
 GMC para monocaprinato de glicerina,  
 GML para monolaurato de glicerina,  
 GMS para monoestearato de glicerina,  
 GMU para monoundecilato de glicerina.
- 10 En los ésteres de glicerina esterificados en posición 1 de la glicerina, la posición 2 es un centro de asimetría. Según la invención son activas e igualmente ventajosas la configuración 2S y 2R. Se ha mostrado conveniente emplear mezclas racémicas de estereoisómeros.

- 15 En los preparados dermatológicos, el contenido en GMCy y/o GMC asciende ventajosamente a 0,1-10,0 % en peso, preferentemente 0,1 a 5 % en peso, de modo especialmente preferente 0,2-2 % en peso, referido respectivamente al peso total de la respectiva formulación.

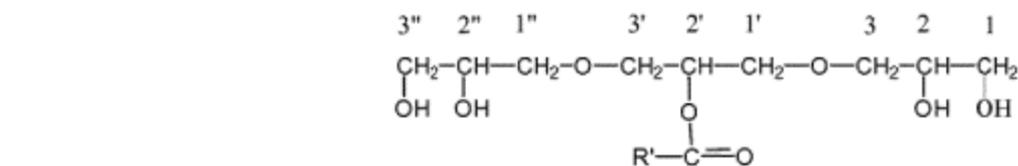
Según la invención, las unidades di-, o bien triglicerina de los monoésteres de ácido diglicerín-mono-, o bien –dicarboxílico, o bien monoésteres de ácido triglicerín-mono-, o bien –dicarboxílico según la invención, se presentan como moléculas lineales no ramificadas, es decir, “moléculas de monoglicerina” eterificadas a través de los respectivos grupos OH en posición 1, o bien 3.

- 20 Se puede tolerar una pequeña proporción de unidades cíclicas de di-, o bien triglicerina, así como moléculas de glicerina eterificadas a través del grupo OH en posición 2. No obstante, es ventajoso mantener tales impurezas lo más reducidas posible.

Los monoésteres de ácido mono-, o bien dicarboxílico de diglicerina según la invención están caracterizados preferentemente por la siguiente estructura (se indican posiciones de sustitución):



Representando R' un resto hidrocarburo, ventajosamente un resto alquilo o alqueno ramificado o no ramificado con 5 a 17 átomos de C. Los monoésteres de ácido mono-, o bien dicarboxílico de triglicerina se caracterizan preferentemente por la siguiente estructura (se indican posiciones de sustitución):



Representando R'' un resto hidrocarburo, ventajosamente un resto alquilo o alqueno ramificado o no ramificado con 5 a 17 átomos de C. Los ácidos monocarboxílicos en los que se basan estos ésteres son los siguientes:

Ácido hexanoico	Ácido caprílico	R', o bien R'' = -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
Ácido heptanoico	Ácido enantoico	R', o bien R'' = -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>

Ácido octanoico	Ácido caprílico	R', o bien R'' = -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>
Ácido nonanoico	Ácido pelargónico	R', o bien R'' = -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>
Ácido decanoico	Ácido caprílico	R', o bien R'' = -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>
Ácido undecanoico		R', o bien R'' = -C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>
Ácido 10-undecenoico	Ácido undecilénico	R', o bien R'' = -C <sub>10</sub> H <sub>19</sub>
Ácido dodecanoico	Ácido láurico	R', o bien R'' = -C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>
Ácido tridecanoico		R', o bien R'' = -C <sub>12</sub> H <sub>23</sub>
Ácido tetradecanoico	Ácido mirístico	R', o bien R'' = -C <sub>13</sub> H <sub>27</sub>
ácido pentadecanoico		R', o bien R'' = -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>
Ácido hexadecanoico	Ácido palmítico	R', o bien R'' = -C <sub>15</sub> H <sub>31</sub>
Ácido heptadecanoico	Ácido margárico	R', o bien R'' = -C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>
Ácido octadecanoico	Ácido esteárico	R', o bien R'' = -C <sub>17</sub> H <sub>35</sub>

De modo especialmente conveniente, R' y R'' se seleccionan a partir del grupo de restos alquilo no ramificados con números de C impares, en especial con 9, 11 y 13 átomos de C.

