

Sandra Fabiola González Gutiérrez.

Abogada- Attorney in Law

Medellín, 11 de junio de 2024

Señora

Edna Marcela Ramirez Orozco

Directora de nuevas creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Bogotá-Colombia

Asunto: Respuesta al Requerimiento del Oficio No. 4960 de 8 de marzo de 2024.

Ref. Expediente: N° NC2021/0000125

La suscrita Sandra Fabiola González Gutiérrez, mayor de edad, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en calidad de apoderada especial de la Dr. Liliana Patricia Ramírez Ríos, en virtud del requerimiento de la referencia en el expediente radicado N° NC2021/0000125, me permito dar Respuesta en el término legal otorgado en el Oficio No. 4960 de 8 de marzo de 2024, bajo los siguientes términos:

1. Modificaciones presentadas

Las modificaciones presentadas en esta respuesta no implican una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial ni a la modificación presentada de la descripción radicada el 15 de sept. de acuerdo a lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486.

2. Objeto de la invención

La presente invención comprende el producto en forma de polvo empleando una β -dicetona o un polifenol con un alcóxido metálico y su proceso por mecanoquímica para obtenerlo y otros productos como cosméticos, farmacéuticos, colorantes, catalizadores y demás de los mismos.

3. Reivindicaciones

La solicitud fue restringida a una razonable generalización del tipo de material obtenido convirtiendo el capítulo reivindicatorio más conciso de acuerdo a la sugerencia de la Sra. Examinadora en comparación con la solicitud inicial y la presentada en el capítulo reivindicatorio del 15 de sept. de 2023.

4. Reivindicaciones relativas a un uso:

Reiv. 13 (ahora 11) se ha enmendado dado que la solicitud inicial se divulgó que el colorante es para cualquier tipo de sustratos: *"Colorante o tinte para tinción bioquímica para varios sustratos tales como papel, textil, cuero, piedra, madera, polímeros naturales o sintéticos o fibras"*

Sandra Fabiola González Gutiérrez.

Abogada- Attorney in Law

Enmendada en capítulo reivindicatorio radicado el 15 de sept. 2023	13. Colorante textil, colorante queratinoso, colorante de madera, colorante alimenticio, colorante farmacéutico en forma de polvo o como coloides, catalizador para reacciones y polimerización ya sea solos o en combinación con otros colorantes o catalizadores tales como zeolitas; de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
Presentada en esta respuesta	11. Colorante y catalizador de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

La Reiv. 11 reclama un colorante para diferentes substratos y un catalizador tal como fue descrito y reivindicado en la descripción inicial.

Es evidente que la Reiv. 11 no corresponde a un método de usar el complejo metálico que se reclama en las reivindicaciones 1 a 4. La solicitante aclara que no es un método cuya etapa corresponde a una aplicación o forma de uso como lo fue en la Reiv. 16 de la solicitud inicial la cual fue debidamente eliminada en el capítulo reivindicatorio del 15 sept. de 2023.

La solicitante considera que al retirar la frase relacionada con el uso se supera la objeción de la Reiv. 11 por el Artículo 14 de la Decisión 486, la cual había sido objetada por parte de la Sra. Examinadora aduciendo que, aunque ‘pese a que la reivindicación 13 reclama un “colorante ...” la descripción deja claro que hace referencia a la forma de uso del complejo metálico (pág. 26 y 27).’

Cabe advertir que la descripción proviene de una aplicación internacional donde las reivindicaciones de uso son permisibles como en caso de la Reiv. 16 (original). La Sra. Examinadora aduce que la descripción deja claro que hace referencia a la forma de uso del complejo, lo que a mi modo de ver no es cierto.

La descripción de la presente invención presenta el siguiente preámbulo que deja claro que la Reiv. 13 radicada el 15 de sept. 2023 (Reiv. 11 ahora) no es un uso y que son colorantes y catalizadores, entre otros productos. La Sra. Examinadora puede constatar que las págs. 26 y 27 no fueron incluidas en la siguiente tabla:

Resumen (párr.2.) y en pág. 1 (par 2)	<i>“El proceso de producción de estos nuevos colorantes metálicos complejos se caracteriza también por la rápida producción de compuestos coloreados sin utilizar solventes y, por lo tanto, de producción ecológica.”</i>
Resume, ultimo pár., pág. 1, antepenúltimo pár.)	<i>“Además, la presente invención comprende una molécula o formulación para el teñido del cabello...”</i>
Pag 1, renglones 32-34	<i>“La presente invención proporciona un procedimiento para la síntesis de complejos metálicos de β-dicetonas (por ejemplo, curcumina) y/o polifenoles (por ejemplo, ácido ferúlico, quercetina, ácido elágico, lignina) por mecanoquímica y un alimento, un cosmético, un producto farmacéutico o una formulación de pintura de los mismos...”</i>

Sandra Fabiola González Gutiérrez.

Abogada- Attorney in Law

Pág.1, renglones 39-40 y pág. 2, primer par.	<i>“La paleta de colores es muy amplia y varía con los cambios en los reactivos y en la formulación final. Pequeños cambios en la formulación pueden producir una diferencia marcada en color tal como violeta, verde, marrón o negro. Las formulaciones de protección solar con efecto correctivo/camuflaje utilizando los colorantes de complejos metálicos de la presente invención son estables y no se desvanecen. La presente invención también proporciona un tinte para el cabello temporal y semipermanente...”</i>
Pág. 2, renglones 35-37	<i>“Otro propósito de la presente invención es producir un agente colorante[sic] tales como rojo, violeta, verde, marrón y otros con propiedades sanas y con menos reactivos perjudiciales”</i>
Pág. 12, renglón 15	<i>“Catalizadores para reacciones tal[sic] como de polimerización”</i>
Pág. 12, renglón 26 y 27	<i>“...se caracteriza por la producción en una etapa de un catalizador ecológico para reacciones de polimerización.”</i>
Pág. 24, renglones 2-7	<i>“La composición de teñido cosmético de la presente invención proporciona una fuerte firmeza de lavado, y repelencia al agua que hace que el colorante del cabello sea estable frente a la intemperie o a los deportes, como por ejemplo surf o natación, que tiene resistencia al lavado en agua salada o clorada sin detrimento de la estabilidad o sin[sic] goteo coloreado.”</i>
Pág. 24, renglones 31-35	<i>“La presente invención también proporciona una composición de teñido capilar que contiene el tinte de cabello que comprende el complejo producido por la reacción de por lo menos una 8-dicetona y/o por lo menos un polifenol con por lo menos un alcóxido metálico, por lo menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste de un agente humectante, un agente de hinchamiento, un penetrante, un regulador de pH, un surfactante, un perfume, un colorante sintético o natural, un espesante, agua, etc.”</i>
Ej. 2, pág. 28, renglones 17-19	<i>“El filtro solar púrpura con efecto color corrector/camuflaje[sic] forma una textura suave y natural en la piel mientras se enmascara sin empastar. Aunque sea redundante decirlo, no es blanco, por lo tanto, no tiene una apariencia caliza.”</i>

Se aclara que el método de coloración fue eliminado con la eliminación de la Reiv. 16 originalmente presentada a este despacho. Aquí La Solicitante solicita la enmienda de los términos relacionado con *usos* como va ser borrada del título de esta invención. La patente proviene de WIPO y ningún cambio se hizo en la descripción original para evitar conflictos en el procedimiento de patentado. Así como va ser modificado el título de esta invención borrando los términos *usos*, los términos conteniendo “uso” o “usos” se pueden borrar de la descripción en la pág. 26 y 27. Así:

Otros usos-productos

- La presente invención, que comprende la síntesis de un complejo metálico en forma de polvo o coloidal ~~que se va a utilizar~~ como catalizador para varias reacciones o polimerización, se caracteriza por la producción en una etapa de un catalizador ecológico para reacciones de polimerización y su sostenibilidad. Se pueden usar β -dicetonatos de metales transición para sustituir los tóxicos catalizadores de mercurio o de estaño para la formación de poliuretano tales como titanio, cobre.
- ~~El uso de e~~Complejos metálicos en todos los tipos de catálisis.
- ~~Diversos usos en el~~ diseños decorativos en la piel usados en diferentes comunidades a través del mundo, tal como mehndi o ~~interior~~ sindoor.
- Teñido corporal oxidativo
- ~~Al utilizar e~~Complejos de lantánido, con una amplia variedad de materiales que se pueden aplicar en la formación de imágenes por resonancia magnética.
- Precursor de superconductores.
- Agente quelante como intermediario para otras reacciones.
- Colorante o tinte para tinción bioquímica para varios sustratos tales como papel, textil, cuero, piedra, madera, polímeros naturales o sintéticos o fibras.
- ~~Aplicaciones-Productos relacionados~~ con las propiedades ópticas en celdas solares, óptica no lineal, dispositivos de presentación visual, almacenamiento de datos ópticos
- ~~Aplicaciones~~ Productos medicinales y biomédicos que incluyen tanto la formación de imágenes como la terapia.

Así pues, atentamente me permito solicitar a este Despacho que la objeción a este respecto sea retirada ya que los anteriores argumentos son prueba irrefutable de que los complejos metálicos de la presente invención son productos de acuerdo a la Reiv. 11 y son materia patentable.

5. Claridad del título y de las reivindicaciones y de la descripción de la patente

5.1. Título

El título es debidamente reemplazado en la presente descripción. No obstante, solo fue cambiado el termino “química verde” por “mecanoquímica” y “teñido” que hace referencia al uso por “tinte” según el diccionario de RAE y “otros usos de los mismos” por “y demás.”

Sandra Fabiola González Gutiérrez.

Abogada- Attorney in Law

De acuerdo a la RAE:

Teñido es 1. m. Acción y efecto de teñir.
Sin.: tinte, tintura, tinción, pintado.
Sinónimos o afines de teñido: tinte, tintura, tinción, pintado.

Tinte es según la RAE : 2. m. Color con que se tiñe
o 3. m. Sustancia con que se tiñe.

<https://dle.rae.es/teñido> y <https://dle.rae.es/tinte>; en REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española, 23.ª ed., [versión 23.7 en línea]. <<https://dle.rae.es>> [16 de mayo de 2024].

De esta manera el título de la presente invención queda conforme al pár. 27 d de la decisión 486 reflejando y concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud, y retirando acepciones referidas al uso tal como muy amablemente la Sra. Examinadora lo sugiere. Por lo tanto, se supera la objeción formulada por la Sra. Examinadora.

Título en la solicitud presentada en este despacho	Título enmendado en esta respuesta
Complejos metálicos de β -dicetonas y/o polifenoles por química verde, método de preparación de los mismos, protección solar de los mismos, color corrector/camuflaje para la piel y el cabello de los mismos, teñido del cabello de los mismos y otros usos de los mismos.	Complejos metálicos de β -dicetonas y/o polifenoles por mecanoquímica, método de preparación de los mismos, protección solar de los mismos, color corrector/camuflaje para la piel y el cabello de los mismos, tinte del cabello de los mismos y demás

5.2. Reivindicaciones

La solicitante se permite presentar un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza al presentado el 15 de sept. de 2023, con el propósito de superar las objeciones de claridad y concisión presentadas por este Despacho. La solicitante se permite resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación del alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, el cual sigue siendo objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo. Por lo contrario, el nuevo conjunto reivindicatorio se restringe. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

Ahora	Fecha de las Reivindicaciones presentadas	Enmiendas
Reiv 1.	15 sept.	-Se enmienda borrando "coloidal" mirar argumentos en sección examen de patentabilidad. En breve, como se emplea

		un cero solvente en los ingredientes no se puede formar un coloide de acuerdo a la definición de coloidal o coloides según IUPAC. -Cómo se podría redactar la Reiv. 1 sin poner el proceso, aunque se alejara de las recomendaciones de la guía publicada por este despacho? “Las reivindicaciones de productos definidas en términos de un proceso de fabricación son admisibles solamente si los productos como tales cumplen los requisitos de patentabilidad, es decir, cuando son nuevos e inventivos y cuando no se pueden definir por sus características estructurales. Un caso típico es el de los polímeros. Preferentemente, se deben redactar de la forma “Producto X obtenible por el proceso Y”. MAEP, pág. 61 -La “o” fue remplazado por “y/o” para dejar claro que existe la posibilidad de elegir entre la suma (y) o la alternativa de dos opciones (o) ya que resulta imprescindible para evitar ambigüedades tal como la aconseja la RAE (https://www.rae.es/dpd/y). Se reemplaza la formula $[M(OR_x)]_n$ por $[M(OR)_x]_n$ ya que está errónea. Razones para este cambio se pueden encontrar en la descripción pág. 17 renglón 4.
Reiv. 3	Original	Se retoma la reivindicación original para dejar claro la generalidad de todas las β -dicetonas y la generalidad de todos los polifenoles sin ninguna restricción o limitación como en la descripción solicitada en este despacho.
Reiv 4.	15 sept.	Se enmienda añadiendo peso para dejar claro las β -dicetonas y/o los polifenoles pueden ser naturales en los que la composición química y/o estructural es desconocida. Razones para este cambio se pueden encontrar en <i>“En algunos casos en los que el peso molecular no es exactamente conocido, por ejemplo, en el caso de lignina, se puede usar alcóxido metálico de relación en peso a β-dicetona y/o polifenol entre 1/100 y 100/1”</i> pág. 17, renglones 29-31.
Reiv. 6	15 sept.	La temperatura de herramientas mecanoquímicas con monitor o control de la temperatura. Razones para este cambio pueden ser vistas en pág. 19, renglones 30-31, en donde claramente expone que “el proceso de molienda puede llevarse a cabo altas temperaturas o los compuestos reactivos pueden ser calentados antes del inicio del proceso de molienda.”

Reiv. 9	15 sept.	La generalidad de las emulsiones. Una miniemulsión y una microemulsión son clases de emulsiones. Razones para este cambio pueden ser extraídas de la definición de emulsión por IUPAC: 'emulsion' in <i>IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 3rd ed. International Union of Pure and Applied Chemistry; 2006. Online version 3.0.1, 2019. https://doi.org/10.1351/goldbook.E02065.</i>
---------	----------	---

La Reiv. 1 ahora modificada en esta respuesta cumple con todo el requisito de claridad y es, pues, una reivindicación de producto definido por su proceso de fabricación y sus características esenciales, tal como lo plantea la Sra. Examinadora en la Tabla de la pág. 5 del oficio 4960 de 8 de marzo de 2024. En esta respuesta La Solicitante argumentará que su producto es nuevo e inventivo y que cumple con todos los requisitos de patentabilidad.

“Cuando un producto solo se puede definir mediante el procedimiento por el que se obtiene, o cuando se presume que el procedimiento de fabricación confiere al producto final características distintas, el examinador tendrá en cuenta las etapas del procedimiento cuando defina el objeto de la búsqueda y evalúe la patentabilidad de la invención en relación con el estado de la técnica.” (MAEP, pág. 60)

Con las modificaciones realizadas en las reivindicaciones que hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio que se presentan en esta Respuesta, se ha logrado superar las objeciones relacionadas por falta de claridad y concisión y por la generalidad de las β -dicetonas y los polifenoles. El alcóxido de metal se restringe a alcóxido de titanio. Los cambios no modifican de ninguna manera las argumentaciones de nivel novedad e inventivo presentadas en la respuesta al oficio 12569 de 24 de julio de 2023 ya que los alcóxidos de titanio no fueron mencionados en los documentos **D1**, **D2** y **D3**. Además, en lo que refiere al nivel novedad e inventivo del procedimiento, ninguno de los **D1**, **D2** y **D3** divulga un proceso mecanoquímico conforme a la definición de IUPAC. Entonces, ninguno de los Documentos presentados en oficio 12569 contienen todos y cada una de las características esenciales del producto y del procedimiento de la presente invención presentada en esta respuesta. Ver más argumentación en la sección 9 de esta respuesta.

Además, un ligeramente modificado Anexo I (cambio en la numeración de los ejemplos y adicional evidencia dentro de la solicitud original presentada) y un nuevo Anexo II es adjuntado a la descripción tal como la Sra. Examinadora recomienda, donde se presentan los complejos metálicos de β -dicetonas y/o polifenoles obtenidos por la reacción mecanoquímica (por ejemplo, trituración o molienda) de β -dicetonas y/o polifenoles con un alcóxido de titanio en ausencia de solventes de acuerdo a la descripción originalmente presentada. Nada de la información adjunta va más allá del escape de la invención como se presentó originalmente.

De acuerdo con la Manual Andino de Examinación de Patentes (MAEP por sus iniciales):

“La invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo

algunas modalidades particulares reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta.” (MAEP, pág. 42)

Entonces, la presente invención está más que suficientemente descrita para que una persona versada en la técnica pueda reproducir todos y cada uno de los procedimientos para llegar a los productos de la invención de La Solicitante sin que esto exija un proceso inventivo. Toda la generalidad de las reivindicaciones esta presentada en la descripción de la invención.

En conclusión, dada las anteriores aclaraciones y/o modificaciones correspondientes de las reivindicaciones, se considera que el nuevo conjunto de reivindicaciones es claro y conciso y está enteramente sustentado por la descripción e incluye toda la generalidad de las β -dicetonas y/o polifenoles.

5.3. Descripción

“Artículo 28.- La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;
- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;
- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;
- e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes;**
- y,
- f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.” (Decisión 486 de 2000)

La Sra. Examinadora aduce que el Artículo 28 e (énfasis añadido) de la Decisión de 486 no se cumple a pesar de los ejemplos 1-3 del capítulo descriptivo y los 11 más ejemplos adicionales.

De acuerdo a una publicación en su mismo despacho,

*“Un sólo ejemplo o un número razonable de ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, **junto con sus conocimientos generales**, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no sólo algunas especies particulares reivindicadas, sin que requiera de un esfuerzo inventivo. En tal caso, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada **no será condición necesaria para la suficiencia**, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción.”* Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y modelo de utilidad, GESPIMU por sus iniciales de aquí en adelante, pág. 70 (énfasis añadido).

La solicitante considera que la descripción, los ejemplos en la descripción, y también el Anexo I con sus 11 ejemplos suministrados el 15 de sept. de 2023, son mucho más que suficientes, necesarios, simples y claros para que una persona versada en la materia pueda ejecutarla.

La descripción presentada originalmente a este despacho y los ejemplos incluidos en ella divulgan clara y completamente la invención para que una persona versada en la materia pueda ejecutarla. La solicitante considera que la objeción de claridad y/o falta de suficiencia descriptiva no es aplicable ya que la descripción presenta en este despacho y los anexos que se han venido presentando, aunque no sean necesarios, sobrellevan cualquier objeción de claridad.

De acuerdo a la guía una reivindicación de producto, como por ejemplo un compuesto químico, se puede caracterizar como el producto de un proceso:

“Una reivindicación de producto, por ejemplo, un compuesto químico, se puede caracterizar por su estructura y elementos, por su fórmula química, como el producto de un proceso o, excepcionalmente, por sus parámetros.”
(GESPIMU, Pag 61, énfasis añadido)

En la presente respuesta se presentarán suficientes argumentos para demostrar que el producto es nuevo e inventivo y entonces el procedimiento para obtener el producto y cualquier otro producto o procedimiento que contengan el nuevo producto reivindicado son nuevos e inventivos frente a todos los nueve documentos que se han venido presentando en este despacho.

La solicitante le reafirma a la Sra. Examinadora que sí hay evidencia en el ejemplo de la descripción para reclamar un cosmético o un farmacéutico que comprende un colorante o un filtro solar (Ej. 3 de la descripción y los 10 ejemplos, anexo 1). Toda vez que un polvo es, según la RAE acepción 7, un “producto cosmético de diferentes colores que se utiliza para el maquillaje cosmético” en sí mismo. Sin embargo, aunque no hubiera esta evidencia, tal evidencia no sería necesaria si el objeto de la invención es un nuevo compuesto, y es lo que voy a demostrar otra vez en esta respuesta, así como se ha demostrado en la anterior respuesta. Cabe recalcar aquí que, de acuerdo al MAEP en lo que se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un nuevo compuesto:

“Si el objeto de la invención es un nuevo compuesto, el solicitante de la patente tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque “la solución aportada por la invención”, es decir, el objeto de la invención es “el nuevo compuesto”. Se entiende que una persona versada en materia farmacéutica está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales sobre el estado de la técnica. En tal caso, se considerará que la descripción cumple el requisito de suficiencia.” (MAEP, pag.46)

Si la Sra. Examinadora insiste en que no hay evidencia, a pesar de que no es necesario presentar tal evidencia cuando el objeto de la invención es un nuevo compuesto según la MAEP, La Solicitante se ve obligada a ofrecer más información de la invención sin ser necesario.

La solicitante de la presente invención no pide que se modifique la solicitud de acuerdo a lo estipulado en el artículo 34 respecto a nuevos ejemplos en el Anexo II. Solo se pretende con el Anexo II que la Sra. Examinadora tome los ejemplos presentados el 15 de septiembre de 2023 y ahora Anexo II como prueba en apoyo de la patentabilidad, es decir novedad y nivel inventivo, de la invención reivindicada para todo el campo reivindicado. Los efectos como cambio de color, y formación de “el ingrediente activo para el protector solar es el complejo de titanio o el complejo de zinc o complejo de zinc-titanio y sus mezclas. Opcionalmente se puede utilizar otro metal o mezcla de metales.” (pág.

22, renglones 34-35) es el complejo metálico en sí mismo. “Los complejos metálicos de β -dicetona/polifenol que contienen aditivos se mezclan luego con un vehículo o soporte para producir un protector solar, una base o un tinte para el cabello. El vehículo o soporte puede ser cualquier material apropiado, tal como cualquier crema base, aceite, gel o polvo” (pág. 22, renglones 11-14).

*“Sin embargo, en determinadas circunstancias, los nuevos efectos o los ejemplos presentados posteriormente, incluso cuando no se incorporen en la descripción, pueden ser tomados en cuenta por el examinador como **prueba en apoyo de la patentabilidad de la invención reivindicada**. Se puede aceptar un ejemplo adicional como **prueba de que la invención puede aplicarse fácilmente en todo el campo reivindicado**, sobre la base de la información proporcionada en la solicitud presentada originalmente. De manera similar, un nuevo efecto puede considerarse como **prueba en apoyo del nivel inventivo**, siempre que este nuevo efecto esté implícito o al menos relacionado con un efecto revelado en la solicitud presentada originalmente y con alguna(s) característica(s) técnica(s) divulgada(s) inicialmente.”* (MAEP, pág. 47, énfasis añadido)

Del mismo modo, de acuerdo al Artículo 34, La Solicitante presenta la corrección de error en la fórmula de la Reiv. 1 que fue amablemente encontrada y divulgada en la jurisprudencia US.

Anexo 2 ofrece una evidencia de la invención reivindicada en la presente descripción que fue publicada el día 28 de mayo de 2024 en la web (<https://doctoralilianacosmetics.wordpress.com/2024/05/18/lilis-new-chem-helping-nature-naturally/>) y no va más allá de la solicitud tal y como se presentó al Despacho.

6. Determinación del estado de la técnica

D4-Termin y Hauck en alemán y **D6-Wanniger y otros** son mencionado en la descripción de la presente solicitud de la invención en **ref. 10** and **ref. 1**, respectivamente. Cabe resaltar que estos documentos no fueron identificados con la letra “D”.

D4-Termin y Hauck (1973) Si enseña un proceso de obtención de complejos tetravalente de alcoholato de titanio (o lo que es lo mismo, alcóxido de titanio) con acetilacetona como un primer producto en solución (se llamará **producto 1**). Este es el único producto y la única reacción que podría ser de interés para la presente invención. Sin embargo, contrario a lo que la Sra. Examinadora ambiguamente menciona, estos complejos tetravalentes de acetilacetona **no** son el producto al emplear una amalgama (véase pág. 1 primer par. de **D4-Termin y Hauck**). **D4-Termin y Hauck** emplean conjuntamente la amalgama de mercurio sódico o potásico y un complejo tetravalente (**producto 1**) para producir simultáneamente un complejo trivalente de titanio-acetilacetona en solución que se llamará (**Producto 2**) y a su vez un alcóxido de sodio o alcóxido de potasio que se precipita (que se llamará **Producto 3**) (véase también pág. 1, último par). Es mi parecer que la Sra. Examinadora intercambia de manera equivocada e incoherente todos los **productos 1, 2 y 3**, sin admitir quizás de que todos son distintos y su combinación carece de sentido. Aunque la Sra. Examinadora menciona de manera errónea que una amalgama de metal alcalina se emplea para sintetizar los complejos tetravalentes (pág. 4 última frase del oficio 4960) la amalgama desaparece de todas las tablas; en la Tabla de la pág. 7 se habla de aislar un producto en forma sólida como en el **Ej. 1**. En **D4-Termin y Hauck** solo se aísla el **Producto 3** en forma sólida, es decir el alcóxido de sodio o potasio que se precipita en la reacción.

“Por otra parte, combinar dos o más partes de un mismo documento habría sido evidente si hubiera habido una posibilidad razonable de que el experto en la materia hubiese podido asociar esas partes entre ellas.” (MAEP, pág. 190)

D5-Zhou y otros (2013) divulgan coloides en forma de sol y en forma de película que consiste de butóxido de titanio; acetilacetona; solventes tales como butanol y agua; y ácidos concentrados como se presenta en la parte experimental 2.1 y 2.2. Acetilacetona se utilizó para retardar la hidrólisis del butóxido de titanio para producir una *sol* y un *film* o película como se usa en el proceso convencional de sol-gel usando solventes orgánicos y agua. La Sra. Examinadora **no** (énfasis añadido) utiliza **D5-Zhou y otros** para destruir novedad de producto tal como se puede entender en el numeral “8. Conclusión” del oficio 4960 de 8 de marzo de 2024.

D6-Wanninger y otros (2015)—fue presentado en la descripción de la presente invención, particularmente en la **ref. 1**—es una revisión tutorial que, como la Sra. Examinadora lo menciona, divulga una revisión de la síntesis, caracterización y aplicaciones de complejos metálicos que contienen curcumina y sus derivados como ligandos tal como se describe en el resumen.

D7-Slavtcheff y otros (1993), como la Sra. Examinadora menciona, divulga complejos metálicos de protección solar que tienen una absorción ultravioleta (UVA) mejorada. Los complejos consisten de β -dicetonas como 4-metoxi-4'-tert-butildibenzoilmetano, Ej. 1, o lo que es lo mismo avobenzona con un metal. Aunque la Sra. Examinadora presente el Ej. 7, éste no concuerda con las especificaciones ofrecidas en la tabla pertinente.

D8-James y otros (2012) fue presentado en la **ref. 25 de 2017** de la descripción de la presente invención, más concretamente, en la **ref. 3** dentro de la **ref. 25**. Aunque este documento fuera sutilmente citado por la Sra. Examinadora, ninguna señalización fue presentada del documento en la sección “informe de búsqueda/examen de patentabilidad.” De cualquier forma, La Solicitante lo tomó como cualquier otro documento utilizado por la 2da. Sra. Examinadora para llevar a cabo el examen de fondo presentado en el oficio 4960 de 8 de marzo de 2024.

D9-Subhan y otros (2014) fue presentado en la ref. cruzada de **D6-Wanninger y otros (2015)**, presentada en descripción de esta invención, concretamente en la **ref. 41 de D6-Wanninger y otros**. Aunque este documento fuera sutilmente citado por la Sra. Examinadora, ninguna señalización fue presentada del documento en la sección “informe de búsqueda/examen de patentabilidad.” De cualquier forma, La Solicitante lo tomó como cualquier otro documento suplementario utilizado por la 2da. Sra. Examinadora para llevar a cabo el examen de fondo presentado por la 1ra Sra. Examinadora en el oficio 12569 de 24 de julio de 2023.

En las siguientes secciones Novedad y Nivel Inventivo, estos documentos serán minuciosamente estudiados.

7. Examen de patentabilidad

Algunas observaciones:

Proceso sol-gel:

De acuerdo a IUPAC, el proceso de sol-gel es un proceso a través del cual una *red* se forma desde una solución por medio de un cambio progresivo de los precursor(es) líquido(s) hacia una sol, hacia un gel y en la mayoría de los casos finalmente a un *red* seca.

Entonces, un proceso sol-gel proviene de una solución. Al mismo tiempo, sol y gel provienen de una solución y son sistemas coloidales.

De acuerdo a MAEP, se puede tener en cuenta las etapas del procedimiento para definir el objeto de la búsqueda:

“Cuando un producto solo se puede definir mediante el procedimiento por el que se obtiene, o cuando se presume que el procedimiento de fabricación confiere al producto final características distintas, el examinador tendrá en cuenta las etapas del procedimiento cuando defina el objeto de la búsqueda y evalúe la patentabilidad de la invención en relación con el estado de la técnica” (MAEP, pág. 60)

Así pues, aunque el término “solvente, sea más bien del proceso, para determinar si el producto es el producto de un proceso sol-gel hay que pensar en “soluciones”. Si no hay solventes, no hay solución. Y, por ende, no hay proceso sol-gel, el cual usa solventes orgánicos o agua o ambas.

Entonces en la Reiv. 1, el término forma *coloidal* no es el apropiado ya que para obtener el producto solo los reactantes con cero solventes están presentes.

Según IUPAC:

<i>colloidal</i> https://doi.org/10.1351/goldbook.C01172 “The term refers to a state of subdivision, implying that the molecules or polymolecular particles dispersed in a medium have at least in one direction a dimension roughly between 1 nm and 1 μm, or that in a system discontinuities are found at distances of that order.” Source: PAC, 1972, 31, 577. (Manual of Symbols and Terminology for Physicochemical Quantities and Units, Appendix II: Definitions, Terminology and Symbols in Colloid and Surface Chemistry) on page 605 [Terms] [Paper]	Coloidal El término coloidal se refiere a un estado de subdivisión, implicando que las moléculas o partículas polimoleculares dispersadas en un medio tienen al menos en una dirección una dimensión aproximada entre 1 nm y 1 μm o que en un sistema se encuentran discontinuidades de ese orden. (Traducción por La solicitante)
“The term colloid may be used as a short synonym for colloidal system. The size limits given above are not rigid since they will depend to some extent on the properties under consideration. This nomenclature can be applied to coarser systems, especially when a gradual transition of properties is considered.”	El término coloide puede ser usado como un sinónimo corto de sistema coloidal. Los límites del tamaño dados arriba no son rígidos ya que dependerán en algún grado de las propiedades que se consideran. Esta nomenclatura puede ser aplicada a sistemas de grosor más grande, especialmente

https://old.iupac.org/reports/2001/colloid_2001/manual_of_s_and_t/node33.html , par. 4	cuando se considera una transición gradual de las propiedades. (Traducción por La solicitante)
--	---

Entonces como no hay medio o solvente para que las partículas poliméricas se dispersen, se podría pensar de la forma coloidal de la Reiv. 1 como partículas polimoleculares o moléculas.

Entonces, sabiendo que “polvo” según Y. Arai en “*Chemistry of Powder Production*, Chapman and Hall, Londres, 1996, pág. 1” se distingue por ser un ensamble de partículas contrario a lo que es la integridad del sólido como un todo, el término coloidal ha sido eliminado de la presente reivindicación 1.

7.1. Novedad

7.1.1. Producto

La Sra. Examinadora en el “numeral 8 conclusión” del presente oficio expone en la tabla muy claramente que, de los documentos presentados, el único documento que destruye novedad de las Reiv. 1 y 2 es el **D4-Termin y Hauck**. No obstante, la Sra. Examinadora también presenta el **D5-Zhou y otros** (pág. 6, primer par. del oficio 4960), también.

D4-Termin y Hauck

El **producto 1** de **D4-Termin y Hauck** empleando un alcóxido de titanio (isopropóxido en el Ej. 1 o butóxido en los Ej. 2-4) y un acetilacetona (o lo que es lo mismo pentanodiona) está en forma de solución “dissolved titanium complex” (en la pág. 3, renglones 49-53 y 58-60). Está claro que no es el mismo producto de la presente invención que es en forma de polvo. Entonces el producto de **D4-Termin y Hauck** no revela todas y cada una de las características técnicas esenciales de complejo metálico como se define en la reivindicación 1.

EXAMPLE 1 In an enameled vessel with cooling device and stirrer, there were added to 198.0 kg of titanium tetraisopropylate 209.0 kg of acetylacetone over a period of 60 minutes. There then formed titanium isopropylate-triacetylacetonate. Pág. 3 renglones 49-53.	Pág. 3, renglones 54-58. Into a second enameled vessel with a slowly running agitator there were introduced 960.0 kg of benzene and 5,600 kg of sodium amalgam, from a sodium chloride electrolysis, containing 0.4 percent by weight of sodium. To this mixture, over 200 minutes there was slowly um. To this mixture, over 200 minutes there was slowly added the previously prepared, dissolved titanium complex. A deep blue suspension resulted. After comple- Pág. 3 renglones 58-60.
--	--

Este complejo en solución (en adelante **Producto 1**) es mezclado con una amalgama de mercurio y sodio (o potasio) utilizados para producir un complejo trivalente de acetilacetona en solución (**Producto 2**). Entonces, por medio de la reacción de un complejo metálico en forma de solución

empleando una β -dicetona y un alcóxido de titanio (**Producto 1**) y una amalgama de sodio (o de potasio) se produce simultáneamente un complejo metálico trivalente de titanio en solución (**Producto 2**) y un alcóxido de sodio o potasio que se precipita (**Producto 3**). El **Producto 2** de la reacción es en forma de una solución y un precipitado que es el alcóxido de sodio o potasio (**Producto 3**). Estos **Productos 2 y 3** no tienen relación con la presente invención ya que están formado por la reacción de un complejo metálico—que es el **Producto 1** de la primera reacción—y una amalgama de mercurio sódico (o potásico) en un solvente orgánico (pág. 1 renglones 60-63.).

De acuerdo al nuevo conjunto de reivindicaciones, el producto de la presente invención es nuevo con respecto a **D4-Termin y Hauck**.

D5-Zhou y otros

Parece que la Sr. Examinadora está ambivalente con el documento D5.

“Un antecedente del estado de la técnica no puede ser interpretado. Solamente lo que está descrito claramente o lo que es directamente derivable de la divulgación de dicho antecedente puede ser usado en contra de la novedad de un objeto reivindicado.” (MAEP, pág. 172)

De acuerdo al nuevo conjunto de reivindicaciones, el producto de la presente invención es nuevo con respecto a **D5-Zhou y otros**.

En la siguiente tabla los detalles concernientes al proceso fueron tachadas. Énfasis fue añadido.

Preparation of TiO ₂ sols	Fabrication of TiO ₂ films
TiO ₂ sols were synthesized...	
The solution became heavily yellowish with addition of AcAcH, indicating AcAcH molecular had reacted with TTBT.	For fabrication of TiO ₂ films, the as-obtained TiO ₂ sols ~~were concentrated using rotary evaporator so that milk-like precursors were obtained~~
After homogenous solution was obtained, ~~water was added to start hydrolysis-condensation reaction of alkoxide.~~	The wet films were let dry at open air for 30 min, and then annealed at 520 °C so as to burn up organic residuals and also help to improve crystallinity of the TiO ₂ nanocrystallites
The obtained white precipitate was ultrasonically treated to get well dispersed . In order to study effect of AcAcH on coarsening dynamics of TiO ₂ particles, concentration of AcAcH in the sols was varied by changing mole ratio between AcAcH and TTBT.	The annealed TiO₂ films were then used to assemble DSCs.

El documento **D5-Zhou y otros** claramente divulga que el producto es en forma de una *sol* obtenidas empleando butóxido de titanio (TBTT), HNO₃ (ácido nítrico), HAc (ácido acético), BuOH (butanol como solvente), acetilacetona (AcAcH) y agua como agente de hidrólisis y los *films* producidos con esta sol de TiO₂ que fueron usados para ensamblar las celdas solares sensibilizadas por colorante (DSC en inglés) .

El producto de **D5-Zhou y otros** es pues una dispersión o suspensión de dióxido de titanio en un solvente o un sol y los films o películas obtenidas de ellos.

El producto de la presente invención es claramente un complejo metálico de una β -dicetona y/o un polifenol con un alcóxido de metal en forma de polvo. Si se le adiciona agua al complejo de la presente invención, no hay hinchamiento ni precipitación. Primero porque, como está en forma de polvo y no en solución, no hay como precipitarse y, segundo, no es el producto en forma de sol o gel que se hincha cuando está en contacto con soluciones orgánicas o acuosas.

De acuerdo con la nueva tabla y el nuevo conjunto de reivindicaciones, el producto de la presente invención continua nuevo con respecto a los documentos presentados como el estado de la técnica **D4-Termin y Hauck** y también **D5-Zhou y otros** (aunque este documento no fuera utilizado para destruir novedad).

Tabla comparativa de la solicitante para cotejar:

Características esenciales de la presente invencion	Presente invención	D4-Termin y Hauck	D5-Zhou y otros (Fig. 5)
Característica esenciales de la Reiv 1-2		Ejemplo 1 a 4	Experimental 2.1 y 2.2 and Fig.5(c).
Complejo metálico en forma de polvo	Si POLVO	No Polvo Es Solución	Coloide en forma de sol y de película
Otros estados de los productos		Producto 1 es en en solution: "...the previously prepared, dissolved titanium complex" pág. 3 renglones 58-60 y Producto 2 es en solución: para producirlo se emplea el complejo formado como Producto 1, para posterior reacción con amalgama de sodio o potasio, para producir un complejo metálico trivalente en forma de solución "there remaining a solution of the titanium complex in the solvent") y un alcóxido de potasio/sodio en forma sólida "...to remove solid alcoholate" que es el Producto 3 (mirar reivindicación 3: El Producto 2 no es un producto de acuerdo a la Reiv. 1 puesto que no se emplea alcóxido metálico ni una β-dicetona y/o polifenol para producir el producto.	suspensión (sol) en <i>preparación de sols de TiO2</i> (Experimental 2.1) <i>"the solution became heavily yellowish with addition of AcAcH, indicating AcAcH molecular had reacted with TTBT."</i> Pág 4352, izq. Renglones 24-26 o en película (film) en <i>preparación de películas de TiO2</i> (Experimental 2.2) "The enol form of AcAcH could react with TTBT molecules, and result in a AcAcH-chelate complex as shown in Fig. 5(c). pág. 4354, izq., renglones 35-37. "such chelating complex was responsible for the yellowish in the solution as stated above. Pág. 4354, izq., renglón 43-44. "it is actually more difficult to hydrolize than TTBT itself, leading to lowered coarsening rate of nanocrystallite", pág. 4354, izq., renglones 45-46. Está muy claro que es un proceso sol-gel para general <i>sols</i> o <i>gel</i> o <i>films</i>.
B-dicetona	B-dicetona	Acetilacetona	Acetilacetona
y/o polifenol	y/o polifenol	ningún	ningún
Alcóxido de titanio	Alcóxido de titanio	Isopropóxido de titanio (Ex. 1, primer par.) Butóxido de titanio (Ex. 2, 3 y 4)	Butóxido de titanio
alcóxido	Alcóxido	Isopropóxido Butóxido	Butóxido

Por ende, queda demostrado que el producto de la presente invención es nuevo en vista del **D4-Termin y Hauck** (y **D5- Zhou y otros** también).

Ya que el estado de la técnica **D4-Termin y Hauck** no contiene todos y cada una de las características de la Reiv. 1, es decir hay una diferencia, el objeto de la Reiv. 1 es nuevo.

La presente solicitud **Sí** cumple con el requisito del Artículo 16 de la Decisión 486 porque el objeto de la(s) reivindicaciones 1-2 es nuevo.

El documento D4 describe un compuesto que consiste en un producto en forma de solución y no en forma de polvo contrario a la Reiv. 1, un elemento β -dicetona pero ningún polifenol, y un elemento alcóxido de titanio.

Por lo tanto, **D4 NO** contiene todas las características de la Reiv. 1. Entonces, cumple con el requerimiento de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486.

La solicitante agradece el reconocimiento de novedad de las Reiv. 3-12 (3-10 ahora) tal como lo expone explícitamente en el “numeral 8, conclusión” del oficio 4960 de 8 de marzo de 2024.

7.2. Nivel inventivo

7.2.1. Producto

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica. (Decisión 486 de 2000)

Se presenta una tabla comparativa para cotejar con la presentada por la Sra. Examinadora de la pág. 6 del oficio 4960.

Características esenciales de Reiv. 1-4	Presente invención	D4 -Termin and Hauck- Ej. 1-4		D6-Wanninger y otros Esquema 6
Complejo de titanio	Si	si		No
Complejo metálico en forma de polvo	Sí POLVO	NO POLVO	NO POLVO	NO aplicable Reacción de curcumina con ácido bórico en solución alcohólica en la presencia de un fuerte ácido mineral” “This dye was formed when curcumin reacted with boric acid, B(OH)3, in alcoholic solution in the presence of a strong mineral acid.” Pag 4992, tercer par., derecha)
Otros estados del producto	Polvo	En solución para el Producto 1	En solución para el Producto 2.	No aplicable
B-dicetona	B-dicetona	acetilacetona	NIGUNA	Curcumina
O polifenol	polifenol	Ninguna	Ninguna	curcumina
M e titanio	Titanio	titanio	No aplicable	NINGUN TITANIO

Sandra Fabiola González Gutiérrez.

Abogada- Attorney in Law

t a l a l k o x i d e				Una amalgama de mercurio sódico/potásico no es un alcóxido de metal	No aplicable Ácido bórico o ácido oxálicos no son metal alcóxido
	Alcóxido	Alcóxido	Isopropóxido (titanium tetraisopropylate, Ej.1. primer párr.) Butóxido de titanio (titanium tetrabutylate, Ej. 2-4, primer párr.)	No aplicable	No aplicable Oxalato del ácido oxálico no es alcóxido
	B-dicetonas sintéticas y/o de origen natural	B-dicetonas sintéticas y/o de origen natural	Acetilacetona		Curcumina
	Polifenoles sintéticos y/o de origen natural	Polifenoles sintéticos o de origen natural	Ninguno		Curcumina

Habiendo enfatizado que **D4-Termin y Hauck-Ej.1**, considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención de producto definidas en la Reiv. 1-4 no divulga complejos de β - dicetona y/o polifenol y alcóxido de titanio en forma de polvo entonces, no todos los elementos del producto, como es en “forma de polvo”, están en este **D4-Termin y Hauck**. El término “en forma de polvo” es ausente. Nótese que se habla de una solución como el producto de **D4-Termin y Hauck**.

Más aún, la diferencia entre **D4-Termin y Hauck** y el producto de la presente invención es el tipo de β -dicetona usada. Además, el término polifenol es ausente.

D4-Termin y Hauck emplea una β -dicetona sintética, la acetilacetona, la β -dicetona más simple, para formar complejos de acetilacetona con isopropóxido de titanio (Ej. 1, primer párr.) y butóxido de titanio (Ej. 2, 3 y 4, incluida la tabla) en forma líquida. Entonces acetilacetona y alcóxido de titanio son usados para formar el complejo en forma tetravalente de β -dicetona y alcoholato de titanio —o alcóxido de titanio) (pág. 2, línea 13-14) en forma líquida.

D4-Termin y Hauck se refiere a tres tipos de productos (pág. 1 primer párr. y reivindicación 1):

- El primer producto (Producto 1) es un complejo tetravalente empleando β -dicetona y alcóxidos de titanio;
- El segundo producto(s) (Producto 2) es un complejo trivalente acetilacetona-titanio;
- El tercer producto (Producto 3) es el alcóxido de metal de las tierras alcalinas.

Ambos segundo y tercer producto se obtienen empleando el primer producto y una amalgama de mercurio sódico o potásico.

Es de notar que la única referencia ofrecida por **D4-Termin y Hauck** es Turova y Novoselova (1965) y que está en una referencia cruzada en la **ref. 23** de la presente invención en la pág. 160, acerca de la producción de alcóxido metálicos, donde en particular alcóxidos de tierras alcalinas se divulgan.

La materia de **D4-Termin y Hauck** es entonces la **producción de alcóxidos metálicos de sodio y potasio** de una manera simultánea con un complejo trivalente de β -dicetona-titanio en solución empleando amalgama y un complejo tetravalente pre-formado empleando una β -dicetona y un alcóxido de titanio en solución.

D4-Termin y Hauck están también interesados a toda costa en evitar la decoloración del producto que se obtiene en procesos alternativos como la normal descomposición de la amalgama con alcoholes ya que se pasa mucho tiempo en el procesamiento y concentración de los productos de la reacción puesto que se usan altas temperaturas para concentrar el producto generándose productos amarillentos o provocando que los productos se amarilleen o cambien de color como se divulga en pág. 1, renglones 48-53:

In the normal amalgam decomposition with alcohols considerable effort must be expended in the processing and concentration of the reaction products. With the higher alcoholates, in consequence of the high temperatures required to concentrate the raw product, a yellowing of the product often takes place.

(pág. 1, renglones 48-53)

Cabe resaltar que La Solicitante, claramente expone en la descripción que la química tradicional solo se esfuerza en prevenir la decoloración o blanquear los materiales o compuestos, como es el caso del amarilleo o decoloración del papel, pero no la utilización de esos colores para producir otros compuestos: *“todos los esfuerzos se hacen para decolorar o para blanquear los compuestos de polifenoles como lignina o curcumina, pero no para producir otros materiales de coloración de los mismos”* (pág. 8, renglones 23-25)

Cómo una persona versada en la materia, a quien le parece el color amarillento de los productos detestable, podría estar interesado en las enseñanzas de **D6-Wanninger y otros** que conciernen compuestos de curcumina, el mayor componente de los tres curcuminoides que le dan al turmérico su característico color amarillo (pág. 4986, primer par.) para llegar al objeto de la Reiv. 1.

Entonces, ya no hay ni la mas mínima posibilidad que una persona versada en la materia se interese por las enseñanzas de **D6-Wanninger y otros** y mucho menos en los complejos metálicos que puedan formar como por ejemplo con boro en el Esquema 6 que son mucho más coloreados.

Más argumentos pueden establecerse para demostrar que el producto de la presente invención es inventivo frente al documento **D4-Termin y Hauck y D6-Wanninger y otros**.

Todo **D6-Wanninger y otros** fue minuciosamente leído incluídas sus 50 referencias y las demás que no fueron debidamente listadas, comprobándose que la palabra titanio o alcóxido de titanio no aparece en todo **D6-Wanninger y otros** ni en ninguno de las referencias proporcionadas por **D6-Wanninger**. **D6-Wanninger y otros** pasó por alto el titanio en la tabla periódica a pesar de dar claras instrucciones de los elementos que no se han usado para producir complejos de cúrcuma. Entonces, tampoco **D6-Wanninger y otros** contiene todos los elementos de la reivindicación de producto, es

decir complejos de titanio de “ β -dicetona y/o polifenol natural”. El término titanio o alcóxido de titanio no existe para **D6-Wanninger y otros**.

La materia de **D6-Wanninger y otros** es entonces la **producción de complejos de curcumina que no contienen titanio como metal**.

D4-Termin y Hauck solo es acerca de la producción de alcóxidos de sodio y potasio y **D6-Wanninger** no presenta ningún alcóxido de titanio.

Cómo podría una persona versada en la materia de **D4-Termin y Hauck** de **producción de alcóxidos** a partir de un complejo tetravalente de titanio-acetilacetona empleando una amalgama de mercurio sódico o potasio usar las enseñanzas de **D6-Wanninger y otros** de **producción de complejos de curcumina que no contienen titanio** acerca de complejos de curcumina sin que **D6-Wanninger y otros** hubieran mencionado ni de chiripa el uso de un alcóxido de titanio para producir un complejo de curcumina del “metal que no menciona” para llegar a producir el producto reivindicado en la presente patente de acuerdo a las Reiv. 1-4 o sea complejos de titanio en forma de polvo.

Además, **D4-Termin y Hauck** no menciona otros β -dicetonas diferentes a la acetilacetona (o pentanodiona) y **D6-Wanninger y otros** no mencionan otras β -dicetonas diferentes a los curcuminoides.

La Sra Examinadora subraya el **Esquema 6 de D6-Wanninger y otros**. De acuerdo a **D6-Wanninger y otros** el complejo de curcumina considerado como el más antiguo data de 1866. Es un complejo de curcumina y boro similar a los reproducidos por Spicer and Strickland referenciados como **ref. 3** y **ref. 4** en la descripción de la presente invención, como son la rubrocurcumina y la rosocianina donde boro es usado como elemento. Según Spicer y Strickland ref. 4, pag.4653:

“Of other likely elements germanium is the only one we have found able to form compounds analogous to rosocyanin and rubrocurcumin”

“De otros elementos probables germanio es el único que hemos encontrado capaz de formar compuestos análogos a rosocianina y rubrocurcumin” en español (traducción por la solicitante).

Entonces una persona versada en complejos de curcumina no estaría tentada a utilizar otros metales tales como el titanio, diferentes a boro o germanio—otro metaloide—para llegar a los complejos de las Reiv. 1-4 ya que los pioneros de los complejos de curcumina no motivan el uso de otros metales para formar los complejos metálicos de cúrcuma. Entonces, si **D6-Wanninger y otros** y los pioneros de la curcumina conteniendo boro como metal definen la combinación de curcumina con titanio como imposible o impensable, cómo las enseñanzas de **D6-Wanninger y otros** le indicaría a **D4-Termin y Hauck** cómo proceder para obtener los complejos metálicos en polvo de la Reiv. 1, donde se emplea el elemento titanio para producir los complejos metálicos.

¿Cómo podría una persona versada en la técnica de **D4-Termin y Hauck** utilizar **D6-Wanninger y otros** como motivación para producir los complejos metálicos de las presentes Reiv. 1-4 si este no

menciona *ningún* alcóxido de metal como titanio? ¿Cómo una persona versada en la técnica de **D6-Wanninger y otros**—técnica de producir complejos metálicos de cúrcuma sin titanio—podría pensar en **D4-Termin y Hauck**— técnica de producir alcóxidos de metales de tierras alcalinas simultanea con un complejo metálico trivalente de acetilacetona— para llegar a las Reiv. 1-4, si ni siquiera piensan en alcóxidos de titanio, o en otros tipos de β -dicetonas y/o polifenoles que no sean los curcuminoides?

¿Cómo podría o podrá ser obvio pensar que siendo **D4-Termin and Hauck**, el estado de la técnica más cercano a la presente invención, una persona versada en la técnica—¿cuál técnica? ¿productos en solución?—estaría motivada en incluir la curcumina del **D6-Wanninger y otros** ya que ni siquiera este último utilizó un alcóxido de titanio? Ni siquiera los autores de **D6-Wanninger y otros** por si solos utilizan su revisión para crear los complejos de titanio-curcumina de las presentes Reiv. 1-4.

Entonces, sabiendo que **D4-Termin y Hauck**, solo divulga complejos metálicos en forma de solución empleando acetilacetona y alcóxido de titanio y **D6-Wanninger y otros** solo se concentran en divulgar complejos empleando curcumina sin mencionar alcóxidos de titanio—un oxalato no es un alcóxido—o simplemente titanio como metal del complejo metálico de la curcumina, la persona versada en el estado de la técnica conociendo las enseñanzas de **D4-Termin y Hauck**, no estaría motivada a hacer ningún cambio para llegar a las Reiv. 1-4 del presente conjunto de reivindicaciones de la invención, puesto que los productos en la química tradicional siempre son así y punto.

Además, la persona versada en la materia de **D4-Termin and Hauck** incluso yendo a la cocina—o la tienda de la esquina o al jardín (botánico) o a donde haya cúrcuma—o tampoco conociendo a **D6-Wanninger y otros**, no estaría motivada a algún cambio para producir complejos de titanio acetilacetona diferentes a los que ya han producido en forma de solución, ya que no hay nada que cambiar y además está todo perfecto. ¡Y además son muy amarillentos!

Una persona versada en la materia del **D4-Termin y Hauck**, no estaría inclinada a emplear otro tipo de β -dicetonas o polifenoles como curcumina de las **D6-Wanninger y otros**, porque no tienen ningún punto de encuentro. Nada es común, en los dos documentos.

“Una información técnica tiene siempre que ser considerada en su contexto, no debe extraerse ni interpretarse fuera de este. Es decir, que la característica técnica que se está analizando debe buscarse en el mismo campo técnico o en uno que la persona versada en el oficio consideraría de todos modos.” (MAEP, pág. 187)

D6-Wanninger y otros divulga complejos de curcumina, la que consideran como una rara β -dicetona de origen natural. Además, ni se les ocurre ni de chiripa el elemento titanio y menos los alcóxidos de titanio. Si la curcumina es considerada rara para **D6-Wanninger y otros**, que no lo será para una persona versada en la técnica de **D4-Termin and Hauck** que no emplea productos naturales.

“Curcumin and the curcuminoids are rare examples of naturally occurring β -diketone ligands” en pág. 4988, renglón 7 y 8, izq.

Puesto que **D4-Termin y Hauck** y **D6-Wanninger y otros**, no tienen todas las características esenciales del producto por si solos, no puede ser obvio usar solo las enseñanzas de **D4-Termin y Hauck** para producir el producto de las Reiv. 1-4, puesto que el producto de **D4-Termin y Hauck** fue obtenido en forma de solución o solo las enseñanzas de **D6-Wanninger y otros** para producir los complejos de titanio y curcumina ya que a **D6-Wanninger y otros** ni se les ocurre ni de chiripa usar el elemento titanio y otros tipos de β -dicetonas y/o polifenoles.

En conclusión, una persona versada en la materia de química convencional no va a utilizar la combinación de **D4-Termin y Hauck** empleando reactivos sintéticos y **D6-Wanninger** empleando solo curcumina y no titanio para producir los complejos de titanio con β -dicetona o polifenoles naturales en forma de polvo de las Reiv. 1-4.

La persona normalmente versada en la técnica de **D4-Termin y Hauck** no se le ocurriría realizar experimentos para utilizar otra β -dicetona por ejemplo de origen natural para buscar algo que no sabe que es, ya que el procedimiento procede a lo bien y con bastante rendimiento como lo dicen **D4-Termin y Hauck** en pág. 2. renglones 54-58.

“Por regla general, existe nivel inventivo si el estado de la técnica lleva a un experto en la materia lejos del procedimiento propuesto por la invención reivindicada. Esto se aplica, en particular, cuando al experto en la materia ni siquiera se le ocurriría la realización de experimentos para determinar si son alternativas al medio conocido para eliminar un obstáculo técnico real o imaginado.” (MAEP, pág 196)

De acuerdo al manual andino para la examinación de patentes:

“La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo. El examinador no debe determinar qué “cantidad” de nivel inventivo existe. El nivel inventivo existe o no, no hay respuestas intermedias.” (MAEP, pág. 185)

De acuerdo a la anterior afirmación y sabiendo que ya La solicitante ha proporcionado todas las razones que considera que su producto es nuevo e inventivo, la aplicante no ve necesario presentar más información de la más que suficiente que fue presentada en la anterior respuesta de 15 sept. de 2023 y ahora como parte de la descripción para que su producto se considere inventivo. No obstante, la solicitante presenta un Anexo 2 que presenta más evidencia de que los complejos de titanio de las Reiv. 1-4 poseen ventajas técnicas que no se pueden obtener de cualquier otro modo.

Por lo tanto, la presente solicitud respecto a las Reiv. 1-4 no es obvia frente a la combinación de las enseñanzas de **D4-Termin y Hauck** y **D6-Wanninger y otros** o cada una independientemente. Consecuentemente, la combinación o cada uno de los documentos **D4-Termin y Hauck** y **D6-Wanninger y otros** no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción de la Sra. Examinadora se supera.

Sandra Fabiola González Gutiérrez.

Abogada- Attorney in Law

Para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, el producto de las Reiv. 1-4 no pudo haber sido obvio ni se pudo haber derivado de manera evidente del estado de la técnica de acuerdo a al menos uno de los argumentos previamente presentados.

De esta forma, se demuestra que las nuevas Reiv. 1 a 4 cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del artículo 18 de la Decisión 486.

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.” (Decisión 486 de 2000)

7.2.2. Nivel inventivo del PROCEDIMIENTO PARA OBTENER EL PRODUCTO

7.2.2.1. Procedimiento para la fabricación del complejo metálico

Según la guía andina:

“Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto” MAEP, Pág. 189

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.” (Decisión 486 de 2000)

El D7-Slavitcheff y otros es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en **Reiv. 5** del presente conjunto reivindicatorio..

Diacetato de aluminio no se pudo encontrar en el Ej. 7. Solo se encontró estereato de aluminio y octenilsuccinato almidón de aluminio (aluminium steareate, alumnium starch octenylsuccinate en inglés). Tampoco se pudo encontrar la forma de aislar el producto de forma sólida en el Ej. 7. La fase del Ej. 7 es claramente una solución en alcoholes de la avobenzona y el estereato de aluminio sometidos a calentamiento.

No obstante, el Ej. 1 parece contener los detalles proporcionados en la tabla de la pág. 7, por lo que La Solicitante asume que en vez de Ej. 7 el ejemplo de que se trata es Ej. 1. De cualquier modo, Ej. 7 se discute en la tabla siguiente:

Tabla comparativa entre la presente invención y los D7 Ej. 1 y 7 y D4- Producto 1 y 2 y 3

Sandra Fabiola González Gutiérrez.

Abogada- Attorney in Law

Características esenciales de la Reiv. 6 ahora Reiv. 5	Presente invención	D7		D4-Termin y Hauck Reivindicación 1 y ejemplo 1		
		EXEMPLO 1	EXEMPLO 7-Fase A	Producto 1	Producto 2	Producto 3
Proceso para obtener un complejo metálico en forma de polvo	Proceso para obtener un complejo en forma de polvo	<i>Proceso para obtener un complejo metálico</i>	Proceso para obtener un complejo en solución (Fase A)	Proceso para obtener un complejo metálico en solución	Proceso para obtener un complejo metálico en solución	Producto 3
i. Mezclar (a) con (b)	Mezclar	<i>Mezclar para obtener una solución:</i> “. La solución de filtro solar es entonces vertida lentamente a la solución de diacetato de aluminio agitando, y la mezcla se refluye por aprox. 10 minutos”	Mezclar (a) con (b)	Mezclar (a) con (b)	Mezclar	
(a) B-dicetona o	B-dicetona	4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano	4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano	B-dicetona	NINGUNA	
polifenol	polifenol	NINGUNO	NINGUNO	NINGUNO	NINGUNO	
(b) alcóxido de titanio	Alcóxido de titanio	No aplicable: NINGUN ALKOXIDO	No aplicable: NINGUN ALKOXIDO	Alcóxido de titanio: isopropoxido de ttianio Butóxido de titanio	No aplicable	
Alcóxido	titanio	Alcóxido	titanio	Alcóxido	titanio	Alcóxido
		NINGUN alcóxido Diacetato no es un alcóxido	aluminio	NINGUN alcóxido	aluminio	isopropoxido (titanium tetraisopropylate, Ej.1, primer párr.) Titanium butoxide (titanium tetrabutylate Ej. 2 -4, primer párr.)
			Estearato; Almidón octenilsucinato; Y Dioctoacto no son alcóxidos			No aplicable Una amalgama de mercurio sódico no es un alcóxido titanio
ii. Maceración por mecanoquímica hasta obtener un polvo homogéneo	Mecanoquímica hasta obtener polvo	NO APLICABLE. La mezcla continua en solución	NO APLICABLE	NO APLICABLE	NO APLICABLE	
iii. dejar reposar	Dejar reposar Ej.1. No dejar reposar Ej. 2 y 3. Producto continúa siendo en polvo	Aislar el producto en forma solida por medio de destilación bajo presión reducida, redisolución en otro solvente , filtrado, lavado, , secado y finalmente volver a evaporar al vacío.	Complejo en solución ya que se usaron benzoatos de alquilo como solvente	Complejo metálico en forma líquida	Complejo metálico en forma líquida.	Alcóxido de sodio o potasio en forma de precipitados

Sandra Fabiola González Gutiérrez.

Abogada- Attorney in Law

La Sra. Examinadora claramente afirma (en pág. 8 segundo párr.) que la diferencia entre la presente invención y **D7-Slavitcheff y otros** consiste en incluir la etapa ii de **maceración por mecanoquímica** (característica esencial de la presente invención y distinta de D7) hasta obtener **un polvo homogéneo** (otra característica esencial de la presente invención y distinta de D7) y emplear un alcóxido metálico (otra característica esencial y distinta de D7) con un radical orgánico (otra característica esencial y distinta de D7). Entonces el procedimiento es nuevo como lo confirma la tabla en la conclusión del oficio 4960.

El Ej. 1 de **D7-Slavitcheff y otros** proporciona un claro panorama de la reacción convencional en solución para producir los complejos de aluminio

EXAMPLE I	Ejemplo 1
Preparation of the Aluminum (III) Complex of 4,4'-methoxy-t-butyl-dibenzoylmethane using Aluminum Diacetate. 10 In a 1000-mL flask, 3.5 grams (0.0216 moles) of aluminum diacetate (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), is added to approximately 500 mL of absolute ethanol and heated to boiling for approximately 10 minutes. In a separate 500-mL flask, 11.78 grams (0.038 moles) of 4,4'-methoxy-t-butyl-dibenzoylmethane is added to 15 approximately 100 mL of acetone and heated to boiling for approximately 10 minutes. Next, a solution of 10 mL of an 11% (w/w) aqueous solution of sodium hydroxide is added to the acetone solution of the sunscreen, and the mixture is vigorously agitated until miscible. The sunscreen solution is then slowly added to the 20 aluminum diacetate solution with stirring, and the mixture is refluxed for approximately 10 minutes. Next, the solvents are removed by rotary evaporation to yield the crude sunscreen aluminum complex. This crude complex is redissolved in approximately 150 mL of methylene chloride with heating and is then vacuum filtered using 25 a coarse, sintered glass funnel to remove any undissolved materials, which are washed with methylene chloride (approximately 2 X 20 mL). (Alternatively, other suitable solvents such as chloroform, ethyl acetate or methyl t-butyl ether can be used for this redissolving step.) The pooled filtrates are extracted with water (approximately 30 2 X 100 mL), dried over sodium sulphate, and evaporated by rotary evaporation to yield the sunscreen aluminum complex as a light yellow, glassy solid. This solid is suitable for incorporation into a sunscreen composition.	Preparación del complejo de aluminio de 4,4'-methoxy-tert-butildibenzoylmethano usando diacetato de aluminio En un frasco volumétrico de 1000 ml, 3,5 g (0.0216 moles) de diacetato de aluminio (Aldrich Chemical. Co., Milwaukee, WI) se añade a aprox. 500 ml de etanol absoluto y se calienta hasta ebullición por aprox. 10 min. En un matraz volumétrico de 500 ml aparte, 11.78 g (0,038 moles) de 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano se añade a 100 ml de acetona y se calienta a punto de ebullición por 10 min. Seguidamente, una solución de 10 ml de sodio hidróxido acuoso al 11% (w/w) se añade a la solución de del filtro solar en acetona, agitándose vigorosamente hasta que se vuelvan miscibles. La solución de filtro solar es entonces vertida lentamente a la solución de diacetato de aluminio agitando, y la mezcla se refluje por aprox. 10 minutos. Después, los solventes se remueven por roto evaporación para formar un complejo aluminio-filtro solar crudo. Este complejo en forma cruda se redisuelve en 150 ml de cloruro de metileno con agitación y es filtrado al vacío usando un embudo de vidrio sinterizado de porosidad gruesa para remover todos los materiales que no se disuelvan, los cuales son lavados con cloruro de metileno (apro. 2 X 20 ml). Alternativamente, otros solventes apropiados tales como cloroformo, acetato de etilo o éter metil terbutílico pueden ser usados para este proceso de redisolución. El filtrado se extrae con agua (aprox. 2 veces 10 ml), se secan con sulfato de sodio, y se evaporan en un rotoevaporador para obtener un complejo de aluminio y filtro solar con forma de un sólido amarillento vídrio. Este sólido es apropiado para la incorporación en una composición de filtro solar.

El precursor del metal es un acetato de aluminio (la prueba está en el título del ejemplo). Un acetato de aluminio no es un alcóxido de titanio.

El proceso es:

La base en forma acuosa, o sea hidróxido de sodio acuoso, se hace reaccionar con el filtro solar que está disuelto en acetona caliente para presumiblemente deprotonar el filtro solar, o sea la dibenzoilmetano, tal como lo recomienda Beck y otros (ref. 31 del **D6-Wanninger y otros** y ref. 2 de la presente invención) y posteriormente se hace reaccionar con el acetato de aluminio que está diluido en etanol caliente, probablemente formando el acetato de sodio y para dejar libre el aluminio que reacciona con la β -dicetona disuelta en acetona, y se somete a reflujo. Hasta este punto del proceso, se obtiene una solución y ahora se pasa a purificar el producto extrayéndolo con solventes.

Cabe notar aquí que en este proceso se usaron muchos solventes (como agua, etanol, acetona) que opcionalmente se extraen o se dejan en el producto final en forma de solución (*oil phase solution*, Ex. 3 y 4, renglones 34 y 8, respectivamente).