5 En general, los monoésteres de ácido monocarboxílico de diglicerina son preferentes a los de triglicerina. Son muy especialmente convenientes:

Monocaprilato de diglicerina	DMCy	R' = 7
Monocaprinato de diglicerina	DFMC	R' = 9
Monolaurato de diglicerina	DML	R' = 11
Monolaurato de triglicerina	TML	R' = 11
Monolaurato de diglicerina	DML	R' = 11
Monomiristato de triglicerina	TMM	R' = 13

El monocaprinato de diglicerina (DMC) se ha mostrado como monoéster de ácido monocarboxílico de diglicerina según la invención.

10 Los monoésteres de ácido monocarboxílico de diglicerina según la invención se presentan preferentemente en posición 1, los ésteres de ácido monograso de triglicerina según la invención preferentemente en posición 2'.

Según una forma ventajosa de realización de la presente invención se emplea una proporción adicional de di- o triglicerina esterificada en otras posiciones, así como, en caso dado, una proporción de diferentes diésteres de di-, o bien triglicerina.

15 Los ésteres de diglicerina, que se distinguen por dos, y los ésteres de triglicerina, que se distinguen por tres centros de asimetría, son eficaces según la invención en todas sus configuraciones.

En el caso de los ésteres de diglicerina, los centros de asimetría son la posición 2 y la posición 2'. Según la invención son activas y asimismo ventajosas las configuraciones 2S2'S, 2R2'S, 2S2'R y 2R2'R.

5 En el caso de los ésteres de triglicerina, los centros de asimetría son las posiciones 2, 2' y 2''. Según la invención son activas y asimismo ventajosas las configuraciones 2S2'S2''S-, 2R2'S2''S-, 2S2'R2''S-, 2R2'R2''S-, 2S2'S2''R-, 2R2'S2''R-, 2S2'R2''R- y 2R2'R2''R-.

Se ha mostrado conveniente emplear mezclas racémicas de estereoisómeros.

Es ventajoso seleccionar el contenido en (i) monoésteres de ácido mono, di- y/o triglicerín-mono-, o bien dicarboxílico y (ii) ácido, o bien ácidos dialquilcarboxílicos, de modo que se produzcan proporciones (i) : (ii) de 10:1 a 1:10, en especial como 5:1 a 1:5, de modo muy especialmente ventajoso como 2:1 a 1:2:5.

10 Un éster de ácido graso de glicerina especialmente preferente es el caprilato de glicerilo. Las materias primas comerciales contienen habitualmente ésteres de glicerina con una mezcla de ácidos grasos de diferente longitud de cadena. Por consiguiente, los caprilatos de glicerilo pueden contener mezclas de ácidos grasos con una longitud de cadena predominantemente de C6 a C12. Los caprilatos de glicerilo preferentes, que están constituidos por mezclas de ácidos grasos de cadena media, contienen típicamente una longitud media de cadena de ácido graso de aproximadamente C8. Un representante preferente de estos caprilatos de glicerilo tiene el número CAS 26402-26-6.

15 Otro éster de ácido graso de glicerina especialmente preferente es el 2-caprato de poliglicerilo, o bien 2-monodecanoato de poliglicerilo. Las sustancias comerciales de este éster de ácido graso de glicerina representan mezclas de diglicerinas en promedio con ácidos grasos, que presentan una longitud de cadena media de aproximadamente C10. En este caso se presentan típicamente longitudes de cadena de ácido graso concretas predominantemente de C6 a C14. Un representante típico de esta clase de sustancias tiene el número CAS 156153-06-9.

20 De modo especialmente ventajoso, los preparados según la invención, que contienen combinaciones de productos activos según la invención, están caracterizados por que las combinaciones de productos activos se presentan en concentraciones de 0,05 a 10,00 % en peso, preferentemente 0,1 a 5,0 % en peso, referido respectivamente al peso total de los preparados.

Ventajosamente se seleccionan proporciones ponderales de la cantidad total de uno o varios ésteres de glicerina y/u oligoglicerina de ácidos alcanocarboxílicos de cadena ramificada y/o de cadena no ramificada respecto a la cantidad de 4-hidroxiacetofenona a partir del intervalo de 20 a 1 hasta 1 a 20, preferentemente de 10 a 1 hasta 1 a 10, en especial preferentemente de 5 a 1 hasta 1 a 5.

30 Las concentraciones de empleo de 4-hidroxiacetofenona preferentes en preparados cosméticos o dermatológicos se seleccionan a partir del intervalo de 0,001 % a 2 %, preferentemente de 0,01 % a 1,5 %, en especial preferentemente de 0,1 % a 1 %, referido respectivamente al peso total de los preparados.