Después de someter la mezcla a reflujo—reflujar es un procedimiento en química que implica la agitación y el calentamiento usando solventes (supuestamente para favorecer la reacción) a alta temperatura determinada, generalmente cerca del punto de ebullición de los solventes—le sigue el procedimiento de extracción de todos los solventes usados (es decir, etanol, acetona, agua). Posteriormente, las posibles sales formadas son residuos no deseables, en el ejemplo acetato de sodio, puesto que probablemente hubo una reacción del acetato de aluminio con el hidróxido de sodio para liberar el aluminio. Entonces, como se utilizó una base y el medio es ácido, probablemente formó una sal de acetato de sodio, que debe retirarse del producto, por filtración como en el Ejemplo 1, después de haberse lavado con otro solvente apropiado por más de dos veces.

Cabe notar que todos los solventes que fueron usados se suelen extraer por cualquier método conocido de extracción de solventes como destilación bajo presión reducida para obtener el complejo en forma cruda. Se re-disuelve en otro solvente, y se filtra al vacío para remover los insolubles que se lavan con el mismo solvente.

Como el filtrado se compone del complejo en solución, se extrae con agua, se seca, se evapora de nuevo por destilación a presión reducida del solvente usado para lavar el producto crudo.

El producto se seca con sulfato de sodio y se extraen los solventes de nuevo por medio de destilación a presión reducida.

¡Qué sería de una persona versada en la materia si no existieran los procesos de purificación del producto!

Note que en el proceso de la reacción de acuerdo con la Reiv. 5. de la presente invención ninguna agua o solventes orgánicos se añaden. Solo es una reacción por mecanoquímica de una β -dicetona y un polifenol con un alcóxido de titanio para formar un polvo homogéneo, que se deja reposar si se desea (note que en el Ej. 2 y 3 de la descripción de la presente invención, no hay ningún reposo del producto obtenido en forma de polvo).

El proceso de **D7-Slavtcheff y otros** es similar al proceso del **D2** (o **D2-Cole y otros**) del oficio 12569 de 24 de julio 2023, es decir un proceso de formación de complejos por el método de solución convencional:

“D2 claramente describe que el proceso de la formación de la β -dicetonas metálicas es bajo la presencia de un solvente hidrocarbonado, tal como tolueno (pág. 10, renglón 41 y Reiv. 13). Además, el producto es recuperado de la mezcla de reacción (Reiv. 13 de D2). El método de recuperación del producto se hace por medio de refrigeración —también al vacío?, es decir, liofilización?—tal como en Ej. 5 y Reiv. 14, para cristalizar el producto del solvente de la reacción (Reiv. 14 de D2). De acuerdo con la detallada descripción en D2, pág. 5, renglones 30 a 33, los β -dicetonatos metálicos de D2 se preparan por la reacción de un óxido metálico, o hidróxido o halido u otra sal in solución acuosa con la β -dicetona apropiada y en la presencia de una base.” (Tomado de la repuesta de 15 de sept. de 2023).

El proceso de **D7-Slavtcheff y otros** está en claro contraste con el proceso de la presente invención ya que en el proceso de la presente invención la reacción se hace libre de solventes acuosos u orgánicos. Entonces, no hay cómo se forme un precipitado en el solvente que no hay, ni tampoco se necesita recuperar el solvente. El resultado final es un polvo que con solo sacarlo al aire continua en polvo.

“Ej. 3 de la presente invención claramente describe que la reacción comenzó con una pasta pegajosa que se convierte después de un tiempo de molienda en un polvo homogéneo. No se produce ninguna separación de fases (pág. 21, primer párr., renglón 5). Por lo contrario, un proceso de polimerización se observa claramente.” (Tomado de la repuesta de 15 de sept. de 2023)

El proceso de la producción de los complejos metálicos de **D7-Slavtcheff y otros** y **D2-Cole y otros** no menciona o sugiere el uso de una herramienta mecanoquímica (tal como lo describe IUPAC). Mezclar o agitar (*stirring* en inglés) no es considerado una herramienta mecanoquímica de acuerdo con la definición de IUPAC de mecanoquímica y con el objeto de la presente invención. Este fue el pequeño detalle no admitido por la 1.era Examinadora en el **D1-López y otros** y **D2-Cole y otros** para evaluar la novedad del procedimiento de mi invención como fue solicitada.

La evidencia que al incluir específicamente la etapa de maceración o molienda por mecanoquímica hasta obtener un polvo homogéneo que proviene de una pasta pegajosa (o polimérica) al emplear un alcóxido de titanio puede ser encontrada en el Anexo I y II de esta respuesta. El procedimiento de la **Reiv. 5** está caracterizado por su simplicidad para obtener un polvo homogéneo con un efecto sorprendente ya que además de que el resultado de la reacción es un material coloreado, la absorción continua en la región ultravioleta (mirar Fig. 9 del Anexo II). Por lo tanto, queda claro que

el procedimiento que incluye una síntesis mecanoquímica para la producción de complejos coloreados de β -dicetonas tales como los dibenzoilmetanos es nuevo e inventivo.

La Solicitante llamará a la ref. 5 del oficio 4960, **D8-James y otros** que la Sra. Examinadora puso muy sutilmente como suplemento para evaluar el nivel inventivo del procedimiento, aunque no fue desglosado en el “numeral 8. Conclusión” de la pág. 10 del mismo oficio.

Para los trece autores de **D8-James y otros**, los compuestos alcóxidos de titanio no existen.

Queda pues claro que la persona o las trece personas más versadas, con sus por lo menos 11 centros de investigación, no utilizaron su propia sapiencia, **D8-James y otros**, por sí mismos para para llegar al procedimiento de la presente invención empleando una β -dicetona o un polifenol y un alcóxido de titanio por mecanoquímica.

“Una información técnica tiene siempre que ser considerada en su contexto, no debe extraerse ni interpretarse fuera de este. Es decir, que la característica técnica que se está analizando debe buscarse en el mismo campo técnico o en uno que la persona versada en el oficio consideraría de todos modos.” (MAEP, pág. 187)

“De igual manera, si el objeto de la invención es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar el proceso de síntesis o de obtención del nuevo compuesto, siempre y cuando dicho proceso haya sido descrito de forma tal que una persona versada en la materia técnica pueda reproducirlo e independientemente de si se trata de un proceso análogo a otro proceso ya conocido en el estado de la técnica.” (MAEP, pág. 46)

La persona versada en la materia de **D7-Slavitcheff y otros**, o sea síntesis convencional en solución de complejos de aluminio y derivados de dibenzoilmetano utilizando precursores diferentes de alcóxido de titanio, no estará motivada a utilizar las enseñanzas de **D4-Termin y Hauck** de complejos de acetilacetona y alcóxidos de titanio, ya que no hay ningún punto común, para producir los complejos metálicos. Además, ninguno de ellos utiliza la síntesis mecanoquímica en el procedimiento para obtener el complejo metálico. Y muy al deleite de la solicitante, las trece personas más versadas en mecanoquímica de **D8-James y otros** pasaron por alto que existen los alcóxidos de titanio para permitirles u obligarlos a reaccionar con β -dicetonas y/o polifenoles por mecanoquímica.

Ninguno de los documentos **D7-Slavitcheff y otros** ni **D4-Termin y Hauck** ni **D8-James y otros** poseen todas las características de la Reiv. 5.

No hay ningún indicio o indicios que motivarían a modificar el estado de la técnica más cercano de **D7-Slavitcheff y otros** para resolver un problema técnico objetivo que pretende resolver la presente invención según la Sra. Examinadora y entonces de ninguna forma se podría haber llagado al procedimiento de la Reiv. 5 (6 original) ya que ni **D4-Termin y Hauck** se plantea usar las herramientas mecanoquímicas, como por ejemplo un simple mortero y mazo o un molino de bolas, que se conocen desde tiempos prehistóricos que podrían generar altas temperaturas (seguir discusión más

adelante) ni **D8-James y otros** se plantea el uso de alcóxidos de titanio que se conocen desde por lo menos la segunda mitad del siglo diecinueve según ref. 23 de la presente invención.

No existe ni la más mínima insinuación a modificar el proceso del estado de la técnica más cercano de **D7-Slavtcheff y otros** usando **D4-Termin y Hauck** ya que ambos procesos involucran la química tradicional establecida desde tiempos remotos y no hay nada que cambiar ya que históricamente los métodos basados en solución se han adoptado por defecto y punto. Para colmo, aunque **D8-James y otros**, ofrecen una alternativa a los procesos convencional de síntesis, **D7-Slavtcheff y otros** están muy lejos de haber llegado al proceso para producir complejos metálicos de la Reiv. 5 (original 6) por sí mismos o con ayuda de **D8-James y otros**, ya que los últimos olvidaron completamente que existen los llamados alcóxidos de titanio y además a ambos ni se los ocurre la idea ni de chiripa porque de cualquier modo los muchos procesos mecanoquímicos aunque son libre de solvente, muchos solventes se podrían también necesitar para la purificación de los productos, tales como purificación basada en solvente y/o recristalización, y entonces la síntesis mecanoquímica no es la panacea (**D8-James y otros**, en “Obstacles and inherent limitations to the mainstream adoption of mechanochemistry” en “product purification” pag. 441) y está limitación, al parecer de La Solicitante, no puede ser superada fácilmente en “General conclusion and Outlook”, pag. 442.

El procedimiento de **D4-Termin y Hauck** evita las altas temperaturas que se generan en los procesos de concentración del producto, amarilleándolo, y siendo su procedimiento ventajoso porque la recuperación de los **Productos 2 y 3** es directa por precipitación (mirar subrayado tabla de abajo), para que se va a ir **D4-Termin y Hauck** a otro campo donde se necesita de cualquier modo una purificación del producto.

Pág. 1 renglón 48-53	Pág. 1, renglón 54-59.
In the normal amalgam decomposition with alcohols considerable effort must be expended in the processing and concentration of the reaction products. With the higher alcoholates, in consequence of the high temperatures required to concentrate the raw product, a yellowing of the product often takes place.	It is accordingly an object of the invention to provide simple techniques to effect the reduction of tetravalent titanium complexes and simultaneously to effect the production of alkali metal alcoholates, the desired products being obtained in high yield and being readily recoverable.

Entonces, como la mecanoquímica implicaría también un aumento de la temperatura en el proceso mecanoquímica como la teorías de “hot spot” y “magma-plasma” ampliamente referidas en la materia y además la recuperación del producto según **D8-James y otros** (sección 1.4 y 10, respectivamente), ambos procesos generarían con mucha probabilidad decoloración o amarillamiento, según los conocimientos de **D4-Termin y Hauck**.

Entonces, ¿cómo podría una persona versada en la técnica de **D7-Slavtcheff y otros** de conocimiento general de proceso basado en solución convencional estar motivada a usar las

enseñanzas de **D4-Termin y Hauck** también de conocimiento general de proceso basado en solución convencional para llegar a la Reiv. 5 (original 6) que emplea mecanoquímica sabiendo que de cualquier forma debe recuperar el producto y tal proceso no sería directo? Además, la mecanoquímica generaría altas temperaturas en el proceso. Entonces, la probabilidad de que el producto, que se va a obtener con el proceso mecanoquímico se amarillee, sería alta. Y eso es precisamente lo que la persona versada en la técnica no quiere, que el proceso de formación del producto produzca colores. Solo se quiere blancura que es lo deseable cosméticamente. Cabe resaltar aquí el uso general de “proceso Y para obtener un producto X” que no sea esencialmente blanco” (mirar subrayado).

The sunscreen metal complexes of the present invention
30 preferably absorb light in the visible wavelength range (i.e. above
about 400 nm) only weakly or not at all. The complexes are
therefore either only lightly colored (e.g., light yellow or cream
colored) or are essentially white. This is desirable for cosmetic
reasons. Thus, the sunscreen metal complexes preferably do not have
35 a ϵ of greater than about 500 for any wavelength above about 400 nm,
and most preferably the ϵ is essentially zero for any wavelength
above about 400 nm.

(pág. 4, renglones 29-37)

La solicitante considera que ha demostrado de una manera coherente que el procedimiento por mecanoquímica de la Reiv. 5 es inventivo ya que, para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, el procedimiento de la Reiv. 5 no es obvio y tampoco se puede derivar de manera evidente del estado de la técnica.

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica. Decisión 486 de 2000

7.2.2.2. Procedimiento para obtener un filtro solar con corrector de tono

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.” (Decisión 486 de 2000)

A continuación, presento mi tabla comparativa:

Características esenciales del procedimiento para la fabricación de un producto de filtro solar con corrector de tono	Presente invención	D7 EJEMPLO 7-9	D4-Termin and Hauck	
			Producto 1	Producto 2

Sandra Fabiola González Gutiérrez.

Abogada- Attorney in Law

Procedimiento para la fabricación de un producto de filtro solar con corrector de tono		Procedimiento para la fabricación de un producto de filtro solar con corrector de tono		Procedimiento para la fabricación de un producto de filtro solar		No aplicable		No aplicable	
i. Mezclar un		i. Mezclar un		i. Mezclar		NO aplicable ¿Mezclar con qué?		NO aplicable ¿Mezclar con qué?	
complejo metálico empleando una β-dicetona y/o polifenol y un		Complejo metálico empleando una β-dicetona y/o polifenol y un		Complejo metálico empleando una β-dicetona avobenzona y ningún		Complejo metálico empleando una β-dicetona y un		Complejo metálico empleando Una acetilacetona Y un	
A L C O X I D O	Titanio	A L C O X I D O	TITANIO	N i n g u n o	NINGÚN TITANIO	A L C O X I D O	Titanio	A L C O X I D O	Titanio
M E T A L I C O	alcóxido	M E T A L I C O	alcóxido		Acetato de aluminio no es un alcóxido de titanio	T I T A N I O	isopropóxido (Ej. 1 primer par.); butóxido, (Ej. 2- 4, primer párr..)	T I T A N I O	isopropóxido (Ej. 1 primer párr.); butóxido (Ej. 2- 4, primer párr..)
Con un vehículo		Si		Si		NO aplicable		NO aplicable	
ii. adición de otros filtros		Si		Si		NO aplicable		NO aplicable	

Aunque La Solicitante ya haya demostrado que el producto de la Reiv. 1-4 es nuevo e inventivo, y entonces el procedimiento para obtener este producto es nuevo e inventivo, entonces otra vez de acuerdo a la guía no necesitaría demostrar que sus productos conteniendo los productos que son nuevos e inventivos, son nuevos e inventivos:

“Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto” (MAEP, Pág. 189)

no obstante, lo demostraré en el resto de esta sección.

D7-Slavitcheff y otros es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la Reiv. 10 (original 12).

D7-Slavitcheff y otros divulga un procedimiento para la fabricación de un filtro solar que comprende un complejo de β -dicetona y acetato de aluminio. Un acetato de aluminio no es un alcóxido de titanio. El procedimiento de obtener el filtro solar o el producto conteniendo el filtro solar de la presente invención comprende un complejo de una β -dicetona y/o un polifenol con un alcóxido de titanio. Esta es la marcada diferencia del procedimiento empleado por **D7-Slavitcheff y otros** y el procedimiento empleado en la presente invención (La 2da. Examinadora lo reconoce en la pág. 9, párr. 2). Además, **D7-Slavitcheff y otros** no emplea un alcóxido de titanio para preparar los complejos que van a ser mezclados con el vehículo.

Como se explicó antes, **D4-Termin and Hauck** trata de complejos metálicos empleando una β -dicetona, la acetilacetona, y butóxido o isopropóxido de titanio en forma líquida. Una persona versada en la materia de la producción de filtros solares de **D7-Slavitcheff y otros** no utilizaría las enseñanzas de **D4-Termin y Hauck** ya que no tienen ningún elemento común. **D4-Termin and Hauck** no divulga en absoluto un procedimiento para la fabricación de un producto en forma de una formulación o composición que contienen un filtro solar ni menos con corrector de tono. No hay la menor insinuación de que el producto de la Reiv. 1 de **D4-Termin and Hauck** va a ser empleado para la fabricación de un filtro solar como lo demuestra la tabla proporcionada por la Sra. Examinadora de manera implícita.

De acuerdo al diccionario Cambridge un corrector de tono o “*tone concealer*” en inglés es

- “cosmetic used to conceal blemishes or discoloration especially under the eyes
- a type of make-up used to hide spots or marks on the skin”

(<https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/concealer>)

Se entiende, pues, que es un maquillaje que corrige u oculta o cubre o camufla imperfecciones, decoloración, cicatrices o marcas en la piel.

Entonces, es un colorante/tinte o pigmento (*dyes and pigments en inglés*) para materiales queratinosos.

Dado que ya se presentaron mis argumentos coherentes para rechazar la objeción por obviedad del producto de acuerdo a las reivindicaciones 1-4 y del procedimiento para obtener este producto, la solicitante considera no necesario el suministro de más ejemplos además de los ejemplos suministrados en la descripción original presentada en el despacho y el Anexo I presentados en la respuesta de sept. 15 de 2023 que suman catorce (sin incluir los ejemplos anexados en la misma respuesta) y en el Anexo II de la presente respuesta.

“Si el objeto de la invención es un nuevo compuesto, el solicitante de la patente tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque “la

Sandra Fabiola González Gutiérrez.

Abogada- Attorney in Law

solución aportada por la invención”, es decir, el objeto de la invención es “el nuevo compuesto”. Se entiende que una persona versada en materia farmacéutica está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información” (MAEP, pág. 46).

No obstante, el Anexo II en esta respuesta también incluye específicamente una evidencia de que al incluir específicamente un alcóxido de titanio proporciona un complejo de titanio que genera un efecto batocrómico de la avobenzona original cerca de 400 nm y se prolonga más en la región visible debido al color intenso del complejo aumentando al mismo tiempo la absorción en la región UVB y UVC con un efecto hipercrómico en la región UVB y UVC no obtenido por ningún estado de la técnica.

De acuerdo a **D7-Slavitcheff y otros**-WO1993010753:

The sunscreen metal complexes of the present invention preferably absorb light in the visible wavelength range (i.e. above about 400 nm) only weakly or not at all. The complexes are therefore either only lightly colored (e.g., light yellow or cream colored) or are essentially white. This is desirable for cosmetic reasons. Thus, the sunscreen metal complexes preferably do not have a ϵ of greater than about 500 for any wavelength above about 400 nm, and most preferably the ϵ is essentially zero for any wavelength above about 400 nm.

(pág. 4 renglones 29-37)

De acuerdo a el anterior fragmento, una persona versada en la técnica de **D7-Slavitcheff y otros** haría todo lo posible e imposible para evitar que el complejo fuese coloreado porque así absorberían mucha luz en la región visible y eso es lo que menos se quiere ya que no es deseable por razones cosméticas. Ya que se conoce que los complejos de otras β -dicetonas como acetilacetona y curcumina forman complejos coloreados con metales (en **D5-Zhou y otros** un complejo en solución fuertemente amarillo: “the solution became heavily yellowish” en pág. 4352, renglones 24-25, izq. y **D9-Subhan y otros** y que es corroborado por la Sra. Examinadora en pág 13 de oficio 4960 de 8 de marzo de 2024: “lo cual no es un efecto inesperado partiendo que los espectros de absorción en UV-Vis de los cromóforos como curcumina, se ven modificados cuando se encuentran formando complejos metálicos.”⁶ donde 6 es **D9-Subhan y otros**.

Estos son indicios que motivarían al estado de la técnica más cercano de **D7-Slavitcheff y otros** a **alejarse** del problema técnico objetivo que se pretende resolver la invención según la Sra Examinadora y entonces de ninguna forma se podría haber llegado al procedimiento de la Reiv. 10 (12 original) ya que lo que se busca es obtener compuestos que no absorban en la región visible, es decir que, que no sean fuertemente coloreados, sino que sean esencialmente blancos como afirma **D7-Slavitcheff y otros** en pág. 4, renglones 31-34.

Entonces, un protector solar que es un colorante—el precioso amarillo chillón y que se esparce delicadamente en la piel incluso en forma de polvo—es algo impensable e insólito para la persona versada en la técnica (ver Anexo II, Fig.7 y 8).

Este efecto no fue descrito anteriormente como lo corrobora **D7-Slavitcheff y otros-wo1993010753** para complejos de protección solar conteniendo el cromóforo dibenzoilmetano y se puede considerar sorprendente de acuerdo con la guía de este despacho.

“Uso o efecto no descrito previamente: un uso o efecto se considerará sorprendente cuando para los compuestos descritos en el estado de la técnica no haya sido descrito ningún uso o efecto y este no pueda ser derivable del conocimiento general.” (MAEP, pág. 197)

Se adjunta el Ejemplo 15:

Ejemplo 15: Preparación de un cosmético o farmacéutico empleando el complejo de titanio-1-(4-tert-butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propane-1,3-dione correspondiente a la sección 2.1 del Anexo II

Experimental:

El complejo de 1-(4-tert-butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propane-1,3-dione en inglés IUPAC (o lo que es lo mismo avobenzona) y alcóxido de titanio fue producido por mecanoquímica de manera similar al Ej.1 de la descripción.

Un material conteniendo este complejo fue preparado de la siguiente forma:

Fase A:

0,050 g complejo de titanio-avobenzona

Fase B

0,5 g isopropanol

Fase A se añade fase B o viceversa en un recipiente y se agita. Alternativamente, cualquier otro vehículo puede ser usado, por ej., aceite de colza o de sésamo.

Discusión:

La absorción del complejo de avobenzona titanio producido por la técnica de mecanoquímica de acuerdo a la presente invención produce un complejo coloreado con un λ_{max} en isopropanol que no es la misma que en Ej. 1 de **D7-Slavitcheff y otros** para un complejo de aluminio. Además, el complejo titanio-avobenzona presenta un comportamiento hipercrómico en la región UVB y UVC con efecto batocrómico de absorción en la región UVA que es muy difícil de pasar desapercibido (ver Fig. 9: UV-VIS absorption spectrum of avobenzone (red line) and avobenzone titanium complex (black line) in isopropanol).

Conclusión:

Este cosmético o farmacéutico protege al usuario de los rayos solares como nunca se ha visto antes y protege también en caso de alergia a los rayos ultravioletas del sol como La Solicitante se lo puede asegurar en piel propia.

El cosmético o farmacéutico resultante puede ser aplicado directamente a la piel o cualquier otro material queratinoso, dejando la piel untada increíblemente resistente al agua (o agua jabonosa o agua salada o cualquier tipo de agua) que tiene una absorción nunca antes vista ni siquiera en los complejos de aluminio de **D7 (Slavitcheff y otros)** como se puede observar en el efecto batocrómico e hipercrómico con respecto a la avobenzona original y a los productos de **D7-Slavitcheff y otros**.

En conclusión, la Reiv. 10 (15 original) tiene nivel inventivo, ya que, para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esta Reiv. 10 (15 original) no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”

Sandra Fabiola González Gutiérrez.

Abogada- Attorney in Law

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.” (Decisión 486 de 2000)

8. Conclusión

“Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto.” (MAEP, pag.189)

Sin más, La Solicitante por tanto concluye que el complejo metálico de la presente invención es nuevo e inventivo, entonces también el procedimiento para producir tanto el complejo metálico de la presente invención como el procedimiento para producir el protector solar con corrector de tono que comprende el complejo metálico de la presente invención son nuevos e inventivos y cualquier otro producto que contenga el complejo metálico de acuerdo al presente conjunto de reivindicaciones son nuevos e inventivos en vista de los documentos mencionados por la 1era y la 2da Sras. Examinadoras.

En vista de todo lo anterior, ruego a usted estudiar nuevamente la solicitud de mi poderdante con base en las modificaciones realizadas y proceder de conformidad.

9. Contra respuesta a los argumentos de la solicitante del oficio 12569 de 24 de julio de 2023

9.1. Claridad

Se informa que de ninguna manera le Reiv. 6 originalmente es limitativa, solo fue un ejemplo opcional del producto obtenido por el procedimiento de la presente invención.

9.2. Novedad

9.2.1. Novedad del producto de la Reiv. 1 y el proceso para producir este producto.

De acuerdo al “numeral 7. Conclusión” de la pág. 7 del oficio 12569 de 24 de julio de 2023, las reivindicaciones 1 a 14 fueron revisadas en cuanto a nivel de novedad por el documento **D1-López y otros** y **D2-Cole y otros**.

Como bien la 2da Examinadora aclara en el penúltimo párr. de la pág. 11 del oficio 4960 de 8 de marzo de 2024, segunda oración, **las objeciones por novedad son superadas:**

“Tras la modificación del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2023/0012227 del 15 de sept de 20230), se supera la novedad respecto a D1 y D2.” (énfasis añadido)

Se recuerda que ningún alcóxido y menos de titanio, fue utilizado para producir el producto de **D1-López y otros** y **D2-Cole y otros** y **D3-Pather**. Entonces el producto de la presente invención sigue siendo nuevo con respecto a **D1-López y otros** y **D2-Cole y otros**.

Le aclara La Solicitante a la 2da Examinadora que el **procedimiento** por **mecanoquímica** sí es una característica técnica esencial del **procedimiento** tal como lo plantea la 2da Examinadora misma en la tabla comparativa (penúltima fila) de la pág. 7 a lo que la primera examinadora hizo caso omiso o consideró banal ya que ninguno de los documentos presentados **D1-López y otros** y **D2-Cole y otros** y **D3-Pather** se refiere a mecanoquímica y por eso el procedimiento para producir el producto es nuevo de acuerdo al **D1-López y otros** y **D2-Cole y otros**.

9.2.2. Novedad del “procedimiento para fabricación de un producto con filtro solar...

Se aclara que ninguna objeción se puso para la novedad de la Reiv. 15 original (Reiv. 10 ahora).

9.3. Nivel inventivo

9.3.1. Nivel inventivo del producto de la Reiv. 1

Está claro de acuerdo al numeral 7. Conclusión del oficio 12569 de 24 julio de 2023 que **D1-López y otros** y **D3-Pather** se emplearon para evaluar el nivel inventivo de la Reiv. 1 a 14 de la solicitud original.”

La 2da Examinadora reconoce que:

“Tras la modificación del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2023/001227 del 15 de sept. de 2023),”—se supone que se supera el nivel inventivo— porque “se evalúa un nivel inventivo empleando D7 y D4 como se observa en el numeral 7.2 del presente oficio.” pág. 12, penúltimo pár.

D7 y **D4** solo se presentaron para el nivel inventivo del “procedimiento para la fabricación de un complejo de la Reiv. 1” y el “procedimiento para fabricación de un producto de filtro solar con corrector de tono.”

Entonces, el producto de la Reiv. 1 es inventivo de acuerdo a los documentos **D1-López**, y **D3-Pather** tal como lo afirma la 2da Examinadora implícitamente en el penúltimo párrafo, pág. 12.

9.3.2. Nivel inventivo de la reivindicación de procedimiento para obtener el producto de la Reiv. 1.

De acuerdo a la guía del despacho,

“Nivel inventivo de reivindicaciones dependientes

“Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto.” (MAEP, pág. 189)

Sandra Fabiola González Gutiérrez.

Abogada- Attorney in Law

“Cuando en una reivindicación de producto este se define por el procedimiento usado para obtener el producto, la reivindicación en su conjunto se entiende como una reivindicación de producto y se debe tratar como tal.” (MAEP, pág. 59)

El producto de la reivindicación 1 está definido por el proceso de fabricación. Entonces, tal como lo afirma la guía del Despacho, las reivindicaciones dependientes restantes son nuevas e inventivas. Se aclara otra vez que el nivel inventivo de “procedimiento para la fabricación de un complejo metálico” se utilizaron los documentos **D1-López y otros** y **D3-Pather**.

Entonces, la reivindicación del procedimiento para obtener el producto de la Reiv. 1 es inventiva.

9.3.3. Nivel inventivo de la reivindicación de “procedimiento para fabricación de un filtro solar con corrector de tono”

Se aclara que **D1-López y otros** y **D3-Pather** se consideraron para evaluar nivel inventivo de la Reiv. 15 (original), que es un procedimiento para obtener un filtro solar. Esta reivindicación fue considerada nueva pero fue objetada con respecto al nivel de invención.

“Nivel inventivo de reivindicaciones dependientes

“Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto.” (MAEP, pág. 189)

Otra vez la 2da Sra. Examinadora muy sutilmente pide evidencia ya que no se observan los efectos mencionados por la solicitante a pesar de que se hayan venido presentando 14 ejemplos de evidencia. La 2da Sra. Examinadora presenta un nuevo documento **D9-Subhan y otros** para re-evaluar el nivel inventivo que fue evaluado y propuesto por la 1ra Sra. Examinadora para la de la Reiv. 15 (original).

“Si el objeto de la invención es un nuevo compuesto, el solicitante de la patente tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque “la solución aportada por la invención”, es decir, el objeto de la invención es “el nuevo compuesto”. Se entiende que una persona versada en materia farmacéutica está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales sobre el estado de la técnica. En tal caso, se considerará que la descripción cumple el requisito de suficiencia.” (MAEP, pág. 46)

Solo el nivel inventivo de la reivindicación 15 de la descripción original concerniente a el “procedimiento para la fabricación de un producto de filtro solar con corrector de tono” fue objetado con el documento **D1-López y otros** y **D3-Pather**.

Entonces la Reiv. 15(original) ha sido objetada por su nivel inventivo por **D1-López y otros**, **D3-Pather**, y ahora **D9-Subhan y otros**. Siendo **D3-Pather** considerado como el estado de la técnica más

cercano a la invención definida en la Reiv. 15 original. **D9-Subhan y otros** está incluido en **D6-Wanninger y otros**, específicamente en la **ref. 41**. Entonces todos los argumentos presentados concernientes con **D6-Wanninger** en esta respuesta se aplican para evaluar el nivel inventivo de la Reiv. 15 (original) correspondiente con la Reiv. 10 del presente conjunto reivindicatorio.

Ni **D9-Subhan y otros** ni **D1-Lopez** ni **D3-Pather** mencionan ni de chiripa un alcóxido de titanio. ¿Cómo le indicarían las enseñanzas de **D9-Subhan y otros** y **D1-López y otros** a una persona versada en la materia de **D3-Pather** que solo trabaja con cúrcuma sin ningún tipo de metal—y que incluso evita el uso de óxidos metálicos (ver Resumen de **D3-Pather**)—de emplear un alcóxido de titanio con una β -dicetona cualquiera si ni siquiera usan un alcóxido ni siquiera de titanio y solo se interesan en curcumina para llegar a la Reiv. 15 original?

En el Anexo II presentado como evidencia suplementaria pero no necesaria, se presenta el complejo de avobenzona y alcóxido de titanio que incluso **D3-Pather** pasa por alto, tal como fue explicado en la respuesta de 15 de sept.:

“Para colmo, D3 pasa por alto el hecho de que avobenzona, un filtro solar de color blanco que fue usado para compararlo con curcumina, es otra β -dicetona y que fue desdeñado porque, aunque tiene un amplio espectro, tiene poca absorción por encima de 390 nm (pág. 32, renglones 20 a 22). Si avobenzona es usada como β -dicetona en la síntesis mecanoquímica de la presente invención, un hermoso material de color amarillo brillante se obtiene, el cual tiene una absorción que va hasta la región visible, prueba de ello es el cambio de color con respecto a la avobenzona original. De igual manera, otros polifenoles como el resveratrol fueron eludidos en D3 (favor observar la próxima tabla).” (Tomado de la respuesta del 15 de sept 2023, pág. 19-20)

La susodicha tabla se puede observar en la respuesta radicada de 15 de sept. de 2023 o ahora en el Anexo II donde se presentan claramente los complejos metálicos de titanio con avobenzona y/o resveratrol y/o curcumina como ejemplos de la generalidad del actual conjunto de reivindicaciones.

D3-Pather solo menciona la cúrcuma sin ninguna complejación con metales (ningún cambio de color de la curcumina fue observado, por ejemplo). **D9-Subhan y otros** menciona complejación con curcumina pero no con alcóxidos y menos de titanio.

Por todas las anteriores razones, **D3-Pather**, ni solo o en combinación con **D1-López y otros** y/o **D9-Subhan-D6-Wanninger y otros**, destruye el nivel inventivo de la Reiv. 15 originalmente presentada (ahora Reiv. 10).

10. Consideraciones Finales

El presente conjunto reivindicatorio es nuevo e inventivo con respecto a los documentos empleados por la 1ra y la 2da Sras. Examinadoras para evaluar tanto novedad como nivel de invención, como ha sido claramente demostrado en esta respuesta. Diferenciación clara se ha hecho de las

Sandra Fabiola González Gutiérrez.

Abogada- Attorney in Law

reivindicaciones de producto y de procedimiento y de cualquier otro producto o procedimiento para obtener cualquier producto incluido en el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado en la solicitud inicial y en el capítulo reivindicatorio radicado N° NC2023/0012227 del 15 de sept. de 2023 y en el presente conjunto reivindicatorio.

Con todas las argumentaciones presentadas en esta respuesta, La Solicitante por tanto concluye que el producto que es un complejo metálico de la presente invención es nuevo e inventivo. Entonces, el procedimiento para producir el complejo metálico de la presente invención es nuevo y e inventivo en vista de los documentos mencionados por las Sras. Examinadoras. De igual manera cualquier producto o procedimiento del presente conjunto reivindicatorio que comprende el producto de la presente invención es nuevo e inventivo.

En vista de todo lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro, suficiente y conciso, dado que se define la invención a través de sus características técnicas esenciales. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por las Sras. Examinadoras y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- i) **Anexo I**
- ii) **Anexo II con evidencia suplementaria**
- iii) **Nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está conformado por 11 reivindicaciones**
- iv) **Descripción**

En vista de todo lo anterior, ruego a usted tomar atenta nota y estudiar nuevamente la solicitud de mi poderdante con base en las modificaciones realizadas y proceder de conformidad.

Cordialmente,



SANDRA FABIOLA GONZALEZ GUTIERREZ

TP. 181.726 del Consejo Superior de la Judicatura

Apoderada Dr. Liliana Patricia Ramírez Ríos.

FIN DEL DOCUMENTO—CONTINUAN ANEXOS-----

Anexo I

Ejemplo 4-13

	EJEMPLO 4	EJEMPLO 5	EJEMPLO 6	EJEMPLO 7	EJEMPLO 8
β-dicetonas o polifenoles	Alizarina (pág. 14)	Ácido carmínico (pág. 14)	1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propandiona (pág. 14)	Lawsona (pág. 14) de <i>Lawsonia</i> (pág. 15)	Ácido úsnico (pág. 13)
Propiedad Distinta	Alcóxido de titanio y germanio	Alcóxido de titanio y zinc	Alcóxido de cobre	Alcóxido de titanio	Alcóxido de titanio
Color	Violeta	Violeta	Marrón o verde	Marrón rojizo	Amarillo
Propiedades o funciones	Cosmético que se puede aplicar directamente a los labios o cabellos (pág. 24) o en una emulsión o composición de tenido capilar que comprende un aditivo tales como un agente humectante, un surfactante, agua (pág. 17, 18, y 24 (renglones 31 a 35 y Resumen) que es repelente al agua. Adicionalmente, se pueden obtener otras emulsiones (pág. 16, renglones 9 y 10).	Cosmético en forma de sombra para las cejas con un efecto repelente y resplandeciente (pág. 24, renglones 2 a 5).	Complejo soluble en piridina (pág. 24, renglones 29 y 30).	Cosmético para retocar cejas (pág. 24 renglón 6 y 7) o para menhdi (pág. 27, renglones 7 y 8), por ej. si se aplica disuelto en un solvente (pág. 24, renglones 29 y 30), que es estable y no se desvanece al sudar (pág. 24, renglones 2 a 5).	Soluble y estable en N,N-dimeltiformamida (pág. 24, renglones 29 y 30)

Tabla 1a: Algunos complejos producidos por el procedimiento de la presente invención, y sus propiedades o funciones distintas

	EJEMPLO 9	EJEMPLO 10	EJEMPLO 11	EJEMPLO 12	EJEMPLO 13
β-dicetonas o polifenoles	Ácido elágico (pág. 1, 15) de <i>Oenothera</i> (pág. 15)	Taninos (pág. 15) de <i>Acacia</i> (pág. 15)	Quercetina (pág. 15) de <i>Quercus</i> (pág. 15)	Lignosulfonatos (pág. 15) y cúrcuma de <i>Zengiber</i> (pág. 2, 15)	Vainilina (pág. 14)
propiedad distinta	Alcóxido de titanio y zirconio	Alcóxido de titanio	Alcóxido de titanio y silicio	Alcóxido de titanio	Alcóxido de bismuto o alcoxido de titanio
Color	Naranja	Rojo	Rojo	Naranja	Complejo de bismuto beige y de titanio naranja
Propiedades o funciones	Colorante, para pintar cuadros (pág. 27, renglones 14 y 15) y que es muy resistente a la luz.	Camuflaje líquido para la piel, por ej., si es cubierto con lecitina y añadido a un aceite natural, que es resistente al agua (pág. 24, renglones 29 y 30)	Pigmento hidrofóbico para pintar textiles (Resumen).	Colorante para polímeros naturales o sintéticos (pág., 27, renglones 14 y 15) por su resistencia a la temperatura de extrusión y el uso de metal no tóxico.	Complejo como fragancia / perfume con un olor más potente de vainilla de acuerdo con muchas narices. Colorante para tartas con olor a vainilla (Resumen). Medicamento antimicrobiano (Resumen; pág. 2; pág. 27, renglones 18 y 19)

Tabla 1b: Algunos complejos producidos por el procedimiento de la presente invención, y sus propiedades o funciones distintas

Ejemplo 14: Complejos metálicos como catalizadores

Materiales

Curcumina de la tienda de barrio o curcumina para síntesis (Merck)

Isocianato de fenilo $\geq 99\%$ de biochimica (Roth).

Síntesis

Como fue discutido en la pág. 12 en “catalizadores para reacciones tal como de polimerización,” los complejos de la presente invención son catalizadores para muchas reacciones entre ellas polimerización.

Curcumina de color naranja se añade a un mortero que contiene un resto de un complejo metálico de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, un complejo de color amarillo, e isocianato de fenilo incoloro y todos juntos se maceran o muelen en el mortero (mecanoquímica). Después de algunos minutos, un precioso material polimérico de color terracota es obtenido.

Experimento control: si no se usa el complejo metálico (la pequeña cantidad de resto de complejo), no se observa ningún cambio de color. Ningún proceso de polimerización se observa aún después de días.

Discusión

Los complejos metálicos de acuerdo con la presente invención actúan como catalizadores.

“se caracteriza por la producción en una etapa **de un catalizador ecológico** para reacciones de polimerización” (pág. 12, renglones 26 y 27); y

“como catalizador para varias reacciones o polimerización, se caracteriza por la producción en una etapa de un catalizador ecológico para reacciones de polimerización y su sostenibilidad” (pág. 27, primer párr.)



LILI'S NEW CHEM

This report was original written in April 2023 to answer some questions which are received in relation to my invention.

LILI'S NEW CHEM: HELPING NATURE, NATURALLY¹

- 1 Welchen Einfluss haben die Prozessparameter Ihres Syntheseverfahrens auf das Endprodukt? Wie resilient ist Ihr Verfahren hinsichtlich Schwankungen in der Eduktqualität und -zusammensetzung? Welche Herausforderungen sehen Sie bezüglich der Skalierung ihres mechanochemischen Verfahrens?/**

Which influence do the synthesis parameters have on the final product? How resilient is your process in view of variations in the quality and composition of the raw material?

I would like to answer this question with the polyphenols resveratrol and vanillin which are in detail disclosed in the claims of WO/2019/238261. However, the answer can be generalized to the whole range of compounds disclosed in my innovations.

Most of the polyphenols are not an entity alone in nature. To the contrary, they are found in many living or not living systems together with their glycoside derivatives and with other polyphenols or phytochemicals. Thus, in nature they are present as a mixture of many phytochemicals. Nevertheless, they are present in different proportions in the plant.

I am able to produce up to 500g to 1000g of my compound in my lab without any trouble. Further scaling is in my current situation challenging because of the handling of the ingredients/chemicals, the layout and the choose from known mill or adaptation of commercially

obtained mills or the design of a new reactor, apart from my limited financial capacities.

The most challenging issues are the regulatory affairs, which are very expensive if the product is to be produced for more than one ton per year or for pharmaceutical, food or cosmetics purposes.

To avoid strong changes in the raw material, a system of fair or organic or sustainable trade of the crop in the case of natural products should be implemented. Women as workers in poor countries could benefit from my innovations.

1.1 Red titanium resveratrol complexes

One of my pigments is based on resveratrol (a polyphenol, see Fig. 1. and/or their glycan derivatives like piceid with a metal alkoxide (e.g. titanium alkoxide) by mechanochemistry according to my pending patents.¹

Pterostilbens and resveratrol were isolated from for the first time from the roots of white hellebore in July 1940 by Späth and Schläger (Pterostilbens in German) and by M. Takaoka in October (Resveratrol in English). Resveratrol is a compound of the stilbenoid family of polyphenols and a secondary metabolite that can be found in many foods (e.g., grapes, mulberries), beverages (e.g., wine) and many other plants (e.g. lily, Asian knotweed/Polygonaceae family—original from Asian but imported to Europe as ornament and now a headache for many governments—e.g. polygonum

cuspidatum/fallopian japonica; many conifer species e.g. Picea and Abies; Eucaliptus sideroxylon; nothofagus; vitis vinifera; melinjo (Gnetum genemon); peanut; soy; together with other polyphenols. A.G Perkin, the son of Sir Perkin found Emodin on the roots of Polygonum cuspidatum in 1895.

It is of note that resveratrol can be recovered/extracted from the waste/biomass of wine production since they are present in the skin of the grapes—grape skin/grape seed biomass contains 5-10 % of resveratrol according to GRAS. The biomass containing resveratrol contains different composition and is generally obtained from the plant parts or the rest of the production e.g. wines. *Polygonum cuspidatum* has the highest amount of resveratrol according to many risk assessments.

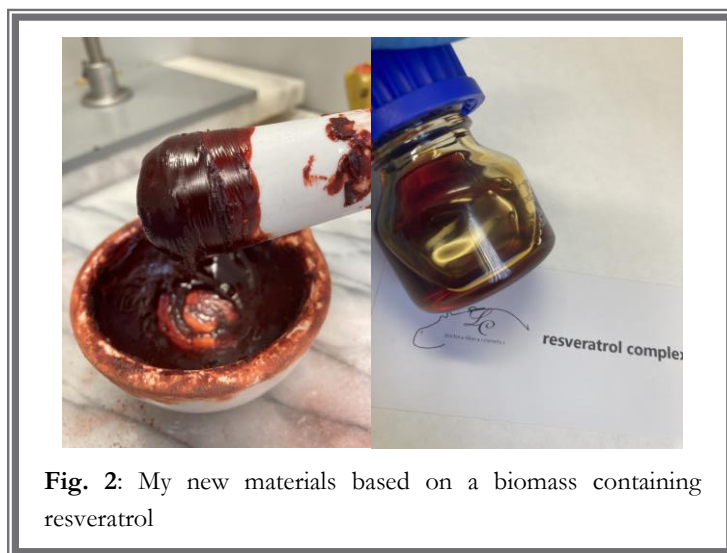
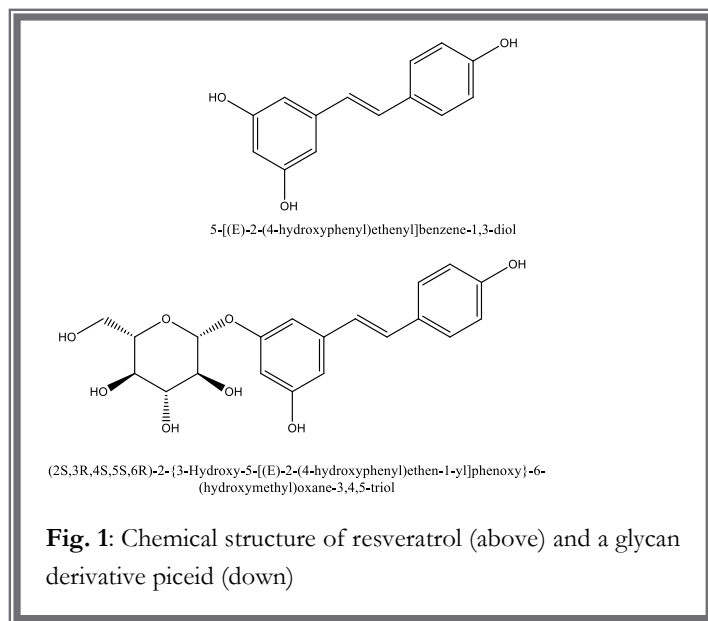
Resveratrol complexes can be produced by my novel process as cosmetics, pigments and dyes for artists' painting (Fig. 2 and 3) by the simple solvent-free mechanochemical chemistry of ground roots of *Polygonum cuspidatum*, commercially obtained. Nevertheless, the ground roots of these invasive plants could also be obtained from Europe since we have a massive invasion of these plants in the Rotterdam port, for instance.

These colorants have the potential to replace the most toxic synthetic red/orange colorant from petroleum. One of my novel resveratrol metal complexes has a red/brownish red color that resembles the color of red wine (Fig. 2 and Fig. 3).

Resveratrol (or trans-resveratrol) and its derivatives commonly in the form of a glycan (glycosides which are joint to his structure) can be produced by genetically modified *S. Cerevisiae* (in EU since 2012) or by extract from the *Polygonum cuspidatum* (in EU since 1997) as well. It is used as a food supplement or food ingredient or as ingredient for cosmetics. In addition, resveratrol and its derivatives are potential drugs for treating cancer and antibacterials. Resveratrol is a medicament for treatment of psychiatric disorders as well. Hundreds of benefits are attributed to resveratrol. However, many studies are only made in mice or rats. Experiments are designed for demonstrating anti-aging effects as well in mice.

Nevertheless, the health benefits in humans are still to be proven by reliable clinical trials.

In the meantime, herewith, I would like to present my new red pigment/dye based on the simple biomass from the nature containing resveratrol—no protecting groups nor leaving groups nor any other working groups² are intentionally created or designed—or any of its derivatives that it is very stable to light, storage, temperature, etc. (see Fig. 1). The way to produce this new red pigment/dye is very simple, rapid and environment-friendly, since no organic or aqueous solvents are added and no waste or (toxic) byproducts are produced. The process to produce my dyes is so simple



and rapid that it might serve to visualize a chemical reaction to primary students, like making mehndi with the reaction paste in an intermediate state for skin dyeing complexation.

Just imagine that millions of tons of resveratrol that can be found in nature, or extracted from nature, or produced in the lab or produced by genetically modified bacteria or plants can be converted to a gorgeous red pigment/dye with several shades, for instance reddish brown, in only a few minutes, with several applications, for instance for replacing many toxic red dyes containing toxic metals such as lead, arsenic or mercury.

It is true that nature is in constant changes. Every batch of products from nature certainly will have different compositions. Nevertheless, the diversity of phytochemical and polyphenol composition will vary within a certain range. It is relevant that no toxics are present in the final compound, according to the regulations. Thus, the structure/color of the product will have some changes from batch to batch that can be conveniently optimized. Needless to say, standard synthetic procedures suffer also from the raw material and many colors in the US have to be registered by every batch in the production.



Fig. 3: My working group playing with my compounds from resveratrol and other stilbenoids from the invasive plant *Polygonum cuspidatum* according to my pending patents

Titanium resveratrol complexes, as a red colorant, avoid the application/replace the toxic red dyes as mentioned above for instance, commonly used in conventional oxidative hair dyeing.

In addition, this new resveratrol metal complex can be a dye or pigment to paint your creations.

Resveratrol directly from nature (by grinding the root of *Polygonum cuspidatum*) having many polyphenols compound as known since 1895, can be used to obtain compounds with other potential uses. This is a win-win strategy that enables the sustainable production of new compounds by reacting only a metal alkoxide (nor difficult to obtain from titanium ores and, hence, at low cost) and the dried biomass in a mortar or a mill.

One possibility of controlling the composition of nature products is the use of the cooperatives or communities, preferably women, to handle and control the crop procedure in an organic way, for instance, without the use of pesticides in order to comply with the pesticide residue legislation and contaminants in the case of using the colors as a color additive.

In contrast, if pure resveratrol of pharmaceutical grade purity, which can be synthesized in the lab or extracted from nature—the powder has an off-white color to cream color—is used for the solvent-free mechanochemical of my titanium complexes, a brownish red colorant is obtained that can be easily characterized.

Thus, the raw material has an influence in the final product, for example, in the case of stilbenoids. In the most of the cases, there are not a big change in the color/structure, and in contrast, they are more beautiful and cheaper if the natural compound is used as a raw material, for instance, in the case of curcumin.

In every chemical process, an optimization of the parameters is necessary. In a simple finger hood or hand mortar and pestle or a small ball mill, the system seems to work properly. In a pilot plant, more studies are necessary to optimize the production. The type of mechanical force, the rate of the reactants, the rotation speed of the ball, the media charge, the time, the temperature and others should be optimized. Eventually, changes in the mill design or the adaption to standard mills like those used in a chocolate or cement factory can be made.

As presented to you in the attached file, curcumin was also produced using my old ball mill (around 500 to 1000g). No mayor problems were encountered in the scale-up procedure.

1.2 Orange titanium vanillin compound

Orange titanium complexes were also produced in 1 kg batches. See the next glimpse reports in my blog, doctoralilianacosmetics.com, for more info.

This orange titanium complex can replace tartrazin or quinoline yellow or sunset yellow and at the same time have a pleasant fragrance.

1.3 Challenges in the scale-up procedures

1.3.1 Ball mill reactor

I believe that one of the most challenging issues in the scaling-up procedures is the choice of the material of construction of the mills and the handling of big amounts of metal alkoxides.

In the lab I used mortars and mills, from different materials such as ceramic, agate, steel C15, tungsten carbide (TC), wood. In the scale-up process, carefully should be taken to use the appropriate material for the construction of the mechanochemical reactor in order to avoid corrosion and contamination. Probably, wood containers like those used in the wine industry will be

enough if some ceramics balls are added and put in a rolling system. For avoiding cross-contamination, for every color a new mechanochemical tool should be used.

Some reactions such as nitro aromatic compounds, e.g. nitro tyrosine or nitro-furans, in combination with glycerol could potentially generate explosive compositions. I avoid those nitro compounds since it is not my intention to generate it. I am afraid that there are many *maligni spiritus*, as Kepler said, who are avid to produce them.

1.3.2 Food colors registration

My products need to comply with European Union and/or US regulations. Compounds to be used as food colors need to be registered for instance in the EU and US. Many of these compounds are already registered as aluminium lake such as curcumin, carminic acid, anthocyanins. The registration as titanium containing color food needs to be done.

1.3.3 Cosmetic registration

A safety dossier should be submitted for the use of my products as a colorants or UV filter in Europe. UV-filters are considered pharmaceutical in the US.

1.3.4 Pharmaceuticals

Metal compounds from antibiotics or pharmaceuticals should be handled by pharm companies since they have the whole layout and pipeline to work with.

- 2 Sie sprechen von mehreren tausend möglichen Substanzen/Pigmenten, die Sie mit Ihrem mechanochemischen Verfahren herstellen wollen. Welche Substanzen und Anwendungen fokussieren Sie in einem ersten Schritt? Welche Vorteile (finanziell/funktionell) bieten Ihre Pigmente/Substanzen, abgesehen von der „grünen“ Synthese gegenüber den derzeit eingesetzten Pigmente/Substanzen für die ausgewählten Anwendungen im Detail?/

You talk about several thousands of substances/pigments which you claim to produce with your mechanochemical synthesis. Which compounds and applications do you focus on at the first instance? Which advantages (financial/functional) do your pigments/compounds provide apart from the green synthesis in comparison with the presently used pigments/compounds for the chosen application?

My project began with the idea of creating new UV filters

I am interested, in first instance, in yellow titanium complexes of dibenzoylmethane derivatives, such as avobenzone, as replacement of the conventional avobenzone solar filter since, it shows enhanced absorption properties; and red curcumin titanium complexes as substitutes for many red colorants for colored plastic production or food or cosmetics with less risk for the health.

I will discuss very briefly new metal complexes of antibiotics that have the potential as new antibiotics, since the microorganisms would not recognize them like conventional antibiotics.

Catalysts can be produced in big amounts and in very easy ways by the process of my innovations. I have my favorite ones and I can demonstrate that they produce compounds so far unattainable. However, I rather prefer do not to talk much at this point because the patent procedure for the first patent application has been reset to the beginning (after the patent examiner in charge has changed suddenly in May).



Fig. 4: Cosmetics out of my initial ideas. Cosmetics/pharmaceutics such as tinted sunscreens and tinted unguents without using iron oxides or colorants from the petro industry are ready for the toxicological studies or regulatory procedures.

with new properties for example all of colors of the rainbow.

B-diketones and/or polyphenols and/or macrocycles and/or isoprenoids and/or linear tetrapyrroles such as avobenzone or curcumin or bemotrizinol or tocopherols or Spirulina are used as an absorber or solar filters or accessory pigments by humans or in nature.

2.1 Yellow titanium avobenzene complexes as UV filters

I will describe a proof of concept for colored pigments/dyes from avobenzene (or Parsol 1789, both synonyms will be used in this report) to be used as UV filter.

This report is based on the patents WO/2021/121647 and WO/2019/238261. Please see European phase documents of both patents for evidence of the validity of my claims.

Metal complexes of β -diketones (e.g. avobenzene (Fig. 5) or 1,3-diphenyl-1,3-propanedione (Fig. 6) or 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,3-propanedione (Fig. 6) are produced by solvent-free mechanochemical reaction of at least one β -diketone and/or polyphenols with at least one metal alkoxide according to my pending patents.

Abstract

Nowadays people have become more aware of the relevance of using sunscreens against the malign effects of solar radiation on the skin. Environment-friendly sunscreens, not only in the production but also in their use, are important issues for consumers.

Not only UV (100- 400 nm) but also visible light (400- 700 nm) and near infrared light have devastating effects on the skin. Visible light can induce erythema in light-skinned individuals and pigmentation in dark-skinned individuals. In my opinion many broad spectrum sunscreens do not protect against visible light nor are they suitable for dark-skinned people. Many cosmetic formulations contain colorants/mineral UV filters, such

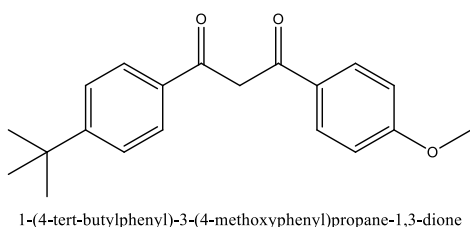
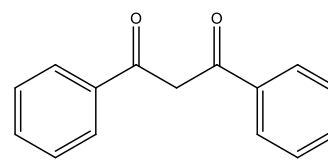
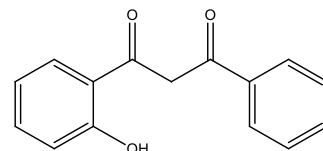


Fig.5: Chemical structure of Parsol 1789

as titanium oxide and/or zinc oxide and/or iron oxides,



1,3-diphenyl-1,3-propanedione



1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,3-propanedione

Fig. 6: Chemical structure of dibenzoylmethane (above) and one of its polyphenol derivative (below)

to match the color of the skin and/or to cover the whole UV range and, therefore, the stabilization of these formulations commonly is challenging.

To solve this, I would like to present, one of my pigments



Fig. 7: My yellow Parsol 1789 polymeric complex or Avoandreas GJ Yellow.

based on one universal UV filter, Parsol 1789—a β -

diketone (see Fig. 5) and/or their derivatives (e.g., see Fig 6) with a metal alkoxide by mechanochemistry according to my pending patents and to show that these complexes can be used as a UV filter without other ingredients or with less ingredients in the formulation.

Introduction

Parsol 1789 is an oil-soluble UVA filter; a white to pale yellow powder with a slight aromatic odor; it has a melting point between 81.0 and 86.0°C.

Hundreds of studies concerning the stability of avobenzone in the formulation have been or are still being performed. In brief, the solutions are a combination of Parsol 1789 with other UV filters, polymers, photo-stabilizers and so on. Nevertheless, my way of enhancing the stability of many compounds by mechanochemical complexation with metal alkoxide by green chemistry/cosmetics has been unheard of.

Many filters in the formulation increment the risk of destabilization and the production of possible toxics or allergens. Moreover, the use of excipients, preservatives and aromas creates another possible inset of allergies or destabilization (see my post of 27 September 2017 about avobenzone³).

Thus, it is common to find more than one filter in a formulation, which increases the chance of producing allergic reactions.

My avobenzone titanium complex is stable and has enhanced filter properties in comparison with avobenzone alone. Furthermore, this new complex can act as a physical and chemical absorber/filter, since titanium is present in the structure—any other appropriate metal such as zinc can be used as a source of metal from the metal alkoxide.

Parsol 1789 only has a couverture in the UVA region (315-400 nm) of the spectrum.

My avobenzone metal complex has a broad range of protection that goes to the visible range (yellow color). The UVB (280-315 nm) and some part of the UVC (200-280 nm) region are well covered by my novel metal complexes.

Experimentals

The colored complexes were produced according with my pending patents by the mechanochemical reaction of Parsol 1789 with at least one metal alkoxide.

The complexes were evaluated in a Spectronic Genesys 10UV UV-VIS spectrophotometer using a 1-cm light path quartz cell with isopropanol (99.9 % UV/IR-grade) as solvent at room temperature. The blank cell was the isopropanol used as solvent.

Results and Discussion

The titanium complex of avobenzone has an astonishing yellow color that are very stable in several solvents (Fig 7 and 8).

Fig. 9 shows the UV spectrum of avobenzone (red line) and avobenzone metal complexes (black line) according to my innovation in isopropanol. Even given the fact that the complex is yellow, the λ_{max} is still in the UVA range and has an enhanced absorption in the UVB and UVC region in comparison to its counterpart avobenzone. The absorption of the complex goes into the visible range, as expected but covers the whole UV range.

Thus, these complexes not only protect in the UVA but also in the lower wavelength of the UV spectrum, i.e., UVB and UVC and in lower wavelength of the visible spectrum.

My cosmetic formulations comprising the metal complexes of my invention are also very stable against light, storage and solvents, among others.

The mechanochemical complexation of avobenzone with metal alkoxide increases the absorption in the UVB and UVC range of avobenzone and shifts the peak in the

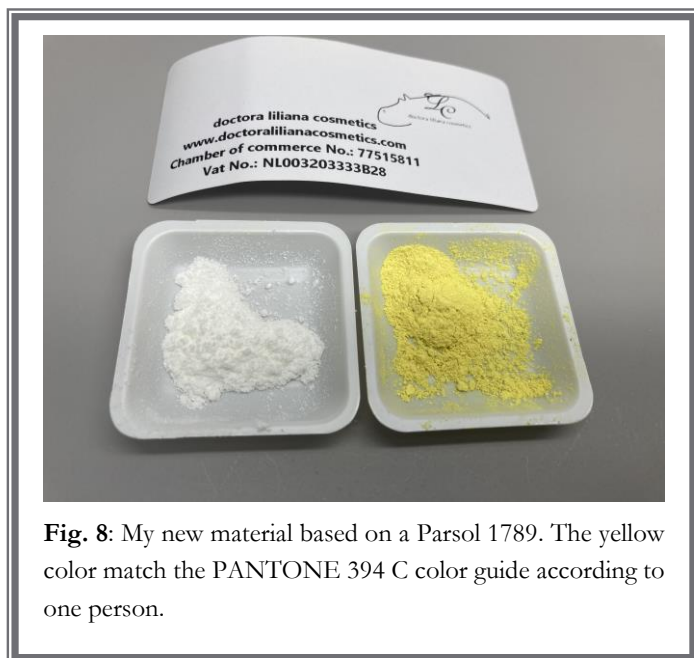


Fig. 8: My new material based on a Parsol 1789. The yellow color match the PANTONE 394 C color guide according to one person.

visible range. I believe that the new complex has a supramolecular/polymeric structure that does not destroy the structure of avobenzone but forms its giant

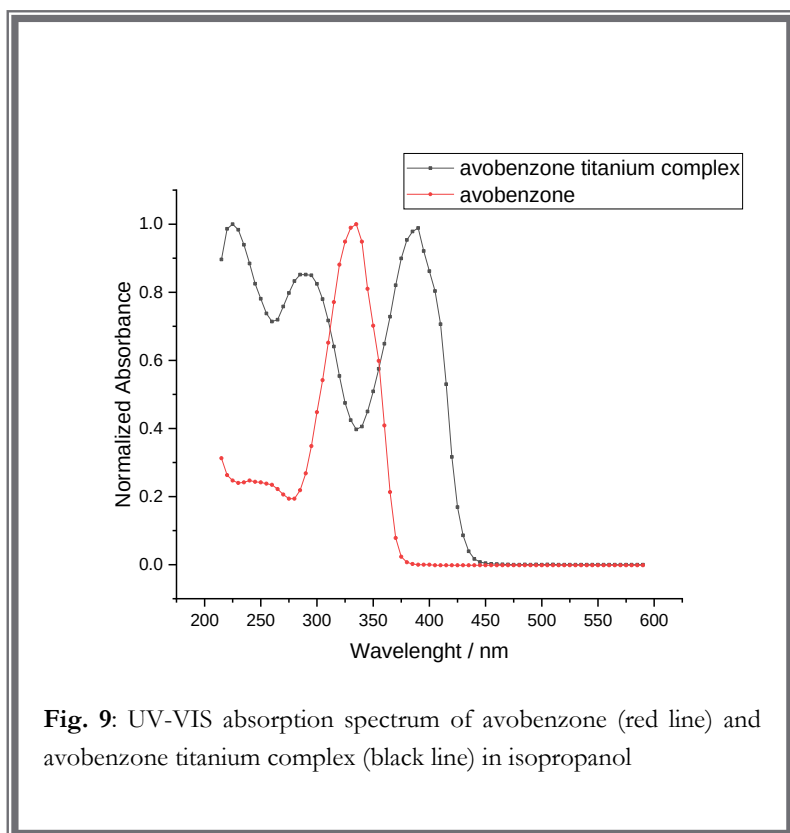


Fig. 9: UV-VIS absorption spectrum of avobenzone (red line) and avobenzone titanium complex (black line) in isopropanol

structure from it, generating a bathochromic shift in the near visual range and a hyperchromic shift in the UVB and UVC range. The supramolecular and/or polymeric structure of this novel avobenzone metal complex is produced by a self and/or forced assembly by the mechanochemical process according to my pending patents. Thus, the structure of avobenzone is not destroyed but dislocated while it is enhanced in the UVC and UVB region of the spectrum. Since the structure of my metal avobenzone complex is bigger than the neat avobenzone (proof thereof is the strong change in color), there is less chance of this novel avobenzone complex being absorbed by the skin.

Thus, my new complex covers the range from 200 to 450 nm of the UV spectrum and some violet range of the visible spectrum.

My novel metal avobenzone complex can be used either alone, since the UVB and the UVC region are well covered, or can be used in conjunction with avobenzone since both my novel titanium avobenzone complex and avobenzone are complementary in the absorption spectrum. Since the SPF is predominantly from the UVB region, my compound or a formulation based on my compound has certainly higher SPF than the same formulation comprising avobenzone.

No other kind of UV filter is needed; neither physical nor chemical filter is necessary.

Suffering from sun allergy myself, I can assure that my avobenzone complexes protect me from the sun in my own formulations and do not cause me allergy or worsen my existent allergy.

I can conveniently design the appropriate shift of my complex by using the processes according to my patents.

My new colored pigment/dye based on the simple dibenzoylmethane—neither protecting groups nor leaving groups nor directing groups nor any other working groups⁴ are intentionally created or designed—are very stable to light, storage, temperature, etc. The way to produce

this new yellow pigment/dye is very simple, rapid and environment-friendly, since no organic or aqueous solvents are added and no waste or (toxic) byproducts are produced. The scale-up is also ready. I can produce up to 500-1000 g of my complexes in one batch in my lab.

Hundreds of tons of Parsol 1789 that the big industry are producing can be converted to a gorgeous yellow pigment/dye in only a few minutes with several applications, for instance, for replacing many toxic yellow dyes containing toxic metals such as lead, chromium, cadmium, arsenic or tin.

In addition, this new avobenzene metal complex can be a dye or pigment to paint people's creations in different subtracts.

Conclusions

I have provided proof that my metal complexes can be used as a UV filter even if they are colored. The sustainable product and production and the enhanced properties, such as absorption, solubility and color make my novel compounds very apt to be used as UV filter. With subtle changes in the production or the formulation of this complex the color can be changed according to the color of the skin. If another metal (or no metal) alkoxide is used to perform the mechanochemical reaction with avobenzene, different materials can be obtained with a diversity of colors

Outlook

Since avobenzene is undergoing scrutiny and is not generally recognized as safe, the complexation to form a stable pigment from it could help to overcome stability or allergy issues. The process to produce metal avobenzene complexes deserves some attention, as it is well known that complexation reduces the toxicity of many compounds and it is recognized as a strategy to reduce safety issues such as in the case of toxic azo dyes.

I believe that my portfolio of innovations on **doctora liliana cosmetics** regarding new polymeric solar filters can contribute in a positive way to the pollution caused by the conventional chemical filters without diminishing their function as protecting our skin from the sun.

"The less, the better" is my motto.

2.2 Red titanium curcumin complexes as colorants: Curlinnar GJ Red, name registered by Color Index⁵

Although the advantages of my compounds regarding saving energy in purification processes and environmentally friendly production, the big industry is comfortable with the low cost of synthetic colorants. Even more industry does not care about sustainability until strong environmental policies forced them to change their pipeline. One company told me that "after further internal research of our current pigment suppliers, they come to the conclusion that they offer standard synthetic pigments with a cost of approx. 5-10€/kg!"