#### Antioxidantes

Los preparados según la invención pueden presentar un contenido adicional en antioxidantes.

35 Los antioxidantes se seleccionan preferentemente a partir del grupo constituido por aminoácidos (por ejemplo glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, imidazoles (por ejemplo ácido urocanínico) y sus derivados, péptidos, como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (por ejemplo anserina), carotenoides, carotenos (por ejemplo  $\alpha$ -caroteno, beta-caroteno, licopina) y sus derivados, ácido clorogénico y sus derivados, ácido lipónico y sus derivados, tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y su éster de glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoilo, oleilo, gamma-linoleilo, colesterilo y glicerilo, así como sus sales, tiodipropionato de dilaurilo, además de queladores (metálicos) (por ejemplo ácidos  $\alpha$ -hidroxigrasos, ácido palmítico, ácido fítico),  $\alpha$ -hidroxiácidos (por ejemplo ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), EDTA, EGTA y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados (por ejemplo ácido gamma-linolénico, ácido linoleico, ácido oleico), ácido fólico y sus derivados, ubiquinona y ubiquinol y sus derivados, vitamina C y derivados (por ejemplo palmitato de ascorbilo, fosfato de Mg-ascorbilo, acetato de ascorbilo), tocoferoles y derivados (por ejemplo acetato de vitamina E), vitamina A y derivados (palmitato de vitamina A), así como ácido rutínico y sus derivados,  $\alpha$ -glicosilrutina, ácido ferúlico, furfúridenglucitol, butilhidroxitolueno, ácido úrico y sus derivados, urea, pantenol, cinc y sus derivados (por ejemplo ZnO), TiO<sub>2</sub>, resveratrol, extracto de cortezas de magnolia (que contiene magnolol, honokiol) y los derivados apropiados según la invención (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de estos productos activos citados.

La cantidad de antioxidantes citados anteriormente (uno o varios compuestos) en los preparados asciende preferentemente a 0,001 hasta 10 % en peso, de modo especialmente preferente 0,05 a 5 % en peso, en especial 0,1 a 2 % en peso, referido al peso total del preparado.

- 5 En tanto la vitamina E y/o sus derivados representen el antioxidante o los antioxidantes, es ventajoso seleccionar sus concentraciones respectivas a partir del intervalo de 0,001 a 5 % en peso, referido al peso total de la formulación.

En tanto la vitamina A, o bien derivados de vitamina A, o bien carotenos, o bien sus derivados, representen el antioxidante o los antioxidantes, es ventajoso seleccionar sus concentraciones respectivas a partir del intervalo de 0,001 a 1 % en peso, referido al peso total de la formulación.

#### Formulaciones

- 10 Las combinaciones de productos activos utilizadas según la invención se pueden incorporar sin dificultad en formulaciones cosméticas o farmacéuticas de uso común, ventajosamente en sprays de bomba, sprays de aerosol, cremas, pomadas, tinturas, lociones, productos para el cuidado de las uñas (por ejemplo esmaltes de uñas, quitaesmaltes, bálsamo para uñas), y similares. En caso dado, también es ventajoso tamponar las composiciones según la invención. Es ventajoso seleccionar un intervalo de pH de 3,5-8,0. Es especialmente conveniente seleccionar el valor de pH en un intervalo de 4,5-7,5.

Las formulaciones cosméticas y/o dermatológicas según la invención pueden estar compuestas como es habitual y servir para el tratamiento de la piel y/o del cabello en el sentido de un tratamiento dermatológico, o de un tratamiento en el sentido de los cuidados cosméticos. No obstante, éstas se pueden utilizar también en productos de maquillaje en la cosmética decorativa.

- 20 Las formulaciones cosméticas y/o dermatológicas según la invención se aplican sobre la piel y/o el cabello en cantidad suficiente del modo habitual para cosméticos y dermatológicos.

Son ventajosos aquellos preparados que se presentan en la forma de un agente de protección solar. Éstos contienen ventajosamente de modo adicional al menos un filtro UVA y/o al menos un filtro UVB y/o al menos un pigmento inorgánico.

- 25 Los preparados cosméticos para la protección de la piel ante la radiación UV según la invención se pueden presentar en diversas formas, tales como se emplean habitualmente para este tipo de preparados. Éstos pueden representar, por ejemplo, una disolución, una emulsión de tipo agua en aceite (W/O) o de tipo aceite en agua (O/W), o una emulsión múltiple, por ejemplo de tipo agua en aceite en agua (W/O/W), un gel, una hidrodispersión, una barra sólida o también un aerosol.