The sales department at Mitsubishi/Gelest, gave me a quotation of the metal alkoxide, titanium (IV) butoxide, provided I buy 200 kilograms of it.

If I were able to produce more bulk amounts of my metal complexes of polyphenols and/or β -diketones such as titanium complexes of curcumin, I could offer a price of 0.05 €/g (50 €/kg) (see the quotation in Table 1). But it is beyond my current capacity and will be a considered investment on my part (Fig. 10). If the production goes to the ton range the price of my product will be cheaper and will be competitive to that of current pigments. Details of the metal alkoxide in the tone range are difficult to obtain. However, if many small companies use lili's innovation to produce new compounds the price of the metal alkoxides will decrease. It should be taken into account that according to REACH up to 1 ton/year of new compounds can be produced in Europe without registration provided they are not toxic. For larger productions, REACH advises the cooperation between industries to reduce the cost of registration.

The price quotation of Table 1 is for curcumin titanium complex, Curlinnar GJ Red, registered by Color Index. If other polyphenols such as lignin or quercetin or resveratrol or tannins which are waste from the paper mill industry or the onion crop industry or the grape skins from the wine industry; or products from invasive plants such as *Polygonum cuspidatum* or *Sophora japonica* or *Acacia*, are used together with curcumin according to my inventions, orange/red colorants as pigments for paints are obtained. Thus, waste can be recycled and used to generate novel products which are affordable.

Synthetic dyes/pigments were or are always cheaper than natural-based ones. Hence, the revolutionary inventions from Sir Perkin marked the beginning of industrialization and therefore the reduction of the costs of the pigments. But all is at the cost of the environment. Nowadays, dyes/pigments based on renewable resources /waste/compounds of minor use are crucial if industry wants to achieve its sustainable aims at least in Europe. By the way, many companies already have known that someday the environment-friendly policies or regulations to moderate climate change in Europe will cost them money and, so, they sell departments or transfer the production to other parts of the world, where less care is taken of the environment.

My process to produce the metal compounds of my inventions is sustainable in the way that both natural



Fig.10: Up-scaling in lili's lab: mortar and pestle; high speed micro mills: sample preparation for analysis without contamination, fineness, homogeneity, short time, versatility, speed selection, different grinding media; ceramic jar ball mills.

QUANTITY	DESCRIPTION	PRODUCT CODE	AMOUNT	PRICE	EXTENTION
1	CURLINNAR GJ RED	CLGJ00001-1g	1 g	10 €/g	10.00 €
1	CURLINNAR GJ RED	CLGJ00001-10g	10 g	7.5 €/g	75.00 €
1	CURLINNAR GJ RED	CLGJ00001-100g	100 g	6.0 €/g	600.00 €
1	CURLINNAR GJ RED	CLGJ00001-200g	200 g	5.0 €/g	1,000.00 €
			500g	4.5 €/g	2,250.00 €
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
1	CURLINNAR GJ RED	CLGJ00001-200kg*	200 kg*	0.05 €/g*	10,000.00€*
			1000 kg		

Table 1: * 200 kg quotation is only for information purposes. My current capacities are only up to 500-1000 g.

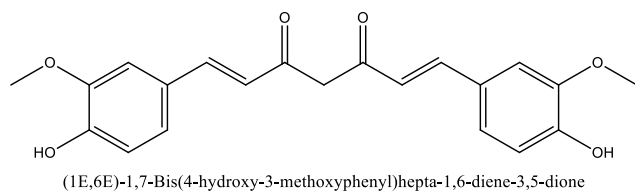
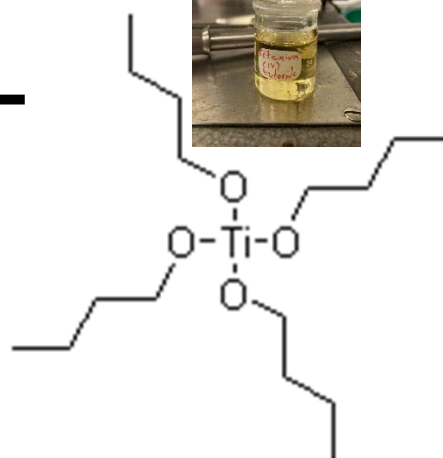
products can be used together with semisynthetic metal alkoxides. Both the environmentally friendly production

and the environmental friendly products and uses are the key of my inventions (Fig. 11).

The less, the better and the cheaper!



+



Mechanec → emistry



<https://echa.europa.eu/support/substance-identification/what-is-a-substance>

Fig. 11: My new material based on a curcumin and titanium butoxide according to my inventions

3 Welche ökologischen/toxikologischen Vorteile bieten Ihre Pigmente bezüglich Syntheseverfahren, Verwendung und Umweltexposition im direkten Vergleich mit konkreten konventionellen Pigmenten, die Sie ggf. substituieren wollen? /

Which ecologic/toxicologic advantages do your pigments provide with respect to the synthesis, applications and pollution in comparison to existing conventional pigments that you want to replace?

At the moment, I only can speculate about the reduced risk of using my compounds to the environment and the human health. I am sure that there are not toxics to my body since I am using them or eating them and I am still alive. Ecological or toxicological studies to the environment or to human health are commonly used by the big companies to obtain registration of their compounds. However, they are very expensive for me. I cannot afford it.

Apart from the already mentioned UV-filters and pigments/dyes that can be obtained by my innovations and can replace the original counterparts, the following has been created:

3.1 Real green synthesis (and it is no green washing!)

Many people/institutions/industry claims to have a green product or process but if you carefully scrutinize those claims, you will find the use of many solvents including water and the use of high temperatures or many purification steps to remove the solvent used or to clean the product from byproducts.

The solvent-free mechanochemical synthesis of nature products using a metal alkoxide is environment-friendly, simple and has a lot of applications/functionalities.

3.2 Replacing lead-or cadmium contain pigments and paints

The WHO identifies chemicals of public health concern among them air pollution, arsenic, cadmium, lead, and highly hazardous pesticides. Lead poisoning is even today a relevant risk according to WHO (report on Lead Poisoning of 31 August 2022) after the global abolition of lead containing benzene. Lead is used in many products such as pigments, plastics (including plastic toys) and cosmetics used in rituals such as sindoor or mehndi in women. Children are especially vulnerable since they touch, mouth or swallow many plastic toys containing lead on the coating or in the product. Thus, my pigments/dyes have the potential as a pigment powder or cosmetics replacing the use of toxic heavy metals containing pigments in the pigment industry. Women and children in many countries around the world with less regulatory controls are more vulnerable to be in contact of lead poisoning.

3.3 Avoiding pesticides at least for the eradication of invasive plants.

As previously explained, the process for the production of colorants from plants which are considered invasive according to my inventions is another way to use these alien photosystems while generating a financial reward or an added value without using pesticides to eradicate them. Instead of spending a lot of money in those way of eradication of these invasive plants, some money can come from the plants themselves in the form of novel products/materials with many applications.

3.4 Superhydrophobicity

In my opinion, catalysts and antibiotics are better if they are superhydrophobic in order to enable the recover from the substrate or the interaction in different ways from the substrate.

3.5 Food colorants less risk

Many food colorants can be replaced by my products with less risk for children since many synthetic colorants in combination with antibacterials (generally found in the same product) might generate hyperactivity in children. A colored and perfumed cake using my orange titanium vanillin complexes was already digested by myself and I is still here. Thus, orange tartrazine can be replaced by my product or the products obtained comprising my products, among others.

3.6 Materials in powder form

Generally speaking, the plastic industry uses pigments or dyes in powder form for coloring raw materials before manufacturing. Many of my compound are stable to high temperatures (more than 230°C) and are in powder form commonly used in the extrusion procedures to produce plastics of any form.

3.7 Pigments from waste or biomass of minor added value

Many of my colored compounds can be obtained by using lignin as dried powder as a source of polyphenol in combination with any of the other reactants of my inventions by the solvent-free mechanochemical synthesis with metal alkoxide. All colors of the rainbow can be obtained recycling materials that are produced from the paper industry in millions or tone every year.

3.8 Catalyst production

Many processes for the production of catalyst are produced in autoclave (i.e. using high temperatures) and using many solvents such as for the synthetic production of zeolites, as I used to produce in my engineering studies.

The process of producing lili's catalysts is eco-friendly and these lili's catalysts as well.

¹ WO/2021/121647 and WO/2019/238261

² My working group is only I, me and myself. Am I arrogant? No, I am a scientist woman working in solitude!

³ <https://doctoralilianacosmetics.wordpress.com/2017/01/27/butyl-methoxy-dibenzoylmethaneavobenzona-acicalandose-con-el-malhechor/>

⁴ My working group is only I, me and myself. Am I arrogant? No, I am a scientist woman working in solitude!

⁵ The Color Index™ colour-index.com published on-line by Society of Dyers and Colorist and American Association of Textile Chemist and Colorist.

doctora liliana cosmetics

Attn.: Dr. L. P. Ramirez

www.doctoralilianacosmetics.com

liliana.ramirez@doctoralilianacosmetics.com

Chamber of commerce No.: 77515811

VAT No.: NL003203333B28



Reivindicaciones

1. Un complejo metálico en forma de polvo que comprende el producto de la reacción de
 - (a) una β -dicetona y/o un polifenol y
 - (b) un alcóxido metálicoobtenible por mecanoquímica sin la adición de solvente orgánico o acuoso.

en donde un alcóxido metálico (b) es un compuesto de la fórmula $M(OR)_x$ o $[M(OR)_x]_n$ o un alcóxido heterometálico, o un alcóxido de metal polimérico o alcóxido de metal-oxo o arilóxido de metal en donde,

- M es titanio y sus mezclas con otros elementos de la tabla periódica,
 - R es un radical orgánico arilo o alquilo,
 - x corresponde a la valencia del metal M ,
 - n corresponde al grado de asociación molecular.
2. El complejo metálico según la reivindicación 1 que comprende además
 - (c) un aditivo
 3. Complejo metálico según la reivindicación 1 a 2 en el que:
 - (a) el un compuesto de β -dicetona o sus tautómeros se selecciona de:
 - las β -dicetonas sintéticas ya sea con modificación del grupo metileno o con la introducción de grupos nitrógeno o azufre en la fracción ceto-enol se selecciona de: acetilacetona, 3-Y-pentano-2,4-diona (en la que $Y = Cl, Br, -Me$), benzoilacetona, dibenzoilmetano, 2,6-dimetilheptano-3,5-diona, 2,2-dimetilheptano-3,5-diona, 2,2,6-trimetilheptano -3,5-diona, 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona, 1,1,1-trifluoropentano-2,4-diona, 1,1,1,5,5,5-hexafluoropentano-2,4-diona, 4,4,4-trifluoro-1-fenil-1,3-butanediona, 1,1,1-trifluoro-5,5-dimetilhexano-2,4-diona, 2,5,5,6,6,7,7-heptafluoro-2-metilnonano-3,4-diona, 1,1,1,4,4,5,5,5-octafluoropentano-2,3-diona, 4H,4H-decafluorheptano-3,5-diona, 4,4,4-trifluoro-1-tiofen-2-ilbutano-1,3-diona, 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butano-1,3-diona, 1-tiofen-2-ilbutano-1,3-diona, 1-(furán-2-il)butano-1,3-diona, cicloheptano-1,3-diona, diferuloilmetano, tio- β -dicetona, β -dicetonas quirales, y derivados sintéticos de 1,7-difenilheptano-3,5-diona, curcuminoides sintéticos o derivados de curcumina, conjugados de curcumina, tetrahidrocurcumina y sus mezclas.
 - β -dicetonas de origen natural se selecciona de:

curcumina y sus derivados se selecciona de especies de curcumina: a partir de rizoma de cúrcuma; curcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina o mezclas de los mismos; cúrcuma verde, cúrcuma seca, oleorresina de cúrcuma; metabolitos de curcumina, tetrahidrocurcumina, curcumina-glucurónido; otros curcuminoides se selecciona de ciclocurcumina, cassumunin A, cassumunin B, cassumunin C y mezclas de los mismos; formulaciones que contienen curcumina incluyendo nanopartículas, encapsulación liposomal, complejos de fosfolípidos, emulsiones, cápsulas, tabletas y polvos, ya sea utilizados solos o en combinación con otros compuestos se selecciona de medicinas, polifenoles, alcaloides (piperina), carbohidratos (monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos), proteínas, aminoácidos; preparaciones herbales se selecciona de extractos

o tinturas que contienen los tautómeros ceto-enol β -hidroxichalconas y β -cetodihidrochalconas.

(b) el un polifenol ya sea sintético o natural se selecciona de

- Simples fenoles agliconados o gliconados;
- Los ácidos fenólicos;
- Los aldehidos fenólicos;
- Feniletanoides;
- Fenilpropanoides;
- Estilbenoides;
- Antraquinonas y antronas;
- Xantonoides;
- Naftoquinonas;
- Cetona de frambuesa;
- Flavonoides de puente abierto;
- Flavonoides de puente cerrado;
- Diarilheptanoides;
- Dímeros fenólicos y productos oligoméricos de condensación;
- Fenoles poliméricos (taninos y ligninas);
- Los fenólicos híbridos (terpenos fenólicos y lípidos fenólicos);
- Extracto o tinturas acuosas u orgánicas de polifenoles o mezclas de polifenoles;

y en donde el aditivo opcional se añade a uno o ambos reactivos, o simultáneamente con los reactivos o posteriormente después de que el complejo recientemente se haya iniciado o después de que el complejo final se forma, con la cantidad de compuesto aditivo variando entre el 0,01% en peso y el 50% en peso de la mezcla de compuesto (s) (a) y compuesto(s) (b).

4. Complejo metálico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado por una relación peso o molar de alcóxido de metal a β -dicetona de 100:1 a 1:100 y una relación peso o molar de alcóxido de metal a polifenol de 100:1 a 1:100.
5. Procedimiento para la fabricación por mecanoquímica de un complejo metálico en forma de polvo de acuerdo con la reivindicación 1-4, que comprende, simultánea o secuencialmente:
 - i. mezclar (o añadir) un compuesto de alcóxido metálico (b) con (en) un compuesto de β -dicetona y/o polifenol (a) en un recipiente (o un substrato);
 - ii. maceración por mecanoquímica o manualmente de los reactivos hasta obtener un polvo homogéneo (o tono);
 - iii. dejar reposar el polvo (materia colorante).

en donde un alcóxido metálico (b) es un compuesto de la fórmula $M(OR)_x$ o $[M(OR)_x]_n$ o un alcóxido heterometálico, o un alcóxido de metal polimérico o alcóxido de metal-oxo o arilóxido de metal en donde,

- M es titanio y sus mezclas con otros elementos de la tabla periódica,
- R es un radical orgánico arilo o alquilo,

- x corresponde a la valencia del metal M ,
 - n corresponde al grado de asociación molecular.
6. El proceso de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la mecanoquímica incluye el empleo de un mortero y mazo mecánico, molienda de alta velocidad, molienda de bolas, molienda por frotación y molienda planetaria en donde el contenedor es un mortero y mazo manual o mecánico o una mano o un peine y un substrato mediante el cual se aplica un incremento moderado de la temperatura de hasta las temperaturas empleadas en los procesos mecanoquímicos de 450°C.
7. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5 comprende además la adición de un compuesto aditivo (c) a una β -dicetona y/o un polifenol (a) y un alcóxido metálico (b) simultáneamente, o a cada reactivo (a) o (b), o después de que los reactivos se pongan en contacto o después de que se forma el complejo final, en donde el metal del compuesto alcóxido de metal es titanio o sus mezclas con cualquier elemento de la tabla periódica, y dicho compuesto aditivo (c) se selecciona a partir de:
- el grupo de β -dicetonas adicionales, polifenoles adicionales, β -dicetonatos metálicos adicionales, polifenoles metálicos adicionales, solventes, aceites grasos, ácidos fenólicos, alcoholes grasos, ácidos orgánicos, vitaminas, aminoácidos, lípidos, proteínas, ácidos carboxílicos, colorantes sintéticos o naturales, agentes humectantes, agentes de hinchamiento, penetrantes, reguladores de pH, tensioactivos, perfumes, espesantes, adyuvantes de molienda, sales, óxidos, agua,
- por lo que la cantidad de compuesto aditivo es entre el 0,01% en peso y el 50% en peso de las mezclas de compuesto (s) (a) y compuesto (s) (b).
8. Composición en forma de emulsión, suspensión o dispersión que comprende un complejo metálico de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4.
9. Cosmético, protector solar, medicamento, alimento, tinción, pintura o composición de revestimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4.
10. Procedimiento para la fabricación de un producto de filtro solar con corrector del tono, que comprende las siguientes etapas:
- i. el complejo metálico de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 precedentes se mezcla con un vehículo, en el cual dicho vehículo se selecciona a partir de: una base de crema para preparar cremas de piel o cabello se selecciona de la crema cetomacrogol comercialmente disponible, que comprende agua, oleato de decilo, alcohol cetearílico, cetareth-20, sorbitol, ácido sórbico, o cualquiera de las cremas cetomacrogol; una sustancia grasa pastosa, ceras, goma o sus mezclas, un aceite, un alcohol graso, un tensioactivo, un gel, un polvo, un filtro UV y/o absorbente UV, un protector de cabello o piel, un emoliente, un humectante, un emulsionante, un acondicionador de piel o cabello, un agente de reposición de aceites, un agente enmascarante, un estabilizador de emulsión, un agente de limpieza, un antioxidante, un agente opacificante, un solvente, un controlador de viscosidad, un agente voluminizador, un abrasivo, un agente antiaglomerante, un preservante, un perfume, un agente amortiguador, un antimicrobiano, una sal, agua o mezclas de los mismos o cualquier otro vehículo cosméticamente o farmacéuticamente aceptable;

- ii. el factor de protección solar deseado se ajusta mediante la adición de otros filtros sintéticos o naturales.

11. Colorante y catalizador de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

Complejos metálicos de β -dicetonas y/o polifenoles por mecanoquímica, método de preparación de los mismos, protección solar de los mismos, color corrector/camuflaje para la piel y el cabello de los mismos, teñido del cabello de los mismos y demás de los mismos.

Resumen

La presente invención se refiere a un método para sintetizar con alto rendimiento un complejo metálico coloreado de β -dicetonas y/o polifenoles mediante mecanoquímica sin utilizar solventes acuosos u orgánicos y cubre nuevos complejos obtenidos a partir de los mismos. En una modalidad, solamente los reactivos, un alcóxido metálico y una β -dicetona y/o un polifenol, están presentes y reaccionan a diferentes relaciones molares para formar un complejo metálico en la forma de un material de color homogéneo (es decir, polvo) con alto rendimiento. Si se usa curcumina, el color del colorante de complejo metálico final depende de varios factores tales como los curcuminoides, el metal, el tipo de alcóxido usado, la relación molar estequiométrica de ambos reactivos y los aditivos utilizados. Si se usa alcóxido de titanio y cualquier aditivo, se produce un complejo de titanio-curcumina de color rojo o violeta en forma de polvo. El proceso de producción del complejo metálico en forma de polvo se caracteriza por su facilidad de escalamiento. Todo el producto está listo para ser utilizado en varias aplicaciones. Si se usan polifenoles tales como ácido ferúlico, quercetina, ácido elágico o lignina, en lugar de curcumina, se obtienen utilizando la mecanoquímica otros complejos coloreados. Además, el producto que comprende complejos metálicos de β -dicetonas y/o polifenoles se caracteriza por su fabricación vía química verde. Además, estos complejos metálicos de β -dicetonas y/o polifenoles en varias formulaciones se caracterizan por su mejorada estabilidad bajo condiciones de almacenamiento y su mejorada protección solar contra rayos UV para la piel y el cabello humano. El producto está listo para ser utilizado solo o en combinación con otros aditivos o ingredientes activos en diferentes formulaciones. La invención también cubre el uso de estos complejos metálicos de β -dicetonas/polifenols en alimentos, cosméticos, el campo farmacéutico y en el campo de creatividad, como protector solar, color corrector/camuflaje para la piel y el cabello o fundación en forma de polvo o crema, colorante para los materiales queratinosos, colorante textil, colorante alimenticio, emulsiones colorantes, miniemulsiones, coloides poliméricos y catalizadores.

El proceso de producción de estos nuevos colorantes metálicos complejos se caracteriza también por la rápida producción de compuestos coloreados sin utilizar solventes y, por lo tanto, de producción ecológica. El proceso de la producción de complejos metálicos de β -dicetona y/o polifenol se caracteriza por la ausencia de formación de subproductos tóxicos y su alto rendimiento.

Además, la presente invención comprende una molécula o formulación para el teñido del cabello y su procedimiento de aplicación que combina excelentes propiedades de teñido con un riesgo reducido de desarrollo de cáncer o alergias, mientras que es ecológico y de origen natural.

Descripción de la invención

Campo de la invención

Complejos metálicos de β -dicetonas y/o polifenoles por química verde, método de preparación de los mismos, protección solar de los mismos, color corrector/camuflage para la piel y el cabello de los mismos, teñido del cabello y otros usos de los mismos.

La presente invención se refiere a un método para sintetizar con alto rendimiento un complejo metálico coloreado de β -dicetonas y/o polifenoles mediante mecanoquímica sin utilizar solventes acuosos u orgánicos y cubre nuevos complejos obtenidos a partir de los mismos. En una modalidad, solamente los reactivos, un alcóxido metálico y una β -dicetona y/o un polifenol, están presentes y reaccionan a diferentes relaciones molares para formar un complejo metálico en la forma de un material de color homogéneo (es decir, polvo) con alto rendimiento. Si se usa curcumina, el color del colorante de complejo metálico final depende de varios factores tales como los curcuminoides, el metal, el tipo de alcóxido usado, la relación molar estequiométrica de ambos reactivos y los aditivos utilizados. Si se usa alcóxido de titanio y cualquier aditivo, se produce un complejo de titanio-curcumina de color rojo o violeta en forma de polvo. El proceso de producción del complejo metálico en forma de polvo se caracteriza por su fácil escalamiento. Todo el producto está listo para ser utilizado en varias aplicaciones. Si se usan polifenoles tales como ácido ferúlico, quercetina, ácido elágico o lignina, en lugar de curcumina, se obtienen otros complejos coloreados utilizando mecanoquímica. Además, el producto que comprende complejos metálicos de β -dicetonas y/o polifenoles se caracteriza por la fabricación vía química verde. Además, estos complejos metálicos de β -dicetonas y/o polifenoles en varias formulaciones se caracterizan por su mejorada estabilidad bajo condiciones de almacenamiento y mejorada protección solar contra rayos UV para la piel y el cabello humano. El producto está listo para ser utilizado solo o en combinación con otros aditivos o ingredientes activos en diferentes formulaciones. La invención también cubre el uso de estos complejos metálicos de β -dicetonas/polifenoles en alimentos, cosméticos, el campo farmacéutico y en el campo de la creatividad, como protección solar, color corrector/camuflage de la piel y del cabello o fundación en forma de polvo o crema, colorante para los materiales queratinosos, colorante textil, colorante alimenticio, emulsiones colorantes, miniemulsiones, coloides poliméricos y catalizadores.

El proceso de producción de estos nuevos colorantes de complejos metálicos se caracteriza también por la rápida producción de compuestos coloreados sin utilizar solventes y, por lo tanto, ecológica. El proceso de la producción de complejos metálicos de β -dicetona y/o polifenol se caracteriza por no formar subproductos tóxicos y por su alto rendimiento.

Además, la presente invención comprende una molécula o formulación para teñido del cabello y su procedimiento que combina excelentes propiedades de teñido con un riesgo reducido de desarrollo de cáncer o alergias, mientras que es ecológico y del origen natural

La presente invención proporciona un procedimiento para la síntesis de complejos metálicos de β -dicetonas (por ejemplo, curcumina) y/o polifenoles (por ejemplo, ácido ferúlico, quercetina, ácido elágico, lignina) por mecanoquímica y un alimento, un cosmético, un producto farmacéutico o una formulación de pintura de los mismos y otros usos de los mismos. Estas formulaciones son coloreadas y presentan una excelente estabilidad en forma de polvo o coloides. En particular, los complejos de titanio-curcumina son de color rojizo-púrpura; los complejos de titanio-ácido ferúlico son de color naranja-amarillo; los complejos de titanio-quercetina son de color rojizo-marrón; los complejos de titanio-ácido elágico son naranja; y los complejos de titanio-lignina son amarillos. La paleta de colores es muy amplia y varía con los cambios en los reactivos y en la formulación final. Pequeños cambios en la formulación pueden producir una diferencia marcada en

color tal como violeta, verde, marrón o negro. Las formulaciones de protección solar con efecto correctivo/camuflaje utilizando los colorantes de complejos metálicos de la presente invención son estables y no se desvanecen. La presente invención también proporciona un tinte para el cabello temporal y semipermanente y un proceso de teñido del cabello con excelentes propiedades de teñido.

Antecedentes de la invención

La curcumina y los curcuminoides son tanto β -dicetonas naturales como polifenoles. La curcumina (sinónimos: CI amarillo natural número 3, CI 75300, E100i, ii, iii, diferuloilmetano, cúrcuma amarillo) es un diarilheptanoide natural aislado de Zingiberaceae.

Nombres químicos:

E100 i: 1,7-Bis(4-hidroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione; diferuloilmethane (curcuminina I)

E100 ii: 1-(4-Hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione; demetoxicurcuminina (curcuminina II).

E100 iii: 1-7-Bis(4-hydroxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione; bisdemetoxicurcuminina (curcumin III).

La curcumina tiene baja toxicidad intrínseca y es “Generalmente Reconocida como Segura” (Generally Recognized as Safe (GRAS) en inglés) por la administración De Alimentos y Fármacos (FDA), European Union Herbal Monograph on Curcuma longa L, rhizoma (EMA/HMPC/329755/2017).

La curcumina es un pigmento soluble en aceite. De acuerdo con FAO (2004) en *Curcumin chemical and technical assessment*, 61st JECFA, la curcumina es casi insoluble en agua en condiciones de pH ácidas y neutras y soluble en medio alcalino. A $\text{pH} < 1$, las soluciones acuosas de curcumina presentan un color rojo que indica la forma protónica. En el intervalo de pH entre 1 y 7, la curcumina está en forma neutra y las soluciones de la misma son amarillas. A $\text{pH} > 7,5$, el color cambia a rojo.

Se han reportado varios efectos medicinales y terapéuticos o se han pasado de boca en boca, desde la antigüedad. En la actualidad, existe un urge de investigación medicinal con respecto a la curcumina debido a sus beneficios bien conocidos o desconocidos para la salud humana. La curcumina tiene potentes propiedades anti-inflamatorias. Sin embargo, se ha venido desempeñando un esfuerzo menor para encontrar soluciones para problemas ya conocidos dentro de la química de la curcumina, tales como su baja solubilidad en soluciones acuosas y en solventes más comunes, su mala biodisponibilidad, su baja resistencia a la decoloración y degradación dependiendo del pH, es decir, rápida degradación hidrolítica a pH fisiológico, lo que no facilita su uso terapéutico.

Uno de los objetos de la presente invención es proporcionar una *síntesis verde* (green synthesis en inglés) de complejos de metal-curcumina que mejoran la solubilidad en diferentes medios y puede superar la mala biodisponibilidad por medio de la encapsulación adicional en partículas de polímero, que pueden proporcionar una mayor circulación sanguínea. Otro propósito de la complejación de curcumina con un metal (por ejemplo titanio o zinc o ambos) es la mejora de las propiedades de ambos componentes, tales como el efecto de protección UV, antimicrobiano, anticasma, antiacné. Otro propósito de la presente invención es producir un agente colorante tales como rojo, violeta, verde, marrón y otros con propiedades sanas y con menos reactivos perjudiciales.

La curcumina es similar a la β -dicetona más simple, acetilacetona, en el sentido de que muestra la tautomería ceto-enol. La curcumina existe en equilibrio con su tautómero enólico. Sin embargo, ambos grupos fenólicos insaturados unidos al resto central de acetilacetona generan una estructura conjugada y

plana que hace que la curcumina sea propensa a reaccionar. Además, los grupos OH fenólicos son otra fracción para reaccionar.

Wanninger et al.¹ hicieron una descripción detallada de los complejos metálicos de curcumina y destacaron las ventajas de la complejación de la curcumina, tales como el aumento de la biodisponibilidad. También se describen algunos de los problemas encontrados comúnmente en la química de la complejación con metal de la curcumina, tales como la baja cristalinidad y la baja solubilidad en agua y solventes comunes. Como resultado, la elucidación de la estructura por difracción de rayos x es rara en la literatura. Este problema es incluso más pronunciado en la curcumina homoleptica.

La presente invención resuelve la solubilidad o dispersabilidad en medios orgánicos y acuosos, entre otros aspectos ya mencionados.

Beck y colaboradores² desarrollaron un proceso para sintetizar varios complejos metálicos de curcumina, trabajo que se utiliza como un protocolo general de complejos de metal-curcumina. En resumen, después de la deprotonación de la suspensión de curcumina en metanol o diclorometano con una base y un cloruro metálico, se obtuvieron diferentes complejos metálicos de curcumina en solución después de 6 horas de síntesis.

Otro enfoque es bloquear los grupos OH en la cuarta posición de los anillos de fenilo. Esto se llevó a cabo originalmente por Sprayer y Strickland³ mediante el estudio de Rosocianina (rosocyanine en inglés)(discutido más adelante), pero no se observaron cambios en el producto.

Otro enfoque fue la síntesis de curcumina heteroléptica que contiene otras moléculas que actúan como ligandos espectadores. El método de preparación de Rubrocurcumina (rubrocurcumin en inglés)(discutido a continuación) pertenece a este enfoque en el que se utilizó ácido oxálico.

Además, un enfoque bien conocido fue la síntesis a través del grupo funcional β -dicetona con ácido bórico o derivados de ácido bórico para producir derivados de boro-curcumina tales como Rosocianina y Rubrocurcumina (véase más adelante).

Colorante de curcumina metálico, curcumina roja

El complejo rojo boro-curcumina ha sido el primer complejo metálico-curcumina que ha sido descubierto y el más ampliamente estudiado. En él, se destaca la reacción de curcumina con ácido bórico debido a la porción de β -dicetona.

El producto colorante rojo bien conocido de la reacción de ácido bórico (o derivados de ácido bórico) con curcumina se utiliza para la detección espectrofotométrica de boro.

Se conocen dos complejos de boro-curcumina, Rosocianina³ y Rubrocurcumina,⁴ sin y con restos oxalato, respectivamente. La Rosocianina es un complejo de color rojo más estable contra la hidrólisis y más sensible a la determinación de boro. La Rosocianina se forma en condiciones fuertemente ácidas para protonar la curcumina en soluciones casi libres de agua, ya que la presencia de agua inhibe la formación de ambos complejos de boro-curcumina. La Rosocianina tiene un color rojo carmesí en estado ácido y cambia a verdeazul en un medio básico. El proceso de formación de complejos de boro-curcumina implica la evaporación de una cantidad significativa de los solventes bajo condiciones cuidadosamente controladas.

Hayes y Metcalfe⁵ mejoran la síntesis de los complejos de boro-curcumina en un medio no acuoso, sin evaporación de los reactivos. Una cantidad dada de solución acuosa de ácido bórico (o borato de metilo en metanol) y una cantidad de solución de hidróxido de sodio se calentó hasta secarse. A este polvo se le añadió una cantidad dada de solución de curcumina en ácido acético glacial (0.125%) y la misma cantidad de solución 1:1 de ácido sulfúrico concentrado y ácido acético glacial. Así, el complejo de boro-curcumina se formó en solución y se redisolvió en metanol. El complejo final contenía un átomo de boro y tres ligandos

de curcumina. Solamente los iones nitrato y fluoruro generaron interferencias en las mediciones espectrofotométricas.

El proceso todavía utiliza ácidos minerales y orgánicos concentrados que hicieron el proceso muy riesgoso para la salud e introdujeron más etapas para obtener el complejo final libre de impurezas.

Tsuchikawa y colaboradores⁶ sintetizaron un complejo de curcumina, derivados de catecol y n-butóxido de boro bajo reflujo de tolueno entre tres y cuatro horas. De esta manera, se obtuvo un compuesto de color rojo similar a Rubrocurcumina utilizando síntesis basada en solución. De nuevo, esta síntesis utiliza una gran cantidad de solventes, cuya eliminación convierte el proceso en uno procedimiento engorroso y demorado. Los complejos de boro-curcumina han sido ampliamente estudiados, y se obtienen compuestos similares reemplazando el ácido oxálico por catecol, como arriba mencionado, o ácido cítrico. Además, se han utilizado también varios derivados de ácido borónico con complejación final similar.

Sílice-curcumina

Otra estrategia utiliza la síntesis de sol-gel para producir geles de sílice-curcumina. Casi cualquier material nano-estructurado puede ser confeccionado a medida por medio de la síntesis de sol-gel con variaciones de parámetros, tales como tipo y cantidad de precursor, agente quelante, solventes, catalizador, temperatura, pH o temperatura de calcinación.

Das⁷ sintetizó sílice-curcumina por sol-gel usando ortosilicato de tetraetilo (TEOS por sus siglas en inglés) como precursor. La curcumina previamente disuelta en tetrahidrofurano (THF) se añadió a una solución acuosa de ácido clorhídrico (HCl). A esta mezcla, el TEOS se añadió gota a gota a temperaturas superiores a 36°C y bajo atmósfera de nitrógeno. La muestra se volvió roja oscura. Después de reflujo durante 4 horas, la gelificación durante 8 horas y el secado a 70°C durante otras 8 horas, se obtuvo una muestra vítrea. La muestra se molió para análisis adicional.

Este proceso previo utilizó un solvente orgánico para disolver la curcumina y una solución de ácido acuoso para precipitar las partículas de sílice en la curcumina. Se necesitaron más de veinte horas para sintetizar el gel.

Puede verse que la curcumina del proceso previo cambia al color rojo en condiciones ácidas y se desvanece o se degrada rápidamente debido a su inestabilidad en condiciones ácidas y alcalinas

Los procesos de sol-gel no acuosos o el sol-gel no hidrolítico pueden ser ventajosos para producir materiales híbridos debido a la menor sensibilidad a las condiciones de reacción. En la presente invención no se utiliza ningún solvente orgánico o acuoso. El alcóxido metálico y el compuesto de curcumina se dejan reaccionar mediante un proceso de sol-gel no acuoso.

En la presente invención, se forma un complejo de metal-curcumina mediante la reacción, libre de solvente orgánico y acuoso, de curcumina con un alcóxido metálico a temperatura ambiente y por mecanoquímica. El precursor de metal es un alcóxido metálico, y el agente quelante de β -dicetona es preferiblemente curcumina. El agua, si está presente, es de la atmósfera o generada durante la reacción. Se supone que el agua o el alcohol parental del alcóxido es expulsado durante la reacción, pero el complejo metal-curcumina obtenido en esta invención es un polvo homogéneamente coloreado sin precipitación o formación de dos fases. El proceso es, presumiblemente, una disposición supramolecular de las moléculas en las que el agua o el alcohol parental se incluyen en la estructura supramolecular.

Los átomos de oxígeno son proporcionados por la curcumina o por el alcóxido metálico.

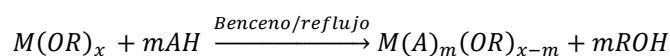
El alcóxido metálico, y en particular alcóxido de titanio, actúa como catalizador y como precursor de la reacción de sol-gel.

La reacción se desarrolla a temperatura ambiente, y solo se requiere maceración manual o mecánica. Opcionalmente, se necesita un aumento moderado de la temperatura para alcanzar las temperaturas requeridas en mecanoquímica.

Procedimiento de sol-gel a partir de una β -dicetona y un alcóxido de metal

La reacción de una β -dicetona con un alcóxido metálico⁸ puede proceder a través de cuatro diferentes modos de unión de las fracciones del ligando con los átomos de metal: enlace por oxígeno; enlace por carbón; enlace tanto por carbón como por oxígeno y enlace por olefina.

Bradley et al⁹ describieron las diferentes rutas sintéticas para la preparación de complejos de metal- β -dicetonato unidos via enlace por oxígeno a partir de la reacción de una β -dicetona con alcóxidos metálicos. Los alcóxidos metálicos o no metálicos reaccionan muy fácilmente o convenientemente con el grupo hidroxilo de la β -dicetona, liberando el alcohol parental que se puede destilar como azeótropos con solventes como benceno. De este modo:



donde $M(OR)_x$ es el alcóxido metálico y A el anión de β -cetoenolato de la β -dicetona.

El anión de β -cetoenolato puede funcionar como ligando para formar complejos de β -dicetonato unidos con oxígeno. Sin embargo, también pueden ocurrir otros modos de unión. No hay consenso en la selectividad para un tipo de enlace o para la formación de monómeros y oligómeros como producto de la reacción. El cambio del metal y la cadena alquilo del alcóxido metálico y el ligando de β -dicetonato de la β -dicetona generan diferencias prominentes en el producto obtenido.

Mehrota⁸ describió la síntesis de metal- β -dicetonatos a partir de un alcóxido metálico en reacciones basadas en solución. En esas reacciones, el solvente se usa en grandes cantidades para permitir que los reactivos reaccionen o hiervan bajo condiciones de reflujo a temperaturas más altas con el fin de empujar la reacción a la terminación por fraccionamiento continuo del alcohol liberado en el proceso.

La solicitud de patente DE000001945303A¹⁰ describe la producción simultánea de complejos de titanio (III) β -dicetonato y un alcoholato alcalino de la reacción de alcóxido de titanio (IV) y β -dicetona en presencia de una amalgama alcalina bajo condiciones de reflujo con solvente. Se reivindicó resolver el problema de la destilación continua del alcohol parental producido, ya que el alcoholato alcalino se precipitaba a partir de la solución. Se utilizó una amalgama alcalina como agente de reducción para facilitar la finalización de la reacción. Sin embargo, el proceso todavía utiliza un solvente orgánico, tal como benceno o tolueno, en el cual el β -dicetonato metálico es soluble pero el alcoholato de álcali es insoluble. El catalizador utilizado, una aleación de sodio y mercurio, es muy peligroso.

Es bien sabido que los solventes pueden generar artefactos que impiden o promueven la interacción de los reactivos e impiden la síntesis del producto deseado. La presente invención de la síntesis de complejos metálicos de β -dicetonato vía la reacción mecanoquímica de un alcóxido metálico y una β -dicetona (por ejemplo curcumina) se caracteriza por una síntesis libre de solvente y directa de complejos en forma de polvo.

Por lo tanto, no se crean artefactos mediante el uso de solventes dentro de la reacción que alteran la interacción de los reactivos. La presente invención también se caracteriza por una implementación

económicamente atractiva y directa de la producción a gran escala. La ventaja más destacada de la presente invención es que cumple todos los requisitos para ser una síntesis verde.

Reacción de alcóxidos metálicos (o no metálicos) con compuestos fenólicos

Los derivados alcoxi de los elementos tienden a reaccionar con todos los compuestos hidróxilos, dando como resultado el reemplazo de sus grupos alcoxi. De esta manera, las reacciones de alcóxidos con alcoholes, así como fenoles, generalmente llamados alcoholisis o reacciones de intercambio de alcohol, dependen de muchos factores tales como la voluminosidad del alcohol o la fracción de alcóxido, la solubilidad, el fraccionamiento/destilación de productos más volátiles, el fraccionamiento/destilación en presencia de un solvente inerte. De nuevo, el uso de un solvente tal como benceno fue altamente recomendado para completar la reacción (Capítulo 2.4 en *metal alkoxides* by Bradley et al., 1978). Como fue mencionado para los β -dicetonatos, la reacción de intercambio de alcohol se lleva a cabo en presencia de un solvente tal como benceno. Si no se añade solvente inerte, los reactivos se dejan durante días para poder obtener un producto, si lo hay, y el rendimiento es muy bajo.

Como se mencionó anteriormente, los grupos fenol de la curcumina pueden sufrir una reacción con el alcóxido metálico. En formas similares, los polifenoles reaccionan típicamente con alcóxidos metálicos para producir fenóxidos que liberan alcoholes.

Casi todos los compuestos fenólicos pueden actuar como antioxidantes/prooxidantes y pueden actuar como quelantes metálicos.

Mecanoquímica

La mecanoquímica es la química que estudia el comportamiento químico de los materiales por efectos mecánicos sin solventes o con cantidades despreciables de solvente en comparación con métodos basados en solución. El efecto triboeléctrico se puede conseguir a mano utilizando un mortero y un mazo, mediante un reactor mecanoquímico, mediante un reactor de molino tales como de bolas, vibratorio, o planetario.

EP2421509B1¹¹ describió métodos para producir partículas de un material biológicamente activo dispersado en un material de molienda al menos parcialmente molido utilizando un proceso de molienda en seco a o por encima de una fracción de volumen de 25 v/v% y con un tamaño de partícula de menos de 2000nm. El material biológicamente activo, entre ellos, un material natural, tal como curcumina, se muele en seco utilizando una matriz de molienda y/o un auxiliar de molienda.

En la patente EP2421509B1 mencionada anteriormente, se permite que la curcumina y la matriz de molienda interactúen mediante un método mecanoquímico. Ninguno de los compuestos mencionados en la lista de matrices de molienda o auxiliares de molienda o agentes de facilitación es un alcóxido metálico o derivado de alcóxido metálico. De hecho, el término matriz de molienda se define como cualquier sustancia inerte con la cual se puede combinar y moler un material biológicamente activo. Así, no existe posibilidad de una reacción química entre la curcumina y otros compuestos presentes en esa invención. No existe posibilidad de formación de un complejo entre la curcumina y un alcóxido metálico, ya que no se usaron alcóxido metálico o derivados de alcóxido metálico en la molienda seca antes mencionada.

En la presente invención, la elección de los compuestos es tal que, además de la interacción por mecanoquímica, se promueve una reacción química, ya que ambos reactivos—una β -dicetona y/o un polifenol (por ejemplo curcumina) y un alcóxido metálico—son propensos a formar complejos mediante una ruta de β -dicetonato por enlace oxígeno. Además, solo están presentes dos componentes en el molino para la síntesis mecanoquímica y, opcionalmente, pueden utilizarse otros aditivos dependiendo de su posterior uso.

El mínimo uso de solvente transforma la mecanoquímica en una alternativa verde que es sostenible, respetuosa del medio ambiente y rentable.

En la presente invención, la formación del complejo metálico se promueve mediante una ruta de reacción mecanoquímica y una ruta de complejación del β -dicetonato por enlace oxígeno de dos reactivos: una β -dicetona y un alcóxido metálico. En contraste con las aplicaciones anteriores de la mecanoquímica, la presente invención es efectiva en el sentido de que suministra productos con alta homogeneidad y estabilidad y pequeñas cantidades de aditivos o subproductos peligrosos.

Lignina

La lignina es un componente principal de la biomasa de lignocelulosa (alrededor del 30%) y el único compuesto aromático renovable en la naturaleza. La lignina es un fenol polimérico aromático altamente ramificado que se obtiene como subproducto de las industrias de fabricación de pulpa y papel y biocombustible. La lignina es el cromóforo principal de la madera y puede ser aislada a partir de madera y pulpa por mecanoquímica y subsecuentes procesos químicos o bioquímicos. Hasta la fecha, se ha utilizado la mecanoquímica en pastas mecánicas y de alto rendimiento (mechanical and high yield pulps en inglés) para modificar la lignina natural nativa, la denominada lignina de madera molida (milled wood lignin en inglés), por medio de defibrilación. De esta manera, la lignina se retiene en la pulpa junto con la hemicelulosa y la celulosa. Estas pastas se blanquean adicionalmente para eliminar los cromóforos. Ya que la lignina está todavía en la pulpa, el brillo ganado por el blanqueo es solo temporal. Por el contrario, las pastas químicas (chemical pulps en inglés) para separar la lignina de la hemicelulosa y la celulosa se basan generalmente en productos químicos agresivos y por lo tanto transforman la lignina original de las plantas en una lignina con reactividad reducida, y por lo tanto obstaculiza el uso posterior. Sin embargo, la ausencia de lignina en las pastas químicas blanqueadas no elimina la susceptibilidad de los productos blanqueados a amarillarse o decolorarse.

La decoloración indeseada

Los polifenoles se usan frecuentemente como antioxidantes o depuradores de radicales para proteger los productos de la decoloración. Sin embargo, los polifenoles sufren de inestabilidad de color y también son propensos a la decoloración

La lignina así como la curcumina no son exentos de estos inconvenientes y, por lo tanto, son reducidas sus posibilidades de aplicaciones industriales. La reversión del brillo o del color también conocida como amarillamiento, decoloración o envejecimiento de la pulpa y los productos de papel puede ser causada por varios factores tales como la exposición a la luz del día, la iluminación interior, el calor y la contaminación del aire.

Lignina como colorante

Aunque la decoloración inducida por la luz de pastas celulósicas y productos de papel es uno de los grandes problemas químicos que la industria de la madera ha venido enfrentando desde sus inicios, su mecanismo y la permanente solución continúan siendo un problema. La investigación en la química del amarillamiento inducido por luz generalmente involucra la irradiación de compuestos simples de la lignina o compuestos en solución como modelo de lignina en donde el tipo de solvente podría ser relevante para los resultados finales. A menudo, los resultados son inconsistentes si se aplican a la lignina nativa.

No solo el estudio de la química del amarillamiento inducido de la lignina por la luz sufre de este inconveniente sino también la prolongación de la aplicabilidad de los compuestos de lignina en la ciencia de los materiales para producir otros materiales de valor agregado. Hasta ahora, se usa una pequeña fracción de lignina de la industria del papel como agentes dispersantes, agentes emulsionantes, resinas fenólicas,

espumas de poliuretano y producción de vainilina. La mayor parte de la lignina es residuo industrial o se recicla para producir energía para los mismos procesos de la industria de la pulpa y del papel. Por lo tanto, no se ha desarrollado el potencial de lignina como producto valioso. No existe trabajo anterior en relación al proceso y uso de lignina como un residuo de la industria del papel para producir materias colorantes estables.

En resumen, los polifenoles son ricos en propiedades sanas, pero también susceptibles de oxidación, degradación o decoloración.

Parisi, O ¹² y colaboradores (2013) describen algunas estrategias para superar la baja biodisponibilidad y pobre estabilidad de los polifenoles al calor, la luz, la humedad, el oxígeno y el pH. Destacan las técnicas más importantes de encapsulación para evitar aquellos inconvenientes tales como secado por pulverización, encapsulación utilizando fluidos supercríticos, coacervación, emulsiones, vesículas, polimerización *in situ*, encapsulación de inclusión en ciclodextrinas, liofilización.

No obstante, no se ha utilizado la complejación de polifenoles con alcóxidos metálicos por mecanoquímica como alternativa para mejorar las propiedades de los polifenoles hasta ahora.

En la presente invención, se produce un complejo metálico coloreado estable sin utilizar solventes (o con una cantidad mínima de solvente como aditivo de procesamiento) mediante la reacción de polifenoles y/o β -dicetonas con alcóxidos metálicos por mecanoquímica. El complejo metálico coloreado es estable bajo diferentes condiciones tales como luz del día, almacenamiento y en diferentes formulaciones.

Hasta ahora, no existen registros o patentes sobre el uso de, por ejemplo, lignina y curcumina, para producir materiales coloreados con nuevos productos de valor añadido que evitarían la necesidad de utilizar productos químicos a base de petróleo para producir materias colorantes (es decir, pigmentos o colorantes orgánicos sintéticos, incluyendo pigmentos azo, constituyentes de la mayoría de los pigmentos orgánicos rojos, naranja y amarillo). Por el contrario, todos los esfuerzos se hacen para decolorar o para blanquear los compuestos de polifenol tales como lignina o curcumina, pero no para producir otros materiales de coloración del mismo.

En la presente invención, se utiliza un polifenol y/o una β -dicetona (por ejemplo, lignina y curcumina de diferentes fuentes naturales e industriales) para reaccionar con alcóxidos metálicos por mecanoquímica para producir complejos metálicos coloreados homogéneos y estables.

Polifenoles como filtro UV de protección solar o absorbedor, antioxidante y protector de la piel

Los filtros UV son compuestos que absorben o reflejan los rayos UV del sol o luz artificial. Evitan el deterioro prematuro y el envejecimiento de la piel y del cabello.

Varios filtros sintéticos utilizados en filtros solares generan reacciones alérgicas, y a menudo se prohíben los filtros UV sintéticos o se ajusta su concentración máxima permitida. La aprensión de los consumidores a utilizar filtros de UV sintéticos y la urgencia de encontrar productos naturales han redirigido la atención al uso de filtros o absorbedores de UV naturales. Los polifenoles tienen potencial para ser utilizados como un filtro UV tal como curcumina y pongamol.

Como alternativa, la directiva cosmética de EU (v.1) enumera algunos derivados de curcumina tales como diacetilcurcumina y diacetato de tetrahidrocurcumina, como absorbentes UV.

La Patente EP0431755A1¹³ describe la composición de protección solar para aplicación tópica sobre piel o cabello humano que comprende una cantidad efectiva de una 1,3-dicetona sustituida y un vehículo fisiológicamente aceptable para la 1,3-dicetona sustituida. La 1,3-dicetona sustituida es curcumina y el vehículo fisiológicamente aceptable es un solvente, un dispersante o un vehículo para facilitar su uso tópico. La curcumina se utiliza como filtro solar natural. El proceso es claramente la mezcla física de dos o más

compuestos sin unión química. Además, no se utiliza alcóxido metálico en la fabricación como solvente, aditivo, adyuvante o vehículo o emulsionante.

Como aclarador/blanqueador de la piel

Se ha utilizado curcumina en cremas tópicas con un color amarillo. Los derivados de curcumina tales como tetrahidrocurcumina se han utilizado por sus propiedades aclaradoras de la piel y razones estéticas debido a su reducción del color amarillo¹⁴ (US5266344) o decoloración a diferencia de curcumina que es de color amarillo.

Como tinte para ser usado como sindoor/kumkum o mehndi

Aunque la curcumina tiene un rango más amplio de propiedades sanas, el uso de compuestos rojos, tales como kumkum y sindoor (tradicionalmente de cúrcuma utilizando hidróxidos de calcio para tener alguna coloración instantánea), ha venido causando algunas enfermedades o alergias de la piel debido principalmente al uso de colorantes rojos tóxicos tales como azo o mercurio o minerales que contienen plomo que contrarrestan la pérdida de enrojecimiento del material ya degradado por la alcalinización de la cúrcuma.

Incluso henna destinado a ser aplicado para mehndi (tatuaje temporal) puede contener otros ingredientes tales como *p*-fenilendiamina, pirogallol y colorantes textiles tóxicos,—no permitidos en cosméticos para ser aplicados a la piel o incluso prohibidos en cosméticos—para mejorar la durabilidad o para producir diferentes tonos. De esta manera, un material seguro de color rojizo o parduzco con un reducido potencial tóxico sería de relevancia para diferentes tradiciones culturales.

Teñido queratinoso

Uno de los usos del nuevo complejo formado en la presente invención es como un tinte para el cabello ya sea como polvo o como una formulación que lo contiene. También se describe el método de aplicación de tinte para el cabello. El colorante de complejo metálico producido en la presente invención y los usos como colorante para el cabello y los procesos de teñido del cabello presentados aquí son únicos, y no hay registros ni sugerencias en la técnica anterior de este tinte o técnica de teñido del cabello. El propio color se produce mediante la combinación de dos o tres reactivos o sustancias que confieren a este colorante la calidad de ser un buen colorante. El estado de la técnica anterior en la bibliografía de teñido del cabello o patentes relacionadas con la presente invención solo se refiere al uso de estos tres reactivos individuales, es decir, una β -dicetona, un polifenol y un alcóxido metálico, aparte uno del otro en diferentes sistemas de teñido del cabello.

Antes del descubrimiento del Señor Perkin del primer colorante sintético en 1856, todos los tintes o pigmentos utilizados eran naturales con o sin mordientes. Después del descubrimiento del Perkin-elmer, los tintes naturales se relegaron debido a su pobre solidez al lavado y a la luz. El teñido del cabello y la industria de coloración del cabello están creciendo constantemente, como también es la conciencia del usuario y del personal profesional para usar formulaciones y métodos de aplicación menos riesgosas y ecológicas o respetuosas con el ambiente¹⁵.

Brevemente, existen tres categorías básicas de colorante para el cabello: temporal, semipermanente y permanente, dependiendo de la durabilidad del color en el cabello después del lavado. Si la clasificación se hace dependiendo del mecanismo que implica la producción del color, existen métodos de teñido del cabello oxidativo y no oxidativo. El teñido temporal y semipermanente del cabello no es oxidativo y el teñido permanente es el teñido oxidativo del cabello.

Un sistema de tinte para el cabello permanente u oxidativo convencional comprende tres tipos de reactivos: intermediarios primarios, acopladores de color y oxidantes. Los intermediarios primarios son capaces de

sufrir oxidación y desarrollo posterior de color tal como *o*- y *p*-fenilendiamina, *o* y *p*-aminofenol o *p*-tolenoendiamina. Los acopladores tales como *m*-diaminas, *m*-aminofenol y fenoles, no producen ningún color cuando se oxidan solos, pero forman tintes cuando se oxidan en presencia de un intermediario primario. De esta manera, los acopladores producen matices de cabello para imitar un color de apariencia natural cuando reaccionan con el producto de oxidación inicial para dar indo-tintes altamente coloreados¹⁶. Así, reaccionan con los intermedios de base para producir un colorante. El oxidante es habitualmente peróxido de hidrógeno.

La mayoría de colorantes para el cabello permanentes (oxidantes) utilizan aminas aromáticas tal como *p*-fenilendiamina (PPD) para conseguir un color de cabello de larga duración, y se supone que es la única manera de colorear con éxito el cabello gris. PPD es un sospechoso agente carcinógeno solo o en combinación con otros componentes en la formulación, tales como peróxido de hidrógeno, produce otros compuestos intermedios conocidos por ser mutagénicos o carcinógenos.

Los acopladores, tales como fenoles polihídricos, es decir resorcinol, pirogallol, reaccionan con los productos intermedios de la reacción con *p*-fenilendiamina para producir colores marrón claro.

La patente US3506389 (GB1025916) describió un tinte oxidativo para el cabello con *N,N*-dialquil-*p*-fenilendiamina utilizada junto con fenoles, 1-3 dicetonas y/o pirazolonas y el color se desarrolla utilizando peróxido de hidrógeno. De acuerdo con Corbett,¹⁶ esta forma de procedimiento es esencialmente una aplicación del proceso de fotografía de color al cabello. Las pirazolonas se utilizan siempre junto con las β -dicetonas en tintes de cabello oxidativos para producir tintes de azometina, que son análogos a los formados en el proceso de fotografía de color.

La patente WO2006/106366A1 describió un tinte para el cabello oxidativo que comprende un tinte para el cabello, un compuesto organometálico y un agente oxidante. El tinte para el cabello es una mezcla de al menos un revelador y al menos un acoplador, tal como los utilizados en el tinte de cabello oxidativo convencional. El compuesto organometálico es un organotitanato tal como tetraisoalquititanato (por ejemplo, alcóxido de titanio) y quelatos de titanato tales como los comercialmente disponibles y producidos por Du Pont (La preparación de muchos quelatos de titanio se revisan en¹⁷ "Titanium compounds, Organic", *Kirk-Ohmer Encyclopedia of chemical Technology* vol. 25).

De este modo, el revelador y los acopladores se usan intencionadamente para producir diversos colores en el tinte final del cabello. Incluso el compuesto organometálico más preferido fue diisopropilo di-trietanolaminotitanato acuoso (Tyzor TE). Es entonces, un quelato que puede liberar la trietanolamina después de la hidrólisis y puede conducir a incrementar el pH como en el caso de utilizar amoníaco. Se describe en la patente anterior (WO2006/106366A1) que el organotitanato intensifica el color del sistema inicial de teñido permanente del cabello (que tiene revelador y acoplador). Así, el color no es producido por el compuesto organometálico como se menciona en la discusión de la tabla 1 de 66A1. Los autores afirman que el organotitanato utilizado sin la presencia de tinte oxidativo adicional no actúa como colorante, es decir, no imparte color al cabello.

En la presente invención, el color se produce sin el uso de precursores de colorantes convencionales (intermediarios primarios o acopladores). Resulta de la reacción de una β -dicetona y un alcóxido metálico o la reacción de un polifenol y un alcóxido metálico. Por lo tanto, los compuestos que contienen amino y el oxidante convencional no son esenciales para producir color.

En un sistema de la presente invención, se usa curcumina—un colorante directo—y quercetin—un polifenol—para producir color, mediante la reacción con el alcóxido metálico ya sea en el cabello o aplicado en el cabello ya sea después de mezclar los reactivos o después de que se obtenga el complejo en polvo

final con una funcionalización adecuada de la superficie, si se desea. Sólo se usan colorantes directos en lugar de colorantes de oxidación (que tienen intermediarios primarios y acopladores).

Sería menos riesgoso para el consumidor y el profesional tratar con un producto colorante para el cabello y un proceso que no contenga amina aromática o alcanolamina o cualquier compuesto que contenga aminas para producir el color en lugar de los utilizados comúnmente en el teñido oxidativo del cabello. Incluso más saludable sería el uso de un sistema de tinte para el cabello sin oxidante que forma productos intermedios peligrosos e mutagénicos tales como los producidos en constelaciones de colorantes para el cabello convencionales.

En vista de la alta toxicidad de los tintes oxidantes para el cabello convencionales, sería mejor regresar a las prácticas antiguas en las que se utilizaban colorantes directos o colorantes naturales para la coloración de materiales queratinosos tales como henna (lawsone), árboles o cáscaras de nuez (juglona), manzanilla (apigenina), palo de tinte (hematina). La curcumina se utiliza menos como colorante de cabello natural debido a sus propiedades fugitivas: se desvanece bajo aire; es inestable a diferentes condiciones de pH, como se ha explicado anteriormente.

También se emplean tintes naturales como combinaciones de varios tintes y mordientes naturales tales como sales de aluminio, cromo y hierro y taninos. Las sales metálicas se utilizan para la fijación del colorante y aumentan las propiedades de solidez. En particular, los mordientes de hierro conducen a diferencias de color con matices más oscuros. Sin embargo, muchas de estas sales precipitan en las formulaciones de teñido del cabello o son solubles en agua y gotean del cabello cuando se somete a la intemperie o practicando deportes.

Los tintes para el cabello convencionales, tales como los que utilizan henna, se mezclan con sales metálicas como mordientes y tienen varios inconvenientes, tales como pérdida de color debido al lavado con agua o con champú. Henna solo se adhiere al cabello y no se absorbe. Incluso se añaden peróxidos y arilaminas a las formulaciones de henna para mejorar el comportamiento de teñido. Un reto principal del teñido natural es que solo están disponibles muy pocas fuentes de rojo y azul.

Comúnmente, se usa cúrcuma en combinación con otros colorantes naturales para producir varios colores tales como *Carthamus tinctorius* (cártamo) que da un escarlata, con índigo para producir verde de oliva. Estos son hermosos como colorantes textiles, pero no aguantan el lavado incluso después de usar sales como mordientes. Para el teñido del cabello, el proceso es incluso menos adecuado debido a las necesarias condiciones suaves y sanas que el tinte queratinoso humano requiere.

La extensión de la aplicabilidad de los tintes naturales en la industria del teñido es limitada predominantemente debido a la pequeña gama de colores y a los métodos de aplicación laboriosos y que consumen tiempo.

El uso de complejos metálicos como colorantes tiene su origen debido al teñido mordiente. Con respecto a los colorantes complejos metálicos "*Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*", describe ampliamente el uso de la quelación metálica de tintes azo/azometina. El complejo aniónico de 1-2 cromo con ácido salicílico, sodium diaquabi[salicylato(2-)-O1,O2] chromate(1-) (nombre IUPAC en inglés), se usa generalmente como un precomplejo para sintetizar complejos de cromo 1-2 de colorantes azo en solución acuosa a un pH elevado para introducir grupos hidrófilos en el complejo con excelente firmeza en húmedo y a la luz. Este es el denominado método de cromatación de cromo (III) ácido salicílico. La formación del complejo en el grupo ácido salicílico tiene poca influencia sobre el tono y la resistencia a la luz en contraste con los compuestos azo.

Como resultado, muchas formulaciones de tintes de cabello naturales se combinan con tintes de cabello oxidativos para lograr mayor intensidad de color, estabilidad y durabilidad. Casi todos los sistemas de cromóforos utilizados comúnmente en la química de colorantes sintéticos (nitro, azo, antraquinona, trifenilmetano, azometina) se utilizan. De esta manera, los colorantes tóxicos se enmascaran generalmente con el nombre de las sustancias naturales, que contienen al mismo tiempo todos los reactivos encontrados comúnmente en el tinte convencional oxidativo para el cabello.

De esta manera, los colorantes con propiedades mejoradas que combinan los beneficios de un colorante natural con la síntesis de *química verde* con propiedades efectivas y más sanas se necesitan no solamente en el proceso de teñido de diferentes sustratos sino también en la industria. Además, la adición de un alcóxido metálico nunca utilizado para teñir con la formación de un color que es difícil de obtener en la naturaleza se describe en la presente invención.

En la presente invención, se usan colorantes directos tales como curcumina para la formación de color con o sin otros polifenoles u otros colorantes naturales. La reacción se produce ya sea en o sobre el cabello haciendo reaccionar con un alcóxido metálico. Este sistema de teñido del cabello es novedoso y, cuando se aplica al cabello por varios métodos, imparte un color semipermanente o temporal.

Catalizadores para reacciones tal como de polimerización

El documento US5756610 describe un procedimiento para la síntesis de un catalizador de titanio (III) para la polimerización sindiotáctica del estireno sin la fracción ciclopentadieno. El catalizador se forma mediante la reacción de un producto intermedio ya sea aminosilano o alcohol en toluol. El compuesto intermedio se forma mediante la reacción de tricloruro de titanio con una β -dicetona en tetrahidrofurano. El grupo R de la dicetona es un alquilo C1 a C12, arilo o alquilsilano.

El compuesto de halógeno se usó para la fuente de titanio, que generó fácilmente sales con otros cationes presentes en la reacción y que tenían que ser eliminados. La reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente que, en general, tiene que ser eliminado del producto final. Por ende, el procedimiento es consumidor de tiempo y no es ecológico.

La presente invención que comprende la síntesis de complejos metálicos en forma de polvo para utilizarse como catalizador para varias reacciones o polimerización se caracteriza por la producción en una etapa de un catalizador ecológico para reacciones de polimerización. Los β -dicetonatos de metal de transición ya se usan para sustituir el catalizador de mercurio tóxico para la formación de poliuretano tal como titanio y cobre. En la presente invención, una β -dicetona y/o un polifenol, por ejemplo, la curcumina o la lignina, son económicas y de baja o nula toxicidad y se utiliza para iniciar la complejación directa con un alcóxido metálico para uso posterior como catalizadores.

Detallada descripción de la invención

Esta invención cubre un procedimiento para la síntesis de β -dicetonatos metálicos a partir de al menos una β -dicetona y al menos un alcóxido metálico por mecanoquímica. De manera similar, esta invención cubre un proceso para la síntesis de complejos metálicos de polifenol a partir de al menos un polifenol y al menos un alcóxido metálico por mecanoquímica. De manera similar, esta invención cubre una síntesis mecanoquímica, libre de solvente, de un complejo metálico estable mediante la reacción con al menos una β -dicetona y/o al menos un polifenol. En particular, la presente invención se refiere a la síntesis mecanoquímica de complejos metálicos utilizando por ejemplo curcumina y/o quercetina y/o ácido ferúlico y/o lignina y/o ácido elágico y al menos un alcóxido metálico como materia prima.

β -dicetonas y polifenoles

Una β -dicetona es una dicetona en la que los dos grupos ceto están separados por un único átomo de carbono. En esta vista, un β -cetoéster, una tio- β -dicetona y una β -cetoamina (base Schiff) se comportan de manera similar a una β -dicetona, ya que contienen un grupo hidróxilo reactivo que es propenso a reaccionar fácilmente con el alcóxido metálico.

El ligando de β -dicetonato tiene la capacidad de coordinar con la mayoría de los elementos que es una característica que la distingue de otros ligandos orgánicos.

Las β -dicetonas experimentan un tautomerismo ceto-enólico. El tautomerismo implica la presencia de la cetona y las formas de enol en equilibrio. El pentano-2,4-diona (más informalmente acetilacetona) es la β -dicetona que ha sido más estudiada. La característica de la química de β -dicetonatos, en particular de acetilacetona, es la tendencia a formar complejos tri o tetrámicos inertes (al menos para catalizador) con un metal para la mayoría de los elementos de los grupos de transición y del grupo principal.