- 30 Los preparados cosméticos según la invención pueden contener adyuvantes cosméticos, tales como se emplean habitualmente en tales preparados, por ejemplo agentes conservantes, bactericidas, antioxidantes, perfumes, agentes para la inhibición del espumado, colorantes, pigmentos, que tienen un efecto colorante, agentes espesantes, sustancias tensioactivas, emulsionantes, sustancias plastificantes, sustancias humectantes y/o hidratantes, grasas, aceites, ceras u otros componentes habituales de una formulación cosmética, como alcoholes, polioles, polímeros, estabilizadores de espuma, electrólitos, disolventes orgánicos o derivados de silicona. Las emulsiones son preferentes según la invención y contienen, por ejemplo, las citadas grasas, aceites, ceras y otros cuerpos grasos, así como agua y un emulsionante, como se emplea habitualmente para tal tipo de formulación.

- 40 Los geles según la invención contienen habitualmente alcoholes de bajo índice de C, por ejemplo etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina y agua, o bien un aceite citado anteriormente en presencia de un agente espesante, que es preferentemente dióxido de silicio o un silicato de aluminio en el caso de geles oleaginosos-alcohólicos, preferentemente un poliacrilato en el caso de geles acuosos-alcohólicos o alcohólicos.

Las barras sólidas según la invención contienen, por ejemplo, ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos o ésteres de ácidos grasos. Son preferentes barras para el cuidado de los labios, así como barras desodorantes ("Deo-Sticks").

- 45 Como agente propulsor para preparados cosméticos o dermatológicos según la invención, pulverizables a partir de recipientes de aerosol, son apropiados los agentes propulsores muy volátiles, licuados, habituales conocidos, por ejemplo hidrocarburos (propano, butano, isobutano), que se pueden emplear por separado o en mezcla entre sí. También es ventajoso emplear aire a presión.

Ventajosamente, los preparados según la invención pueden contener además sustancias que absorben la radiación UV en la zona UVB, ascendiendo la cantidad total de sustancias filtrantes, por ejemplo, a 0,1 hasta 30 % en peso,

preferentemente 0,5 a 10 % en peso, en especial 1 a 6 % en peso, referido al peso total del preparado, para poner a disposición preparados cosméticos que protegen la piel de la zona total de radiación ultravioleta.

5 En el caso de preparados cosméticos para el cuidado del cabello se trata, por ejemplo, de agentes para el lavado con champú, preparados que se aplican en el enjuague del cabello antes o después del lavado con champú, antes o después del tratamiento permanente, antes o después del teñido o decoloración de los cabellos, preparados para el secado o la fijación del cabello, preparados para el teñido o la decoloración, una loción de pelo y de tratamiento, una laca para el cabello o un agente para permanente.

10 Los preparados cosméticos contienen productos activos y adyuvantes, tales como se emplean habitualmente para este tipo de preparados para el cuidado del cabello y el tratamiento del cabello. Como adyuvantes sirven agentes conservantes, sustancias tensioactivas, sustancias para la inhibición del espumado, emulsionantes, agentes espesantes, grasas, aceites, ceras, disolventes orgánicos, bactericidas, perfumes, colorantes o pigmentos, cuya tarea consiste en teñir el cabello o el propio preparado, electrólitos, preparados contra el engrasado del cabello.

15 Los preparados cosméticos que representan un agente para el lavado con champú o un preparado de lavado, ducha o baño, contienen preferentemente al menos una sustancia tensioactiva aniónica, no iónica o anfótera, o mezclas de las mismas, al menos un ácido carboxílico dialquilsustituido en medio acuoso y adyuvante, tales como se emplean habitualmente a tal efecto.

Aplicabilidad industrial

20 Otro objeto de la invención se refiere al empleo de monoésteres de glicerina con un ácido alcanocarboxílico lineal o ramificado con 6 a 14 átomos de carbono y/u oligoglicerina con un ácido alcanocarboxílico lineal o ramificado para la mejora de la solubilidad de 4-hidroxiacetofenona en preparados que contienen aceite o aceites cosméticos.

Los siguientes ejemplos explicarán las configuraciones de las presentes invenciones. Los datos se refieren siempre a % en peso, en tanto no se indique otra cosa.

Ejemplos

Ensayos de solubilidad

25 La puesta en práctica de ensayos de solubilidad se efectuó a 2 temperaturas diferentes: a temperatura ambiente (aprox. 20°C) y a 35°C.