El compuesto de β -dicetona para preparar los complejos metálicos de β -dicetona de la presente invención puede seleccionarse de:

1. las β -dicetonas sintéticas ya sea con modificación del grupo metileno o con la introducción de grupos nitrógeno o azufre en la porción ceto-enol tal como: pentano-2,4-diona (acetilacetona), 3-Y-pentano-2,4-diona (en la que Y = Cl, Br, Metilo(-CH₃)), benzoilacetona, benzoilacetona, dibenzoilmetano, 2,6-dimetilheptano-3,5-diona, 2,2-dimetilheptano-3,5-diona, 2,2,6-trimetilheptano-3,5-diona, 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona, 1,1,1-trifluoropentano-2,4-diona, 1,1,1,5,5,5-hexafluoro-2,4-pentanediona, 4,4,4-trifluoro-1-phenyl-1,3-butanedione, 1,1,1-trifluoro-5,5-dimetilhexano-2,4-diona, 2,5,5,6,6,7,7-heptafluoro-2-methylnonano-3,4-diona, 1,1,1,4,4,5,5,5-octafluoropentano-2,3-diona, 4H,4H-decafluorheptano-3,5-diona, 4,4,4-trifluoro-1-tiofen-2-ilbutano-1,3-diona, 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butano-1,3-diona, 1-tiofen-2-ilbutano-1,3-diona, 1-(furán-2-il)butano-1,3-diona, cicloheptano-1,3-diona, tio- β -dicetonas, β -dicetonas quirales y mezclas de los mismos.
2. β -dicetonas de origen natural tales como :
 - (a) curcumina y sus derivados tales como las de a partir de especies de curcumina (Zingiberaceae): curcumina a partir de rizoma de cúrcuma; curcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina o mezclas de los mismos; metabolitos de curcumina tales como tetrahidrocurcumina, curcumina glucurónido; curcumina sintética y sus mezclas; otros curcuminoides tales como ciclocurcumina, cassumunin A, cassumunin B, cassumunin C.
 - (b) β -dicetonas derivadas de cera de hojas de Festuca Ovina, a partir de ceras epicuticular de cebada o de ceras epicuticular de especies de haba de vainilla.
 - (c) Pongamol a partir de frutos de pangamia glabra, (+)-ácido úsnico de Usnea Dasypoga, clusianona y 7-epi-clusianona de Guttiferae (Clusiaceae)
 - (d) Cualquier otro compuesto capaz de formar un tautomerismo ceto-enólico

Pettinari C¹⁸ y colaboradores revisaron la síntesis de β -dicetonas y β -dicetonatos metálicos. Las β -dicetonas también se pueden obtener mediante síntesis *in situ* antes o durante la complejación de la presente invención.

La curcumina, una β -dicetona con grupos funcionales estéricamente voluminosos, puede proporcionar una ruta alternativa, por ejemplo, para la química de la catálisis mediante su complejación con metales. La fracción diarilheptanoide de curcumina comprende ambos grupos arilo unidos por una cadena lineal de siete carbonos que tiene sustituyentes. Tanto el sustituyente de β -dicetona como el diarilheptanoide con los dobles enlaces hacen de la curcumina uno de los compuestos más ubicuos para varios usos tales como productos farmacéuticos, cosméticos, alimentos, revestimientos, catalizadores, reactivos para la deposición de películas.

Puesto que la curcumina es tanto una β -dicetona como un diarilheptanoide, otros diarilheptanoides que tienen sustituyentes de β -dicetona para producir los complejos de β -dicetonato metálicos pueden seleccionarse de diarilheptanoides de origen natural tales como los aislados de Zingiberaceae, centrolobium sclerophyllum, Betulaceae, Miricaceae, Juglaceae, Aceraceae o diarilheptanoides sintéticos.

Los compuestos fenólicos o polifenoles comprenden una amplia variedad de moléculas que tienen varios grupos hidróxilo en anillos aromáticos tales como ligninas pero también moléculas con un anillo fenol tal como ácido fenólico y alcoholes fenólicos.

El término fenoles poliméricos se prefiere a polifenoles debido a que de otra manera la lignina se excluiría de acuerdo con la definición estricta de polifenoles. Los polifenoles en línea con la definición de WBSSH excluyen muchos compuestos con base en la solubilidad o peso molecular. Quideau¹⁹ et al. (2011) propusieron la definición de polifenol como metabolitos secundarios de plantas derivados exclusivamente de la ruta(s) fenilpropanoide derivado de shikimato y/o la ruta de policétido que presenta más de un anillo fenólico y estando libre de cualquier grupo funcional basado en nitrógeno en la expresión estructural más básica. En un libro reciente editado por Watson R R,²⁰ Tsimogiannis D y Oropoulou V en el capítulo 16 la *Classification of phenolic compounds in plants* revisó la clasificación de polifenoles de acuerdo con Harborne²¹. De esta manera, el compuesto de polifenol sintético o natural de plantas o animales (por ejemplo insectos y crustáceos) para preparar los complejos metálicos de polifenol de la presente invención se puede seleccionar de:

Derivados de aglicona o glicona simples, por ejemplo, arbutina;

Ácidos fenólicos, por ejemplo, ácido vanílico y ácido siríngico;

Aldehídos fenólicos, por ejemplo, vainillina y siringaldehído;

Feniletanoides (ácidos fenilacéticos, acetofenonas, derivados de alcohol fenético), por ejemplo, tirosol;

Fenilpropanoides (ácidos hidroxicinámicos y derivados, aldehídos cinámico, monolignoles, fenil propenos, cumarinas, isocumarinas, cromonas), por ejemplo, ácido ferúlico, alcohol p-cumarílico, ácido caféico o ácido rosmarínico;

Estilbenoides, por ejemplo, resveratrol;

Antraquinonas y antronas, por ejemplo, áloe emodina, alizarina, purpurina, ácido carmínico;

Xantonoides, por ejemplo, mangiferina;

Naftoquinonas, por ejemplo, lawsona, alcanina o juglona;

Cetona de frambuesa;

Los flavonoides de puente abierto (o con anillo C abierto) (chalconas, dihidrochalconas, y los tautómeros de ceto-enol β -hidroxichalconas y β -cetodihidrochalconas), por ejemplo, 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propandiona, aislado de la corteza de la raíz de *Pongamia pinnata* o la corteza del tallo de *Millettia ovalifolia*;

Flavonoides de puente cerrado (o con anillo C cerrado) (auronas, auronoles, flavanes, flavan-3-oles, flavan-4-oles, flavan-3,4-dioles, flavones, flavonoles, flavanonas, antocianidinas, flavanonoles, isoflavonas y neoflavonoides), por ejemplo, catequina, epicatequina, galato de epigallocatequina, quercetina, criosina, rutina, naringina, hesperidina;

Diarilheptanoides, por ejemplo, curcumina;

Dímeros fenólicos y productos oligoméricos de condensación, tales como ácido elágico, lignanos, biscumarinas, dímeros y trímeros de ácido ferúlico, oligómeros de ácido caféico, bis-xantonas y xantolignoides, estilbenoides diméricos u oligoméricos, bisantraquinonas, diantronas, estilbenos diméricos y oligoméricos

Los fenoles poliméricos (taninos y ligninas), por ejemplo, galotaninos, elagitaninos, proantocianidinas, florotaninos, tearubigina, lignina Kraft, lignosulfonatos;

Los fenólicos híbridos (terpenos fenólicos y lípidos fenólicos), por ejemplo, carvacrol, timol, THC, CBG, ácido carnósico, carnosol, cardanol, bilobol, gingeroles, shogaoles, ácidos ginkgólicos;

Los extractos o tinturas acuosos u orgánicos o polvos de polifenoles se componen comúnmente de una mezcla de varios polifenoles como ocurre en la naturaleza por ejemplo extractos o polvos de plantas de géneros: *Curcuma*, *Lawsonia*, *Indigofera*, *Genipa*, *Oenothera*, *Lespedeza*, *Passiflora*, *Hamamelis*, *Theobroma*, *Coffea*, *Chamaemelum*, *Quercus*, *Zingiber*, *Capsicum*, *Malva*, *Bixa*, *Tagetes*, *Cynara*, *Glycine*, *Asperula*, *Angelica*, *Hieracium*, *Ammi*, *Melilotus*, *Aesculus*, *Lithospermum*, *Solidago*, *Origanum*, *Camellia*, *Schisandra*, *Hibiscus*, *Rosa*, *Ribes*, *Acacia*, *Bactris*, *Rhus*, *Gingko*, *Juglans*, *Hibiscus*.

La composición química de los polifenoles en la naturaleza comúnmente es una mezcla de varios polifenoles o está conjugada con azúcar y ácidos orgánicos.

Algunos de estos polifenoles tales como lignina pueden seleccionarse de la lignina de madera molida (de la molienda de madera o astillas), o el subproducto del tratamiento del material lignocelulósico en la industria del papel. Los agentes químicos tales como álcalis cáusticos, amoníaco, clorito, dióxido de azufre, ácidos diluidos y concentrados y solventes, se usan comúnmente para producir pulpa y papel. Estos agentes modifican comúnmente la lignina y deben eliminarse del producto final, pero no se eliminan totalmente y luego reducen el potencial de aplicación de la lignina. Los ligninsulfonatos se obtienen a partir del proceso al sulfito (ácido); las ligninas kraft son el producto del proceso Kraft o pulpeo al sulfato; las ligninas de sosa están libres de azufre; y las ligninas de organosolv se extraen con solventes y son de alta pureza.

Por lo tanto, en la presente invención, el término polifenoles se refiere también a extractos de materiales que contienen polifenoles que se han sometido al procedimiento de complejación de la presente invención. Además, los compuestos de polifenol de la presente invención incluyen polifenoles que se someten, antes de la complejación de la presente invención, a otro tipo de procedimiento químico, bioquímico, enzimático o físico u otro tipo de complejación. Como se presenta adicionalmente en esta invención, la encapsulación de polifenoles es una estrategia para mejorar las propiedades de los polifenoles. De esta manera, los polifenoles que se modifican o protegen se usan también como fuente de polifenol en la presente invención. De manera similar, las β -dicetonas que están protegidas (por ejemplo, como éteres de enol o enaminas) o manipuladas también se pueden usar como una fuente de compuesto de β -dicetonas en la presente invención.

La lignina se puede seleccionar de una lignina nativa, una lignina enzimática, una lignina alcalina, un lignosulfonato (como sales de sodio, calcio, magnesio o amonio) o una lignina Kraft o una lignina organosolv. Los polifenoles tienen varios beneficios de salud para seres humanos y animales debido a varias propiedades, incluyendo funciones antioxidantes, anti-inflamatorias, cardioprotectoras y neuroprotectoras.

Además, los polifenoles son anti-bacterianos, anti-virales y anti-fúngicos. Estas capacidades de polifenoles son clave para su uso para el tratamiento de varias enfermedades, en el procesamiento de alimentos y para fines anti-envejecimiento en diversas formulaciones cosméticas y farmacéuticas. Sin embargo, los polifenoles son sensibles a varios factores ambientales tales como la luz y el calor y pueden degradarse rápidamente bajo condiciones de humedad, aire o almacenamiento.

La presente invención proporciona un nuevo enfoque sintético para estabilizar polifenoles y/o β -dicetonas mediante la complejación con alcóxidos metálicos con una excelente estabilidad, por ejemplo, a condiciones ambientales y de almacenamiento. Adicionalmente, estos nuevos complejos metálicos se pueden encapsular, por ejemplo, mediante polimerización en miniemulsión para aplicaciones adicionales.

Alcóxidos metálicos

De acuerdo con la IUPAC²², el término alcoholatos es sinónimo de alcóxidos. “Alcoholatos” no debe ser usados para referirse a los solvatos derivados a partir de un alcohol tal como $\text{CaCl}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, ya que el sufijo “ato” a menudo ocurre en nombres para aniones.

Los alcóxidos metálicos²³ o los alcoholatos metálicos tienen la fórmula $M(OR)_x$, en la que M es el metal (o no-metal u otra especie catiónica), R es un radical orgánico y x corresponde a la valencia del metal M . El alcóxido metálico ocurre en forma sólida o líquida. Se producen a partir de casi todos los metales de la tabla periódica de los elementos. Tanto el metal como el radical confieren propiedades al alcóxido. El metal proporciona la electronegatividad, mientras que el radical proporciona la acidez y la ramificación. Así, los alcóxidos metálicos son tan versátiles y diversos que pueden ser solubles en agua o sensibles al agua. Una de las ventajas de los alcóxidos metálicos es que sólo forman su alcohol parental como subproducto. El peligro para la salud de los alcóxidos metálicos depende del metal que contienen y el alcohol que producen después de la hidrólisis. Los quelatos con los que se forman los alcóxidos metálicos, por ejemplo, β -dicetonas, β -cetoésteres son generalmente más estables que los alcóxidos propiamente dichos.

$M(OR)_x$ o $[M(OR_x)]_n$ es un alcóxido metálico o un alcóxido heterometálico tal como alcóxido mixto, alcóxido de haluro mixto o alcóxido bimetálico (alcóxido doble), o alcóxido metálico polimérico u oxo alcóxido metálico o arilóxido metálico o alcóxido bi-, tri- y tetrametálicos o aductos con ligandos neutros en los que

- (a) M es uno o más elementos de la tabla periódica de los elementos, preferentemente titanio, circonio, hafnio, vanadio, aluminio, germanio, silicio, niobio, litio, tántalo, zinc, magnesio, antimonio, indio, galio, cobre, holmio, estaño, lantano, erbio, bario, gadolinio, itrio, tántalo, disprosio, cobalto, telurio, plomo, bismuto, calcio, cerio, hierro, estroncio, molibdeno, tungsteno, neodimio, níquel, samario, europio, osmio, praseodimio, boro, sodio, potasio, talio, cobre, escandio, níquel, cromo, manganeso o mezclas de los mismos;
- (b) R es un radical orgánico tal como metóxido, etóxido, propóxidos (n y iso-), butóxidos (n -, iso-, sec-, y terc-), amóxido (n -, sec-, terc-), neopentoxidos, y arilóxidos;
- (c) x corresponde a la valencia del metal M y
- (d) n corresponde al grado de asociación molecular.

El término alcóxido heterometálico con alcóxidos bi-, tri- y tetrametálicos (como se explica en el capítulo correspondiente en *Alkoxo and Ariloxo Derivatives of Metals* by Bradley D.C. et al.) tales como alcóxidos bimetálicos $M_n M'_m(OR)_p$ se adopta aquí, puesto que su estructura y propiedades fisicoquímicas pertenecen a los mismos tipos que los de los metales homometálicos. Un alcóxido metálico o un alcóxido heterometálico no es una sal, ya que no proceden de la reacción de un ácido y una base neutralizándose entre sí.

Los alcóxido metálicos poliméricos $[M(OR)_x]_n$ son el producto de hidrólisis o termólisis parcial de $M(OR)_x$, en donde n corresponde al grado de asociación molecular.

Aductos de alcóxidos metálicos con ligandos incluyen aquellos según $M(OR)_x \cdot mL$, en donde m es la composición de los solvatos.

Opcionalmente, el alcóxido metálico utilizado en la presente invención se puede preparar *in situ* por reacción de alcoholes con metales, con hidróxidos metálicos, con haluros metálicos, con amidas metálicas o alcóxido metálico de otros alcoholes o alcóxidos mixtos de haluros o por reacción de alcoholisis y transesterificación y otros métodos (alkoxides, metal in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 4th ed., vol 2).

El complejo de β -dicetonato metálico sintetizado en la presente invención es el producto de la complejación de β -dicetonato por medio de enlace de oxígeno entre una β -dicetona y un alcóxido metálico promovido por síntesis mecanoquímica para asegurar la homogeneidad del producto final.

El complejo metal-polifenol sintetizado en la presente invención es el producto de la reacción de un polifenol con un alcóxido metálico.

Tanto la β -dicetona como el polifenol pueden mezclarse antes de la reacción con el alcóxido metálico. De esta manera, se obtienen aún más complejos y colores diferentes.

En la presente invención, la molienda mecánica se consigue preferentemente mediante un mortero manual simple. Se pueden utilizar diversos métodos de deformación mecánica, bien conocidos en el estado de la técnica tales como mortero y mazo mecánico, molienda de alta velocidad, molienda de bolas, molienda de atrición o desgaste y molienda en molinos planetarios.

El procedimiento de la invención puede comprender las siguientes etapas:

1. Al menos un alcóxido metálico se añade a la β -dicetona y/o polifenol (o viceversa) en la relación estequiométrica deseada de alcóxido metálico a β -dicetona y/o alcóxido metálico a polifenol, tal como entre 1/100 y 100/1 o viceversa. Ambos reactivos se mezclan homogéneamente antes de la siguiente etapa 2. En algunos casos en los que el peso molecular no es exactamente conocido, por ejemplo, en el caso de lignina, se puede usar alcóxido metálico de relación en peso a β -dicetona y/o polifenol entre 1/100 y 100/1.
 - a. Opcionalmente, dependiendo del uso adicional del complejo metal- β -dicetonato o metal-polifenol, tales como filtro solar, colorante o coloides, se añade una cantidad de aditivo entre 0,01% en peso y 50% en peso del peso total de ambos reactivos. El compuesto aditivo se selecciona de la siguiente lista ya sea como un compuesto único o una combinación de dos o más compuestos seleccionados del grupo de β -dicetonas adicionales: polifenoles adicionales, metal- β -dicetonatos adicionales, metal-polifenoles adicionales, solventes, aceites grasos, alcoholes grasos, ácidos orgánicos, vitaminas, aminoácidos, lípidos, proteínas, ácidos carboxílicos, colorantes sintéticos o naturales, agentes humectantes, agentes de hinchamiento, penetrantes, reguladores de pH, surfactantes, perfumes, espesantes, adyuvantes de molienda, sales, óxidos, agua.
 - b. Opcionalmente, el aditivo se añade a los reactivos tomando en cuenta las compatibilidades.
 - c. Opcionalmente, el aditivo se añade simultáneamente con los reactivos.
2. La mezcla mencionada arriba se puede moler a mano o mecánicamente, de manera que la reacción mecanoquímica se produzca entre los dos reactivos. Se pueden usar varios métodos mecánicos, tales como mortero y mazo manual y mecánico, molino de bolas, molienda por atrición o desgaste,

molienda en molino planetario. La reacción mecanoquímica da un material en forma de polvo de color homogéneo y finamente disperso. El color del polvo final depende del metal utilizado y del radical del alcóxido metálico así como del ligando β -dicetonato y del ligando polifenólico.

3. Opcionalmente, el aditivo se añade después de que se forme el complejo.
4. La mezcla mencionada puede dejarse reposar (tal como durante 1 hora).
5. El polvo resultante, finamente disperso y coloreado, está listo para ser utilizado en alimentos, cosméticos, farmacéuticos, pinturas y otras aplicaciones.

Las β -dicetonas (y β -cetoésteres) y/o los polifenoles y el alcóxido metálico actúan como compuestos reactivos propensos a reaccionar en una ruta sintética bien conocida. La síntesis mecanoquímica aumenta y promueve la reacción de ambos compuestos reactivos y proporciona el producto coloreado deseado o precursor de producto para usos adicionales tales como protectores solares. Todos los compuestos reactivos utilizados para el procedimiento de la presente invención pueden estar en forma sólida o líquida bajo las condiciones utilizadas para la síntesis mecanoquímica. Además, uno o más compuestos reactivos para el procedimiento de la presente invención se pueden usar en estado gaseoso bajo las condiciones utilizadas en la síntesis mecanoquímica, siempre y cuando al menos un compuesto adicional sea sólido o líquido bajo las condiciones utilizadas en el proceso mecanoquímico.

La ruta mecanoquímica de síntesis es una síntesis directa que utiliza la molienda o trituración manual o mecánica para iniciar o facilitar el proceso en estado sólido o estado sólido-líquido. Se utiliza cualquier síntesis sólida-sólida sin solvente o con cantidades mínimas de solvente o síntesis de sólido-líquido para favorecer las reacciones mecanoquímicas. La ventaja más importante de la mecanización es la síntesis libre de solventes o la síntesis casi libre de solventes con solo pequeñas cantidades de solventes (es decir, menos del 10% en peso basado en el peso total de la mezcla de reacción), la denominada molienda asistida por líquido. De acuerdo con Tanaka,²⁴ el término “libre de solvente” se refiere a la aplicación estequiométrica de reactivos sólidos o líquidos con menos de un exceso de 10% de un reactivo líquido o un reactivo soluble y/o menos de 10% de un catalizador líquido o soluble. La cantidad mínima de solvente implica que ningún solvente se añade a priori y deliberadamente a la reacción que podría requerir etapas de purificación que consumen solvente después de la reacción.

La síntesis orgánica libre de solventes es ecológica y obvia la necesidad de etapas adicionales de evaporación y reciclado del solvente. Además, se reduce la cantidad de subproductos peligrosos que pueden interactuar con el solvente.

En contraste con la mecanoquímica, la producción tradicional de complejos de β -dicetonato metálicos mediante métodos basados en solución utiliza cantidades sustanciales de solventes, generalmente orgánicos tales como tolueno o benceno, con el fin de eliminar el alcohol producido durante la reacción y para completar la reacción. En consecuencia, el solvente tiene que ser eliminado por diferentes métodos tales como destilación, destilación bajo presión reducida o extracción al vacío. Este proceso es tedioso e implica el manejo cuidadoso de compuestos tóxicos. En la presente invención, puesto que tanto el alcóxido metálico como la β -dicetona y los polifenoles son sensibles a los solventes, es benéfico dejarlos reaccionar solamente por mecanoquímica.

La mecanoquímica puede promover reacciones rápidamente y en grandes cantidades. La eficacia de las reacciones mecanoquímicas depende de las propiedades químicas y mecánicas de los agentes o reactivos. Los fenómenos mecanoquímicos pueden conducir a la activación de enlaces químicos covalentes fuertes por la presencia de una fuerza mecánica externa. Sin embargo, también se pueden activar enlaces no covalentes más lábiles, por ejemplo, materiales supramoleculares.

Aunque la teoría de las reacciones mecanoquímicas está todavía en su infancia y, hasta ahora, no existe una teoría general para las reacciones mecanoquímicas, se pueden implicar algunos posibles fenómenos: formación de radicales de superficie activa; modificación de propiedades fisicoquímicas; aumento de la reactividad debido a cambios estables en la estructura; aumento de la eficacia en la fase sólida con respecto a la fase líquida.^{24, 25}

Las reacciones mecanoquímicas del proceso de la presente invención se pueden hacer por diversos métodos.

Antes de iniciar el proceso mecanoquímico, debe efectuarse un control detallado de la forma del compuesto reactivo. Si ambos compuestos reactivos son sólidos gruesos, pueden molerse por separado antes de que comience el proceso mecanoquímico. Opcionalmente, si es posible, sería conveniente un ligero aumento de la temperatura para permitir la producción de la mezcla homogénea. Los materiales de partida se combinan a velocidad lenta y luego se muelen conjuntamente a alta velocidad. La molienda se puede realizar bajo condiciones secas o húmedas. Se prefiere un molido en seco. Sin embargo, en caso de que se requiera la molienda en húmedo, se prefieren los auxiliares de molienda inertes que no reaccionan con el compuesto reactivo o el producto final.

La energía del proceso de molienda puede variar dentro de amplios intervalos. Se prefieren procesos de molienda de bolas de baja energía, molienda por desgaste, molienda vibratoria y procesos de molienda de baja energía similares, conocidos en la técnica de la molienda sobre procesos de molienda de alta energía, ya que el uso de un medio de molienda a alta energía puede producir desgaste y, por lo tanto, contaminar el reactivo y el producto obtenido. Sin embargo, cuando se necesita una molienda de alta energía, se puede utilizar una molienda de bolas de alta energía, una molienda planetario de alta energía y similares. Los medios de molienda que no reaccionan con el compuesto reactivo y el producto se prefieren y pueden ser de ágata o materiales similares. Para incrementar la reactividad de los compuestos reactivos o para inducir la fusión de uno o más reactivos si es necesario, el proceso de molienda puede llevarse a cabo a altas temperaturas o los compuestos reactivos pueden ser precalentados antes del inicio del proceso de molienda.

Se pueden usar aditivos tales como auxiliares de corte, molienda y trituración, lubricantes, tensioactivos, polímeros y agentes antiestáticos para evitar la aglomeración de las partículas y, de esta manera, mejorar la eficiencia de molienda. Estos aditivos pueden estar en forma de un líquido, un sólido, un semisólido, una sustancia cerosa, escamas y perlas micronizadas. Puede utilizarse una gran variedad de sustancias para mejorar el proceso de molienda. Se debe considerar una selección cuidadosa con respecto al impacto sobre la calidad del producto final así como de los problemas ambientales. Estos aditivos pueden seleccionarse del grupo que consiste de alquil fenol etoxilado (tal como Dodoxinol-5, 6, 7, 9, 12 y Nonoxinol-9, 30), alcohol graso etoxilado (tal como emulan OG o emulan TO 40), dodecibencensulfonato de sodio, dodecil sulfato de sodio, maltodextrina, lecitina (tal como fosfatidilcolina, lecitinas hidroxiladas), ácidos grasos (tales como ácido esteárico, ácido oleico), polisorbatos y similares. Estos aditivos pueden ser utilizados en una concentración entre 0,01 y 10% en peso con base en el peso total de la mezcla reactiva.

Dependiendo de la reactividad de los materiales molidos y de la intensidad del proceso de molienda, el tiempo de molienda puede variar entre 1 minuto y 1 hora.

Un dispositivo de molienda mecánico que controla parámetros tales como velocidad del mortero y mazo es más apropiado para la síntesis debido a la facilidad de estandarización y reproducción de resultados. Para pequeñas cantidades o a escala de laboratorio, se prefiere un micro-molino en el cual se pueda controlar la velocidad tanto del mortero como del mazo. Además, el mortero y mazo pueden estar cubiertos con una

cubierta transparente para mayor seguridad. Un mortero y mazo manual simple, preferiblemente de ágata para evitar la contaminación, es suficiente para pequeñas cantidades de muestra.

El proceso de la presente invención permite la preparación de complejos de β -dicetonato metálicos y/o complejos de polifenol metálicos con altos rendimientos y bajo condiciones ecológicas así como la síntesis inmediata de una muestra lista para análisis adicionales tal como estudios de difracción de rayos X en polvo (XRD). El proceso de la presente invención obvia los procesos problemáticos para purificar el producto en métodos basados en solución o en métodos mecánicos utilizando grandes cantidades de aditivos. El complejo metálico en forma de polvo está listo para ser caracterizado por varias técnicas analíticas tales como XRD o mediciones espectrofotométricas.

Para los estudios XRD de los complejos metálicos de la presente invención, se puede llevar a cabo opcionalmente un proceso de secado en el punto de ebullición del alcohol parental o a presión reducida, entre otros. De esta manera, se elimina el agua o el alcohol parental, que hubiera podido producirse en la reacción. Sin embargo, se prefiere la caracterización directa del complejo metálico después de la reacción mecanoquímica sin eliminación de los subproductos volátiles o sin disolución o recristalización en otros solventes.

De hecho, el producto de la presente invención, el complejo de β -dicetonato/polifenol metálico en forma de polvo, puede ser cristalino, semicristalino o amorfo, dependiendo de la selección de los reactivos y la relación molar de los reactivos utilizados. Si dos complejos de β -dicetonato/polifenol metálicos diferentes—con el mismo o diferente átomo de metal—obtenido por separado por mecanoquímica y por reacción de redistribución, se permiten reaccionar por mecanoquímica, se pueden obtener complejos cocrystalinos.

Para aplicaciones adicionales del complejo de β -dicetonato/polifenol metálico producido en esta invención, tales como precursores para técnicas de formación de películas u óxidos metálicos con una superficie tratada tal como las que se utilizan en la producción de filtro solar o cerámica, se puede llevar a cabo la eliminación parcial o total del material orgánico. Puesto que los complejos finales de β -dicetonatos/polifenoles metálicos contienen principalmente carbono, oxígeno e hidrógeno y el metal o mezcla de metales (tales como aquellos de curcumina y alcóxido metálico), la calcinación o pirólisis del material orgánico procede directamente. La temperatura usada para la descomposición del producto preparado por el método mecánico es preferiblemente superior a 300°C durante tres horas, más preferiblemente 600°C durante tres horas, y más preferiblemente 900°C durante 3 horas. Dependiendo de la técnica de deposición de película que se va a utilizar, se pueden ajustar opcionalmente tratamientos térmicos subsiguientes y tiempos de permanencia. De esta manera, si se desea o requiere más cristalinidad, los complejos finales de metal β -dicetonato/polifenol pueden ser sinterizados.

Reacción mecanoquímica de alcóxido de titanio con curcumina

La síntesis mecanoquímica de los únicos reactivos de n-butóxido de titanio y curcumina en una relación molar de n-butóxido de titanio a curcumina de 1:1 en un mortero y mazo de ágata mecánico produjo al comienzo una pasta naranja-rojiza que se volvió roja después de tres minutos de molienda constante. La pasta naranja-rojiza se molió fácilmente hasta dar un fino complejo de curcumina-titanio de color rojo. La complejación no necesita ningún catalizador adicional. El n-butóxido de titanio actúa como catalizador y como precursor metálico. No se produjo ninguna separación de fases.

El complejo de curcumina-titanio producido en la presente invención es de color rojo, por lo que la coloración roja no se debe a influencias externas tales como ácidos, bases, solventes o catalizadores. Solamente los dos reactivos—curcumina y un alcóxido metálico—son los únicos materiales de partida.

Uso de los complejos metálicos para protectores solares con efecto corrector/camuflaje

Muchas personas están renuentes a utilizar protectores solares que dejan un color blancuzco o apariencia caliza sobre la piel. La mayoría de los filtros solares naturales en el mercado tienen esta desventaja. El problema se empeora si se añaden altas cantidades de pigmentos o colorantes al protector solar (para producir la denominada fundación) ya que a menudo genera agregación o irregularidades en el propio filtro solar o en la piel y se pierde el efecto de enmascaramiento. De este modo, no se logra la tan deseada final apariencia natural del filtro solar.

Se han utilizado curcuminoides como protectores de la piel en formulaciones cosméticas. Por ejemplo, la crema Vicco Turmeric Cream utiliza curcumina o cúrcuma en sus formulaciones. Estas formulaciones son de color amarillo y quizás no deseables en preparaciones cosméticas debido a que el amarillamiento se asocia usualmente con el deterioro. Se vienen haciendo esfuerzos para cambiar el color de curcumina mediante tratamiento sintético. De esta manera, como se ha mencionado previamente, se ha usado también tetrahidrocurcumina o tetrahidrocurcuminoides como aclarador de la piel aprovechando su decoloración o su color blanquesino.

Como se ha explicado previamente, la curcumina cambia de color con el cambio del pH. Sin embargo, este cambio no es estable y la degradación de la curcumina comienza rápidamente.

Tradicionalmente en muchos países, la curcumina se mezcla con una base, tal como hidróxido de calcio, para producir una pasta de color rojo que se va a utilizar como colorante para bindi. Sin embargo, esta mezcla es muy inestable ya que solo es un producto de acidez o basicidad del medio o la impregnación física y las personas añaden diferentes materias coloreadas rojas tales como colorantes tóxicos a fin de producir el color rojo.

No existe evidencia de curcuminoides de color rojo en el mercado, obtenido por procedimientos químicos o bioquímicos con excelente estabilidad en diferentes medios y que podría utilizarse con menos riesgo alrededor del mundo.

Uno de los objetos de la presente invención es utilizar los complejos de β -dicetonato/polifenol metálicos, en particular complejos de curcumina y/o ácido ferúlico y/o quercetina y/o ácido elágico y/o lignina metálicos conteniendo metales tales como titanio, zinc, cerio, hierro, aluminio, circonio, silicio, o germanio y sus mezclas, como un filtro solar. El uso de este producto como filtro solar se caracteriza por una coloración púrpura o roja brillante (o sus tonalidades) que se distribuye homogéneamente sobre la piel. Además, el uso de los complejos β -dicetonato/polifenol metálicos de la presente invención como filtro solar muestra excelente estabilidad en el soporte/vehículo sin formar precipitados o agregados en una composición homogénea. Con pocos cambios en la composición de los reactivos de los complejos y en las condiciones de la reacción y del soporte/vehículo de la formulación utilizada, se logra una amplia gama de tonos de la piel en concordancia con las guías utilizadas en los cosméticos para igualar el color de la piel.

El producto de esta invención que se va a utilizar como filtro solar se forma además por la reacción mecanoquímica de la β -dicetona y/o polifenol (por ejemplo, curcumina, quercetina, ácido ferúlico, ácido elágico, y lignina) y el alcóxido metálico. Opcionalmente, entre 0,01 y 50% en peso de la mezcla de la β -dicetona y/o polifenol y alcóxido metálico de un aditivo tal como perfume (por ejemplo, pentano -2,3-diona), solvente (por ejemplo, pentano-2,4-diona), ácidos (por ejemplo, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido acético), alcohol graso (por ejemplo, alcohol cetílico), aceites naturales o extractos (por ejemplo, semilla de *Plukenetia volubilis*) pueden añadirse a la mezcla anterior para impartir diferentes colores al producto final. El aditivo o mezclas de aditivos se pueden añadir convenientemente al alcóxido metálico, al β -dicetona y/o al polifenol. Los aditivos pueden ser preferentemente inertes, pero no es

restrictivo. Una reacción controlada con los aditivos puede ser ventajosa para generar otras propiedades, si se desea.