30 La 4-hidroxiacetofenona blanca, cristalina ("4-HAP") se añadió lentamente en pequeñas porciones (durante varias horas) al respectivo disolvente bajo agitación, hasta que ya no pudo disolver más material adicional. En este caso se había alcanzado el límite de solubilidad. El material no disuelto era claramente identificable como precipitado lechoso o cristales aislados. El aditivo (el respectivo éster de glicerina) se añadió igualmente en pequeñas porciones.

Se disolvió completamente 1 % del respectivo éster de glicerina (caprilato de glicerilo, 2-caprato de poliglicerilo) en el disolvente empleado (aceite cosmético) a RT y 35°C.

35 Los experimentos a 35°C se llevaron a cabo en baño de agua. La temperatura se mantuvo constante por sonda de temperatura, que estaba conectada al agitador de calefacción. Los experimentos se llevaron a cabo en vasos roscados de 15 ml para impedir una evaporación del disolvente. Se midió la solubilidad 12-24 horas tras la última adición de sustancia, de modo que se pudo equilibrar el sistema. Emulsionantes conocidos, como estearatos de glicerilo y estearatocitratos de glicerilo, no mostraban influencia sobre la solubilidad de 4-hidroxiacetofenona. Esto es sorprendente, ya que, como es sabido, los emulsionantes como sustancias tensioactivas tienen una influencia positiva sobre la solubilidad de materias primas cosméticas. Los ensayos de solubilidad se llevaron a cabo en el aceite cosmético conocido "benzoato de C12-15 alquilo", disponible, entre otros, bajo el nombre comercial Tegesoft® TN B de la firma Evonik. Los resultados se reflejan en la Tabla 1:

Tabla 1

Ensayos de solubilidad

Ésteres de glicerina	Solubilidad "HAP" a RT	Solubilidad "HAP" a 35°C
Sin	2 % disuelto (cristales a 2,25 %)	2,5 % disuelto (cristales con 3 %)

## ES 2 709 379 T3

1 % de caprilato de glicerilo	2,25 % disuelto	3 % disuelto (aumento en comparación con 2,5 % sin éster)
1 % de 2-caprato de poliglicerilo	2,25 % no disuelto completamente	3 % disuelto (aumento en comparación con 2,5 % sin éster)
0,5 % de 2-caprato de poliglicerilo	2,25 % disuelto	

### Ejemplos de aplicación

Receta de ejemplo 1: crema de día O/W	% en peso
Estearato PEG-40	1,5
Estearato de glicerilo	1
Alcohol cetílico	3
Dimeticona	2
Benzoato de alquilo C12-C15	5
Dicaprililéter	2
Metoxicinamato de octilo	5
Butilmetoxidibenzoilmetano (por ejemplo Parsol® 1789)	1,5
4-hidroxiacetofenona	0,5
Acrilato C10-30 alquil acrilato polímero cruzado	0,2
Perfume	0,2
EDTA	0,2
Acetato de tocoferilo	0,3
Glicerina	9
Fenoxietanol	0,5
Caprilato de glicerilo	0,3
Hidróxido sódico (pH 6 ajustado)	q.s.
Agua	Hasta 100

Receta de ejemplo 2: crema de noche O/W	% en peso
Estearatocitrato de glicerilo	2
Estearato de glicerilo	2
Alcohol esteárico	2

ES 2 709 379 T3

Ciclometicona	3
Dicaprililéter	3
Benzoato de C12-15 alquilo	5
Grasa neutra	1
Carbómero	0,3
Metilparabeno	0,3
2-caprato de poliglicerilo	0,4
4-hidroxiacetofenona	0,7
Glicerina	5
EDTA	0,2
Perfume	0,2
Hidróxido sódico (pH 5 ajustado)	q.s.
Agua	Hasta 100

## ES 2 709 379 T3

Receta de ejemplo 3: crema de protección solar	% en peso
10-estearato de poliglicerilo	1,5
Estearato de glicerilo	3
Octildodecanol	3
Butilmetoxidibenzoilmetano (por ejemplo Parsol® 1789)	2
Metoxicinamato de octilo	5
Dióxido de titanio	1
Dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato	1
Dietilhexil butamido triazona	1
Benzoato de C12-15 alquilo	5
Fenoxietanol	0,4
Ácido poliacrílico	0,3
Goma xantana	0,1
Butilenglicol	3
Glicerina	10
EDTA	0,1
Perfume	0,4
Pantenol	0,5
Caprilato de glicerilo	0,5
4-hidroxiacetofenona	0,2
Hidróxido sódico (pH 6 ajustado)	q.s.
Agua	Hasta 100