Los complejos metálicos de β -dicetona/polifenol que contienen aditivos se mezclan luego con un vehículo o soporte para producir un protector solar, una base o un tinte para el cabello. El vehículo o soporte puede ser cualquier material apropiado, tal como cualquier crema base, aceite, gel o polvo.

La sustancia o base del vehículo o soporte se puede seleccionar de:

- una crema base para la preparación de cremas para la piel o el cabello sin ingredientes activos, sin perfumes, sin parabenos, tal como la crema cetomacrogol comercialmente disponible, que contenga agua, oleato de decilo, alcohol cetoestearílico, cetearth-20, sorbitol, ácido sórbico, o cualquiera crema cetamocrogol
- una sustancia grasa pastosa tal como cera, goma o mezclas de las mismas; un aceite, un alcohol graso un tensioactivo, un gel, un polvo, un emoliente, un humectante, un emulsificador, un acondicionador para la piel o el cabello, un agente engrasante, un agente enmascarante, un estabilizador de emulsión, un agente limpiador, un antioxidante, un agente opacificante, un solvente, un regulador de viscosidad, un agente de voluminosidad, un abrasivo, un agente antiapelmazante, un conservador, un perfume, un agente amortiguador del pH, un antimicrobiano, una sal, agua o mezclas de los mismos o cualquier otro vehículo cosméticamente o farmacéuticamente aceptable;

Además, el factor de protección solar deseado se puede ajustar opcionalmente mediante la adición de otros filtros sintéticos o naturales tales como los listados en la Base de Datos de Ingredientes Cosméticos de la UE.

La relación en peso del complejo metálico al vehículo puede ser entre 1:100 y 100:1. Preferentemente, el porcentaje en peso del complejo metálico es un intervalo entre 0,01 y 30% en peso, dependiendo del factor de protección solar que se desee.

El ingrediente activo para el protector solar es el complejo de titanio, o complejo de zinc o complejo de zinc-titanio o sus mezclas. Opcionalmente, se puede usar otro metal o mezcla de metales.

Si se usa n-butóxido de niobio en lugar de n-butóxido de titanio, y curcumina, se logra una pasta roja casi instantánea que se solidifica en un polvo rojo negruzco.

Esta invención cubre un proceso mecanoquímico para la síntesis de complejos metálicos a partir de una β -dicetona y/o polifenol y un alcóxido metálico. La presente invención de complejos metálicos de β -dicetona y/o polifenol se caracteriza por una síntesis libre de solventes o una síntesis casi libre de solventes con solo pequeñas cantidades de aditivos. Esta síntesis orgánica libre de solventes es ecológica y evita la necesidad de etapas adicionales de evaporación del solvente y reciclado del solvente. Además, disminuyen las cantidades de subproductos peligrosos. De esta manera, todo el proceso para la producción de complejos metálicos de β -dicetonas y/o complejos metálicos de polifenoles en forma de polvo o coloidal de la presente invención cumple con las condiciones para considerarlo como química verde.

La simplicidad, alto rendimiento, bajo costo y facilidad de escalamiento hacen que el proceso de la presente invención para producir complejos de metal- β -dicetonato y complejos de metal-polifenol con uso como filtro solar con color corrector/camulflaje sea muy atractivo para aplicaciones industriales.

Una mayor ventaja del procedimiento de la presente invención para producir complejos metálicos por mecanoquímica sobre métodos convencionales para producir materiales híbridos orgánicos-inorgánicos es la rápida finalización de la reacción dentro de unos pocos minutos de molienda, la baja polidispersidad del polvo finamente molido y la alta estabilidad y homogeneidad del complejo obtenido. Además, el proceso de

la presente invención proporciona nanoestructuras novedosas similares a las obtenidas por métodos de en solución, por ejemplo, después de la pirólisis. Puesto que el uso de solvente en la presente invención se reduce a un mínimo o el proceso está completamente libre de solvente, no son necesarios pasos adicionales para retirarlo. De esta manera, el proceso de alto rendimiento de la presente invención para producir complejos de metal- β -dicetonato y complejos de metal-polifenol, en particular complejos de metal-curcumina y complejos de metal-quercetina y complejos de metal-ácido ferúlico, complejos de metal-ácido elágico y complejos de metal-lignina es rentable.

Otra ventaja de la presente invención es la obtención de complejos metálicos con un olor agradable que no se asemeja al olor original de los reactivos.

Colorantes para el cabello semipermanentes y temporales

La urgente resolución de los problemas con respecto al uso de una menor cantidad de intermediarios primarios y acopladores sin detrimento de la eficacia del tinte para el cabello, con propiedades más sanas, tales como proteger el cabello del sol y balancear la durabilidad y seguridad del tinte, debería ser el objetivo de la producción de tintes para el cabello.

Los colorantes naturales con procedimientos sintéticos para reforzar en el laboratorio las propiedades ya conocidas de constituyentes naturales o para encontrar nuevos productos o procesos de los mismos, han sido mi meta en el presente aspecto de mi invención sobre tintes para el cabello y otros productos cosméticos.

Con desviaciones ligeras de la fórmula, la composición de la presente invención puede ser oxidante o no oxidante. La disminución total o parcial de alérgenos potenciales o carcinógenos tales como aquellos que contienen amina, por ejemplo, *p*-fenilendiamina, se logra sin detrimento del color final deseado.

También se describen composiciones de teñido del cabello que contienen estos nuevos complejos y métodos de aplicación: composiciones de teñido cosmético que contienen, en un medio apropiado y por medio de la funcionalización de la superficie, un complejo formado por la reacción de una β -dicetona y/o un polifenol con un alcóxido metálico

La formulación de teñido de la presente invención que contiene β -dicetonas y/o polifenoles y un alcóxido metálico como ingrediente activo forma un color estable sin el uso de aminas o compuestos que contienen azufre o sales u óxidos utilizados comúnmente en el teñido oxidativo del cabello. Sin embargo, el uso de estos compuestos no se restringe y se pueden añadir, si se desea, para añadir propiedades adicionales al producto final.

El producto de teñido y el proceso de teñido descrito en la presente invención cubre todos los tipos de cabello tales como cabello marrón, rubio, negro, canoso o dañado. El proceso y producto de la presente invención cubre en particular cabello ondulado y canoso, bien conocido por ser muy desafiante para ser coloreado. El cabello ondulado y canoso se cubre con un producto y proceso compatibles con el medio ambiente, llevando a un producto coloreado duradero y estable.

La composición de teñido cosmético de la presente invención proporciona una fuerte firmeza de lavado, y repelencia al agua que hace que el colorante del cabello sea estable frente a la intemperie o a los deportes, como por ejemplo surf o natación, que tiene resistencia al lavado en agua salada o clorada sin detrimento de la estabilidad o sin goteo coloreado.

El procedimiento de la presente invención se puede utilizar para todos los tipos de materiales queratinosos tales como pestañas, cejas, piel y uñas.

En el caso de curcumina y/o quercetina y alcóxido metálico, el color se forma solamente por estos dos/tres reactivos. No hay compuestos que contengan amina, no hay compuestos que contengan azufre, no hay sal,

ni tampoco hay ningún mordiente presente en la composición de tinte para producir color. Sin embargo, se pueden usar estos compuestos no esenciales si se desea. La composición de teñido capilar consiste además de al menos un acoplador y al menos un revelador usado convencionalmente en el teñido oxidativo del cabello. Opcionalmente, un acoplador o un revelador se mezclan adecuadamente, ya sea con la β -dicetona, el polifenol o el alcóxido metálico. Por lo tanto, se puede usar también un agente oxidante. Además, se puede usar al menos un agente de basificación con al menos un agente de oxidación, como en la práctica estándar, si se desea.

Proceso para el teñido en una etapa

Un aspecto de la presente invención es un proceso para teñir material queratinoso por una etapa, por ejemplo, aplicando a los materiales queratinosos una de las formulaciones cosméticas que contienen el producto preparado. Varios productos de la presente invención se pueden aplicar conjuntamente o por separado.

Pueden añadirse aditivos antes, durante o al final del teñido del cabello.

Al menos un complejo formado en la presente invención se puede aplicar directamente al cabello en húmedo (después de que los reactivos se mezclen y antes de que el polvo final se forme) o forma seca (forma pulverizada después de la mecanoquímica con o sin aditivos) o utilizando un solvente adecuado una vez que el complejo se forma con o sin funcionalización superficial. Opcionalmente, el producto de la presente invención puede ser funcionalizado antes de aplicarse al cabello en varias formas tales como pasta, crema o coloides o similares como se describe para la formulación de protección solar. Opcionalmente, el producto de la presente invención se puede aplicar utilizando una funcionalización apropiada de la superficie y un solvente adecuado.

La presente invención también proporciona una composición de teñido capilar que contiene el tinte de cabello que comprende el complejo producido por la reacción de por lo menos una β -dicetona y/o por lo menos un polifenol con por lo menos un alcóxido metálico, por lo menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste de un agente humectante, un agente de hinchamiento, un penetrante, un regulador de pH, un surfactante, un perfume, un colorante sintético o natural, un espesante, agua, etc.

Proceso para teñir en más de una etapa, teñido capilar por complejación *in loco* (TCCIL)

Durante el proceso llamado de aquí en adelante teñido capilar por complejación *in loco*, TCCIL, una β -dicetona y/o un polifenol se aplica o se pone en contacto con el sustrato tal como el material queratinoso para permitir la penetración en la corteza del cabello. Una vez en la fibra, se añade un alcóxido metálico al sustrato, se forma claramente una complejación, que se demuestra por la formación de color. Presumiblemente, un pequeño aumento de la temperatura,—ya que el proceso es exotérmico, al menos para la complejación de la β -dicetona con alcóxido metálico—aumenta la difusión en la corteza del cabello y el complejo se forma en su lugar, *in loco*. De esta manera, la β -dicetona y el polifenol se derivan o forman complejos en su sitio y se confinan en el cabello. Una vez que el complejo queda atrapado en el cabello, no se elimina a menos que se aclare con el champú.

La β -dicetona y/o el polifenol se difunde en el cabello mediante la adición de un solvente en cantidad suficiente para solubilizarlas (preferiblemente agua caliente o alcohol caliente). Después de evaporar el solvente, se añade el alcóxido metálico. Se permite que algunos solventes o aditivos permanezcan en el material queratinoso pero preferiblemente en una cantidad mínima.

Puesto que los complejos formados son materiales absorbentes de UV-VIS se pueden detectar instantáneamente. Sin embargo, puede ser ventajoso cierto masaje suave con las manos o el peine, para estimular un efecto triboeléctrico como en la mecanoquímica.

El proceso de TCCIL es ventajoso en comparación con el teñido capilar convencional:

No se necesita ningún compuesto que contenga amina o compuesto amino-fenol para formar color; sin embargo, su uso no está limitado en TCCIL,

La formación de color o cambio de color es instantánea. Proceso más rápido o con tiempos de retención o contacto más cortos que en el teñido del cabello natural u oxidativo;

Mínimo o ningún daño al cabello;

Varias propiedades sorprendentes para el cabello tales como manejabilidad del cabello ondulado y relajación del cabello.

Es posible combinar diferentes colores y matices solamente por cambios sutiles en los radicales de las β -dicetonas, el polifenol y el alcóxido metálico utilizado.

Ciertos aditivos pueden añadirse a los reactivos para generar diversos colores, tonos, texturas.

Se logra un tinte de cabello semipermanente que no se destiñe con agua y dura más de seis lavados con o sin champú. Sin embargo, para lograr un teñido de cabello más permanente, se pueden aplicar procedimientos convencionales para teñir el cabello.

Debido al uso de metales tales como titanio o zinc y β -dicetonas y/o polifenoles, el cabello queda protegido contra la radiación tal como la ultravioleta. Adicionalmente, se producen más beneficios para aumentar la salud del material queratinoso que provienen de los ingredientes mismos o por efectos de combinación tales como antioxidantes, antimicrobianos, anticaspa, anti-acné, propiedades no comedógenas.

El proceso de aplicación del colorante para el cabello es suave y agradable y fácil.

El cabello canoso se tiñe a rojo, naranja, marrón y otros colores y matices.

La TCCIL se lleva a cabo a temperatura ambiente. Sin embargo, la temperatura puede variarse para aumentar o disminuir la velocidad de difusión de los reactivos o los complejos formados.

Opcionalmente, como en el teñido oxidativo del cabello, se puede usar un modificador de pH y un oxidante para aumentar o disminuir la velocidad de difusión de los reactivos o los complejos formados.

Para que se forme el color, no existe razón para incluir compuestos que contengan amina en la formulación. Sin embargo, se pueden añadir en el compuesto de β -dicetonato o en las porciones alquilo o arilo de los alcóxidos metálicos. Además, los intermediarios básicos y acopladores convencionales pueden ser utilizados como en las estrategias de teñido de cabello convencionales, e incluso el producto de la presente invención puede ser mezclado/combinado con un proceso de teñido de cabello o teñido de cabello convencional para producir un tinte permanente.

Procedimiento para teñir material queratinoso con curcumina y quercetina y el alcóxido metálico

Un aspecto de la presente invención es un proceso para teñir material queratinoso mediante una o más etapas, aplicando a los materiales queratinosos un curcuminoide tal como extracto de curcumina recién preparado u obtenido comercialmente y/o un polifenol tal como ácido ferúlico, quercetina, ácido elágico y lignina.

Las raíces frescas de la cúrcuma o las sometidas a ebullición se trituran y se hacen pasar por un tamiz. El extracto de curcumina se utiliza entonces para TCCIL. Además, se pueden usar otros extractos de β -dicetona/polifenoles, tinturas o polvos para TCCIL.

El cabello puede estar o no lavado de antemano. El extracto de curcuminoide y/o polifenol se aplica extensivamente en el cabello y se deja secar. Preferiblemente, el exceso de curcumina y/o polifenol que se adhiere al cabello por no ser absorbido se puede enjuagar con agua, si se desea. El mismo procedimiento puede repetirse varias veces, preferiblemente dos veces. De esta manera, el cabello no solo absorbe sino adsorbe curcumina y/o polifenol. De manera especulativa, las porciones de β -dicetonato reaccionarían con

los enlaces disulfuro del cabello y se absorberían en el tallo del cabello. De manera similar, las porciones de fenol reaccionarían con los grupos amina o azufre de los aminoácidos del cabello.

Se aplica entonces un alcóxido metálico, por ejemplo, etóxido de titanio, ya sea como ha sido suministrado o en combinación con un aditivo, en el cabello mediante el uso de una pipeta de plástico o una botella gotero o una botella con un cuentagotas reductor de orificios. Preferiblemente, el alcóxido no debe diluirse debido a que el solvente utilizado también puede solubilizar la curcumina y provocar el desteñido del cabello. El cabello se vuelve rojo o violeta inmediatamente después de la aplicación. Después del masaje cuidadoso con las manos, simulando un mortero, el cabello se tiñe de manera placentera. Se establece un tiempo de permanencia entre 0,5 y 60 min, preferiblemente entre 5 y 30 min y más preferiblemente 10 a 15 min. Puesto que algo del alcóxido se puede encontrar libre en el cabello, opcionalmente se puede añadir más curcumina o polifenol al cabello. Finalmente, el cabello se lava con o sin champú y se deja secar.

En este método de aplicación del sistema colorante para el cabello, no hay adición de álcali; no se usa ácido para desarrollar color. Más aún, no se usa agente oxidante. Sin embargo, su uso no es restrictivo. De esta manera, la composición de tinte para el cabello puede contener además un tinte oxidativo, un agente alcalino y un oxidante.

Debido a que los curcuminoides, es decir polifenoles toleran bien el procesamiento térmico, la temperatura puede aumentarse ligeramente para formar diferentes colores. Sin embargo, el proceso se realiza preferentemente a temperatura ambiente.

Este es un tinte para el cabello semipermanente porque es un producto que dura al menos seis lavados con o sin champú y no utiliza peróxido de hidrógeno para formar el color del cabello.

El compuesto producido en la presente invención es una nueva sustancia, que ha sido sintetizado por primera vez por la inventora, con varias ventajas y con varios campos de aplicación.

En la presente invención, el color en el complejo se determina por los compuestos iniciales, β -dicetona y/o polifenol y alcóxido metálico. Se produce una gran variedad de colores sin el uso de intermediarios primarios o acopladores tales como derivados de amina, peróxidos o amoníaco. De esta manera, el tinte para el cabello que contiene al menos una β -dicetona y al menos un polifenol puede ser más seguro y más saludable para el usuario. Puesto que la cantidad de ingredientes presentes en la presente invención es pequeña, la reproducibilidad del color final es mayor y el riesgo de tener reacciones colaterales que pueden causar daño al cabello y producir intermediarios tóxicos y subproductos es mínimo. Por lo tanto, el uso de un tinte para el cabello con menos ingredientes tales como los basados en la presente invención ayuda a reducir el daño al cabello.

Otros usos productos

- La presente invención, que comprende la síntesis de un complejo metálico en forma de polvo o coloidal ~~que se va a utilizar~~ como catalizador para varias reacciones o polimerización, se caracteriza por la producción en una etapa de un catalizador ecológico para reacciones de polimerización y su sostenibilidad. Se pueden usar β -dicetonatos de metales transición para sustituir los tóxicos catalizadores de mercurio o de estaño para la formación de poliuretano tales como titanio, cobre.
- ~~El uso de e~~Complejos metálicos en todos los tipos de catálisis.
- ~~Diversos usos en el~~ diseños decorativos en la piel usados en diferentes comunidades a través del mundo, tal como mehndi o ~~sinterior-sindoor~~.
- Teñido corporal oxidativo
- ~~Al utilizar e~~Complejos de lantánido, ~~con~~ una amplia variedad de materiales que se pueden aplicar en la formación de imágenes por resonancia magnética.

- Precursor de superconductores.
- Agente quelante como intermediario para otras reacciones.
- Colorante o tinte para tinción bioquímica para varios sustratos tales como papel, textil, cuero, piedra, madera, polímeros naturales o sintéticos o fibras.
- ~~Aplicaciones~~ Productos relacionados con las propiedades ópticas en celdas solares, óptica no lineal, dispositivos de presentación visual, almacenamiento de datos ópticos
- ~~Aplicaciones~~ Productos medicinales y biomédicos que incluyen tanto la formación de imágenes como la terapia.

Ejemplo 1: Complejos de curcumin-titanio

Materiales

Curcumina para síntesis (Merck) o curcumina, 95% (contenido de Curcuminoide total) a partir de rizoma de cúrcuma (Alfa Aesar)

Titanio (IV) n-butóxido, 99% (Acros Organics)

Difracción de rayos X (XRD, por sus siglas en inglés)

Los difractogramas se obtuvieron en Xpert PANalytical Empyrean Serie II-alpha1, model 2012 con una longitud de onda K-alpha1 de 1.5405980 y longitud de onda K-Alpha2 de 1.5444260 (Cu) desde un intervalo 2θ desde 5° to 50° con un tamaño de paso de barrido of 0.026.

Síntesis

Se mezcló n-butóxido de titanio (0,3410 g, 1 mmol) con curcumina (0,3686, 1 mmol) en un mortero de agata y se molió inmediatamente utilizando mortero y mazo manual. La reacción comenzó con una pasta naranja-rojiza que se volvió, después de cinco minutos de molienda, en un polvo homogéneo de color rojo. La reacción produjo un polvo rojo fino con un rendimiento del 88%. El rendimiento completo se reduce solamente por la dificultad de eliminar el polvo del mortero. El producto de la reacción se deja reposar durante una hora.

Para el análisis de difracción de rayos X, el complejo de titanio-curcumina en forma de polvo se seca a 124°C durante 12 horas para eliminar el agua o el n-butanol incluido en el material compuesto.

Discusión

Pequeñas diferencias en la comparación entre los patrones de difracción de la curcumina cristalina y los complejos de titanio-curcumina tales como a $2\theta = 13,5^\circ$ revelan un nuevo material cristalino que es diferente de la estructura de cristal de curcumina.

Ejemplo 2: Filtro o protector solar con efecto corrector/camuflage

Materiales

Curcumina para síntesis (Merck) o curcumina, 95% (contenido de Curcuminoide total) a partir de rizoma de cúrcuma (Alfa Aesar)

Titanio (IV) n-butóxido, 99% (Acros Organics)

2-4-Pentanediona, 99+% (Acros Organics)

Síntesis

Se mezcló n-butóxido de titanio (0,3678 g, 1 mmol) con curcumina (0,3362 g, 1 mmol), y a esta mezcla se añadió 2-4-pentanodiona (0,0747 g, 0,75 mmol) en un mortero de ágata y se molió inmediatamente utilizando mortero y mazo manual. La reacción comenzó con una pasta naranja-rojiza que se volvió, después de cinco minutos de molienda, en un polvo homogéneo de color rojo. La reacción produjo un polvo rojo fino con un rendimiento del 85%. El rendimiento completo se reduce solamente por la dificultad de eliminar el polvo del mortero.

Discusión

El complejo de curcumina-titanio se añadió al cetomacrogol y se mezcló utilizando un agitador mecánico o un mortero. Sólo el 1% en peso del complejo de curcumin-titanio previamente preparado en la formulación de cetomacrogol proporcionó un color púrpura estable en la crema. El filtro solar púrpura con efecto color corrector/camuflaje forma una textura suave y natural en la piel mientras se enmascara sin empastar. Aunque sea redundante decirlo, no es blanco, por lo tanto, no tiene una apariencia caliza.

Se pueden producir diferentes tonos de color rojo variando la cantidad de aditivo o al sustituirlo por otro. El factor de protección solar se puede ajustar variando la cantidad de complejos metálicos de curcumina o mediante la adición de otros filtros naturales o sintéticos.

Ejemplo 3: Complejos de curcuma-niobio

Materiales

Curcumina para síntesis (Merck) o curcumina, 95% (contenido de Curcuminoide total) a partir de rizoma de cúrcuma (Alfa Aesar)

N-butóxido de niobio, 99% (base de metales) (Alfa Aesar)

Difracción de rayos X (XRD, por sus siglas en inglés)

Los difractogramas se obtuvieron en Xpert PANalytical Empyrean Serie II-alpha1, model 2012 con una longitud de onda K-alpha1 de 1.5405980 y longitud de onda K-Alpha2 de 1.5444260 (Cu) desde un intervalo 2θ desde 5° to 50° con un tamaño de paso de barrido of 0.026.

Síntesis

Se mezcló n-butóxido de niobio (0,2539g, 0,55mmol) con curcumina (0,1844g, 0,5mmol) en un mortero de cerámica y se molió inmediatamente utilizando mortero y mazo manual. La reacción comenzó con una pasta pegajosa roja oscura que se volvió, después de dos minutos de molienda, en un polvo homogéneo de negro con matices rojos. El rendimiento completo se reduce solamente por la dificultad de eliminar el material pegajoso del mortero.

No se realizó ningún tratamiento adicional en el complejo final de curcumina-niobio para el análisis XRD.

Discusión

El espectro de difracción mostró un material semi-cristalino, aunque no hubo tratamiento adicional para eliminar la posible agua o n-butanol presente por inclusión en el complejo.

Ejemplo 4-13

	EJEMPLO 4	EJEMPLO 5	EJEMPLO 6	EJEMPLO 7	EJEMPLO 8
β -dicetonas o polifenoles	Alizarina (pág. 14)	Ácido carmínico (pág. 14)	1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propandiona (pág. 14)	Lawsona (pág. 14) de <i>Lawsonia</i> (pág. 15)	Ácido úsnico (pág. 13)
Propiedad Distinta	Alcóxido de titanio y germanio	Alcóxido de titanio y zinc	Alcóxido de cobre	Alcóxido de titanio	Alcóxido de titanio
Color	Violeta	Violeta	Marrón o verde	Marrón rojizo	Amarillo
Propiedades o funciones	Cosmético que se puede aplicar directamente a los labios o cabellos (pág. 24) o en una emulsión o composición de tenido capilar que comprende un aditivo tales como un agente humectante, un surfactante, agua (pág. 17, 18, y 24 (renglones 31 a 35) y Resumen) que es repelente al agua. Adicionalmente, se pueden obtener otras emulsiones (pág., 16, renglones 9 y 10).	Cosmético en forma de sombra para las cejas con un efecto repelente y resplandeciente (pág. 24, renglones 2 a 5).	Complejo soluble en piridina (pág. 24, renglones 29 y 30).	Cosmético para retocar cejas (pág. 24 renglón 6 y 7) o para menhdi (pág 27, renglones 7 y 8), por ej. si se aplica disuelto en un solvente (pág. 24, renglones 29 y 30), que es estable y no se desvanece al sudar (pág. 24, renglones 2 a 5).	Soluble y estable en N,N-dimeltilformamida (pág. 24, renglones 29 y 30)

Tabla 1a: Algunos complejos producidos por el procedimiento de la presente invención, y sus propiedades o funciones distintas

	EJEMPLO 9	EJEMPLO 10	EJEMPLO 11	EJEMPLO 12	EJEMPLO 13
β -dicetonas o polifenoles	Ácido elágico (pág. 1, 15) de <i>Oenothera</i> (pág. 15)	Taninos (pág. 15) de <i>Acacia</i> (pág. 15)	Quercetina (pág. 15) de <i>Quercus</i> (pág. 15)	Lignosulfonatos (pág. 15) y cúrcuma de <i>Zengiber</i> (pág. 2, 15)	Vainilina (pág. 14)
propiedad distinta	Alcóxido de titanio y zirconio	Alcóxido de titanio	Alcóxido de titanio y silicio	Alcóxido de titanio	Alcóxido de bismuto o alcoxido de titanio
Color	Naranja	Rojo	Rojo	Naranja	Complejo de bismuto beige y de titanio naranja
Propiedades o funciones	Colorante, para pintar cuadros (pág. 27, renglones 14 y 15) y que es muy resistente a la luz.	Camuflaje líquido para la piel, por ej., si es cubierto con lecitina y añadido a un aceite natural, que es resistente al agua (pág. 24, renglones 29 y 30)	Pigmento hidrofóbico para pintar textiles (Resumen).	Colorante para polímeros naturales o sintéticos (pág. 27, renglones 14 y 15) por su resistencia a la temperatura de extrusión y el uso de metal no tóxico.	Complejo como fragancia / perfume con un olor más potente de vainilla de acuerdo con muchas narices. Colorante para tartas con olor a vainilla (Resumen). Medicamento antimicrobiano (Resumen; pág. 2; pág. 27, renglones 18 y 19)

Tabla 1b: Algunos complejos producidos por el procedimiento de la presente invención, y sus propiedades o funciones distintas

Ejemplo 14: Complejos metálicos como catalizadores

Materiales

Curcumina de la tienda de barrio o curcumina para síntesis (Merck)

Isocianato de fenilo ≥ 99 % de biochimica (Roth).

Síntesis

Como fue discutido en la pág. 12 en “catalizadores para reacciones tal como de polimerización,” los complejos de la presente invención son catalizadores para muchas reacciones, entre ellas, polimerización. Curcumina de color naranja se añade a un mortero que contiene un resto de un complejo metálico de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, un complejo de color amarillo, e isocianato de fenilo incoloro y todos juntos se maceran o muelen en el mortero (mecanoquímica). Después de algunos minutos, un precioso material polimérico de color terracota es obtenido.

Experimento control: si no se usa el complejo metálico (la pequeña cantidad de resto de complejo), no se observa ningún cambio de color. Ningún proceso de polimerización se observa aún después de días.

Discusión

Los complejos metálicos de acuerdo con la presente invención actúan como catalizadores.

“se caracteriza por la producción en una etapa **de un catalizador ecológico** para reacciones de polimerización” (pág. 12, renglones 26 y 27); y

“como catalizador para varias reacciones o polimerización, se caracteriza por la producción en una etapa de un catalizador ecológico para reacciones de polimerización y su sostenibilidad” (pág. 27, primer párr.)

Aunque se hayan descrito e ilustrado en detalle las modalidades de la presente invención, se entenderá que la presente invención no se limita a las modalidades descritas anteriormente, y se pueden hacer varias modificaciones en el diseño sin apartarse del espíritu y alcance de la invención definida en las reivindicaciones.

Citations:

- ¹ Wanninger S., Lorenz, V., Subhan, A. & Edelman, F. (2015). Metal complexes of curcumin synthetic strategies and medicinal applications. *Chemical Society Reviews*, 44(15), 4686-5002.
- ² Kühlwein, F., Polborn, K., & Beck, W. (1997). Metallkomplexe von Farbstoffen. VIII Übergangsmetallkomplexe des Curcumins und seiner Derivate. *Zeitschrift Für Anorganische Und Allgemeine Chemie*. 623(8), 1211-1219.
- ³ Spicer, G., & Strickland, J. (1952). 906. Compounds of curcumin and boric acid. Part I. The structure of rosocyanin. *Journal of the chemical society (Resumed)*, 4644-4650.
- ⁴ Spicer, G., & Strickland, J. (1952). 907. Compounds of curcumin and boric acid. Part II. The structure of rubrocurcumin. *Journal of the chemical society (Resumed)*, 4650-4653.
- ⁵ Hayes, M. & Metcalfe, J. (1962). The boron-curcumin complex in the determination of trace amounts of boron. *The Analyst*, 87(1041), 956-969.
- ⁶ Tsuchikawa, M., Takao, A., Funaki, T., Sugihara, H., & Ono, K. (2017). Multifunctional organic dyes: Anion-sensing and light-harvesting properties of curcumin boron complex. *RSC Advances*, 7(58), 36612-36616.
- ⁷ Das, S., & Wei, Y. (2011). Immobilization of Enzymes in Sol-Gel Mesoporous Silica, Enzymatic Digestion of Biomass, and Silica-Curcumin Hybrid Materials. *ProQuest Dissertations and Theses*
- ⁸ Mehrotra, R. C., Bohra, R. & Gaur, D. P. (1978). *Metal β -diketones and allied derivatives*, Academic Press, London.
- ⁹ Bradley, D. C., Mehrotra, R. C. & Gaur, D. P. (1978). *Metal alkoxides*. Academic Press, London; Bradley, D. C., Mehrotra R. C., Rothwell I. P. and Singh A. (2001) *Alkoxo and aryloxo derivatives of metals*, Academic Press, London.
- ¹⁰ DE000001945303A
- ¹¹ EP2421509B1
- ¹² Parisi, O. I. et al. (2014). "Polyphenols and their formulations: different strategies to overcome the drawbacks associated with their poor stability and bioavailability", Chapter 4. In: Polyphenols in Human Health and Disease, Vol.1, (Eds Watson, D., Preedy, V., Zibadi S.), 1st ed, 29-45, Academic Press, London.
- ¹³ EP 0431755A1
- ¹⁴ US5266344
- ¹⁵ Tobin, D. J (ed) (2005) *Hair in toxicology: an important bio-monitor*, The Royal society of Chemistry publishing, Cambridge.

-
- ¹⁶ Corbett, J. F. (1971) "Hair Dyes", Chapter VII, in: *The Chemistry of Synthetic dyes*, Vol. 5 (Ed Venkataraman K.) Academic Press. New York and London.
- ¹⁷ Putzig D. E & Moncarz J. R. (2007). "Titanium compounds, Organic", in: *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 25, 5th ed., 71-88, John Wiley & Sons, New York.
- ¹⁸ Pettinari C, Marchetti, F. Drozdov A. (2003). "β-diketones and related ligands", in: *Comprehensive coordination chemistry II*, Vol. 1 (Eds McCleverty J. A. and Meyer T. J.), 2nd edn, Elsevier, Amsterdam, pp. 97-115.
- ¹⁹ Quideau S., Deffieux D., Douat-Casassus C. & Pouységu L. (2011). Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. *Angew Chem Int Ed*, 50(3): 586-621.
- ²⁰ Tsimogiannis D. & Oreopoulou V. (2018). Chapter 16 "Classification of phenolic compounds in plants", in: Watson R. R. (*Polyphenols in plants: isolation, purification and extract preparation*, Academic Press, London, pp. 263-284.
- ²¹ Harborne J. B. (Ed) (1989). *Methods in plant biochemistry: 1. Plant phenolics*, Academic Press, London; Watson R. R. (Ed) (2019). *Polyphenols in plants: isolation, purification and extract preparation*, Academic Press London.
- ²² IUPAC, *Compendium of chemical technology*, 2nd ed. (the "Gold book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson (1997). Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- ²³ Turova, N.Y., Turevskaya E.P., Kessler V.G. & Yanovskaya M.I. (2006). *The Chemistry of Metal Alkoxides*, Springer Science & Business Media, Dordrecht.
- ²⁴ Tanaka, K. (2003). *Solvent-free organic synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- ²⁵ Hernández J. G. & Bolm C. (2017). Altering product selectivity by mechanochemistry. *J. Org. Chem.*, 82, 4007-4019.