ES 2 709 379 T3

Receta de ejemplo 4: crema O/W	% en peso
3-metilglucosadiestearato de poliglicerilo	3
Estearato de glicerilo	1
Alcohol behénico	1
Benzoato de C12-15 alquilo	6
Carbonato de dicaprililo	2
Triglicérido de ácido caprílico/ácido caprínico	2
2,4-bis-[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (Tinosorb® S)	1
Octocrileno	6
Ácido tereftaliliden dialcanfor sulfónico	1
4-hidroxiacetofenona	1
2-caprato de poliglicerilo	0,5
Acrilato C10-30 alquil acrilato polímero cruzado	0,3
Carragenano	0,1
Glicerina	6
EDTA	0,2
Fenoxietanol	0,5
Nicianamida	0,2
Hidróxido sódico (pH 7 ajustado)	q.s.
Agua	Hasta 100

ES 2 709 379 T3

Receta de ejemplo 5: roll-on de macroemulsión	% en peso
Polietilenglicol(21)esteariléter	3,0
Polietilenglicol(2)esteariléter	2,0
Polipropilenglicol(15)esteariléter	2,0
EDTA	0,2
4-hidroxiacetofenona	0,3
Perfume, antioxidantes	q.s.
2-etilhexilglicerínéter (octoxiglicerina)	0,5
Hexanodiol	2,0
2-caprato de poliglicerilo	0,3
Clorohidrato de aluminio	5,0
Agua	Hasta 100

Receta de ejemplo 6: microemulsión translúcida para pulverizadores	% en peso
Polioxietilen(20)cetilesteariléter	2,0
Polioxietilen(12)cetilesteariléter	1,0
Estearato de glicerina	2,5
Alcohol cetilesteárico	0,5
Palmitato de cetilo	0,5
4-hidroxiacetofenona	0,2
Di-n-octiléter	8,0
Glicerina	3,0
Caprilato de glicerilo	0,3
Pentanodiol	2,0
Clorohidrato de aluminio	4,0
Perfume, antioxidantes	q.s
Agua	Hasta 100

ES 2 709 379 T3

Receta de ejemplo 7	% en peso
Alcohol cetilesteárico	3
Triglicérido de ácido caprílico/ácido caprínico	4
Dicaprililéter	2
Benzoato de C12-15 alquilo	4
Cetilfosfato potásico	0,3
Fosfato de dialmidón	1
Copolímero aciloildimetiltauraUVP amónico (Aristoflex AVC®)	0,5
Goma xantana	0,2
4-hidroxiacetofenona	0,4
Caprilato de glicerilo	0,3
Rucinol	0,1
Glicerina	7
EDTA	0,2
Conservante	q.s.
Bisulfito sódico	0,1
Hidróxido sódico (pH 5,5 ajustado)	q.s
Agua 100 %	Hasta 100

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Combinación de productos activos que contiene o está constituida por
  - (a) 4-hidroxiacetofenona y
  - (b) Al menos un monoéster de
- 5 (b1) Glicerina con un ácido alcanocarboxílico lineal o ramificado con 6 a 14 átomos de carbono y/o
- (b2) Oligoglicerina con un ácido alcanocarboxílico lineal o ramificado.
- 2.- Combinación de productos activos según la reivindicación 1, caracterizada por que el componente (b) es caprilato de glicerilo.
- 10 3.- Combinación de productos activos según la reivindicación 1, caracterizada por que el componente (b) es 2-caprilato de poliglicerilo.
- 4.- Combinación de productos activos según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que contiene los componentes (a) y (b) en proporción ponderal de 1:20 a 20:1.
- 5.- Preparados cosméticos o dermatológicos, que contienen una combinación de productos activos según una de las reivindicaciones 1 a 4.
- 15 6.- Preparados según la reivindicación 5, caracterizado por que contiene la combinación de productos activos en cantidades de 0,05 a 10 % en peso, referido a los preparados.
- 7.- Uso de monoésteres de glicerina con un ácido alcanocarboxílico lineal o ramificado con 6 a 14 átomos de carbono y/u oligoglicerina con un ácido alcanocarboxílico lineal o ramificado para la mejora de la solubilidad de 4-hidroxiacetofenona en preparados que contienen aceite o aceites cosméticos.