

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 082**

51 Int. Cl.:

A61Q 17/04 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

G01N 21/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2006 E 10177475 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2275177**

54 Título: **Detección por fluorescencia de composición tópica**

30 Prioridad:

29.04.2005 US 119260

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

05.05.2015

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER
COMPANIES, INC. (100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, New Jersey 08558, US**

72 Inventor/es:

**COLE, CURTIS y
NIKIFOROS, KOLLIAS**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 535 082 T3

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

Detección por fluorescencia de composición tópica**DESCRIPCIÓN**

5 La presente invención se refiere a kits que comprenden agentes tópicos y cromóforos fluorescentes y dispositivos para determinar la presencia de tales composiciones sobre una superficie, tal como la piel.

Antecedentes de la invención

10 Cosméticos tales como las composiciones de cuidado de la piel y el pelo, protectores solares y similares proporcionan una variedad de beneficios. Sin embargo, los beneficios de tales productos dependen en gran medida del uso de cantidad correcta. Por ejemplo, los protectores solares proporcionan una protección significativa contra tanto el daño agudo como crónico a la piel de la radiación UV solar. Con el fin de recibir tal protección, el consumidor debe aplicar la cantidad correcta de protector solar. Estudios han mostrado que los consumidores aplican crónicamente menor cantidad del protector solar, y así limitan el beneficio de su uso.

Por consiguiente, existe una necesidad para un sistema simple fácil de usar que permitiera a un consumidor determinar si lleva una cantidad apropiada de producto, es decir, una composición tópica tal como un protector solar. Un enfoque a un sistema tal, como se trata por Stokes y col., "The Feasibility of Using Fluorescence Spectroscopy As a Rapid Invasive Method For Evaluating Sunscreen Performance", J. Photochemistry and Photobiology Biology, 50:137-143 (1999), emplea una composición tópica que incluye un "principio activo" de protector solar de UV que experimenta autofluorescencia. Sin embargo, en un sistema tal en el que la fuente de fluorescencia es de un principio activo responsable de absorber radiación ultravioleta, el rendimiento global del sistema es malo. En la práctica, un porcentaje demasiado alto de la emisión de fluorescencia se absorbe por el principio activo, produciendo baja señal de fluorescencia.

Otro enfoque (también tratado por Stokes y col.) implica el uso de una composición que incluye un compuesto absorbente de UV y un cromóforo fluorescente separado; y un dispositivo para detectar la presencia del cromóforo fluorescente. Sin embargo, como los autores observan, "ninguna de las sustancias usadas en el presente estudio es ideal para este fin; algunas no se mezclan fácilmente con productos del protector solar, mientras que la fluorescencia de otros se inactiva por los principios activos presentes en los protectores solares". Debido a estos inconvenientes, no es práctico, usando sistemas del estado de la técnica, determinar con exactitud el nivel de un "principio activo" (tal como un protector solar) sobre la piel una vez se aplica la composición. Similarmente, no es posible, usando sistemas del estado de la técnica, determinar con exactitud si o a qué grado se ha vuelto ineficaz o se ha eliminado el filtro de UV, tal como por el desgaste gradual lavando con agua o erosionando.

También sería deseable usar un cromóforo fluorescente a una concentración en una composición tópica que no creara un color desagradable sobre la piel. Sin embargo, al mismo tiempo, el cromóforo fluorescente debe estar presente en una concentración que sea detectable.

Además, también sería deseable tener un sistema que pudiera determinar con exactitud si más de una composición tópica, y, en particular, composiciones con diversas funciones (por ejemplo, protector solar recreacional, hidratantes con protección solar), están presentes en cantidad suficiente sobre la piel.

Además, se desea que cualquier marcador fluorescente usado sea lo suficiente seguro para ser aplicado tópicamente a la piel sin efectos biológicos perjudiciales.

Se ha descubierto ahora que la introducción de cromóforos fluorescentes particulares en una composición tópica puede acoplarse a un dispositivo para la detección del cromóforo fluorescente. En una realización, el cromóforo fluorescente tiene una absorbancia a la longitud de onda de su excitación que es considerablemente mayor a la absorbancia del agente tópico a la misma longitud de onda. En otra realización, el cromóforo fluorescente se acopla con un agente protector solar de ultravioleta y tiene una solubilidad en agua inferior a aproximadamente el 1 % en peso y una longitud de onda de emisión superior a aproximadamente 400 nm. Los solicitantes también han desarrollado un dispositivo para determinar la presencia de una composición que comprende un agente tópico y un cromóforo fluorescente sobre una superficie tal como la piel, además de kits que comprenden el mismo.

El resultado es un sistema que permite a un consumidor determinar la presencia y cantidad de la composición sobre una superficie, tal como su pelo, piel, uñas o áreas genitales.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un kit que comprende a) una composición tópica que comprende uno o más agentes de protector solar de ultravioleta solubles en aceite o en agua y un cromóforo fluorescente, en el que el cromóforo fluorescente es soluble en aceite y tiene una longitud de onda de excitación superior a aproximadamente 400 nm; y b) un dispositivo portátil y alimentado por batería para determinar la presencia de la composición sobre una superficie, dispositivo que comprende un emisor de luz, un detector de luz, un sistema de evaluación electrónico

para determinar el nivel de fluorescencia del cromóforo fluorescente, y un sistema de representación, estando estos elementos conectados electrónicamente y contenidos en una única carcasa.

5 También se desvela una composición que comprende uno o más agentes de protector solar de ultravioleta solubles en aceite o en agua y un cromóforo fluorescente, en la que el cromóforo fluorescente es soluble en aceite y tiene una longitud de onda de excitación superior a aproximadamente 400 nm.

10 También se desvela una composición que comprende uno o más agentes de protector solar de ultravioleta solubles en agua y un cromóforo fluorescente, en la que el cromóforo fluorescente es soluble en agua y tiene una longitud de onda de excitación superior a aproximadamente 400 nm.

También se desvela un método de fabricación de una composición tópica, que comprende mezclar un cromóforo fluorescente y un protector solar suficientemente para formar una composición monofásica.

15 Breve descripción del dibujo

La figura representa un dispositivo según la invención.

20 Descripción detallada de la invención

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado comúnmente entendido por un experto habitual en la materia a la que se refiere la invención. Como se usa en el presente documento, los compuestos incluyen todos los isómeros de los mismos (por ejemplo, tocoferol), a menos que se indique lo contrario.

25 La composición usada en el kit de la invención comprende uno o más agentes tópicos. Como se usa en el presente documento, un agente tópico es un compuesto que ofrece un beneficio cosmético, farmacéutico o terapéutico cuando se administra tópicamente al pelo, piel, uñas o áreas genitales de un mamífero.

30 Por ejemplo, el agente tópico puede seleccionarse de protectores solares, hidratantes, agentes antimicrobianos, antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antimicóticos, agentes antiparasitarios, agentes blanqueantes de la piel, agentes de oscurecimiento de la pigmentación de la piel, agentes antiacné, moduladores de la seborrea, agente de control del brillo, analgésicos externos, fotoprotectores absorbentes no de UV, antioxidantes, agentes queratolíticos, vitaminas, nutrientes, potenciadores de la energía, es decir, carnitina, agentes antiperspirantes, astringentes, desodorantes, cremas depilatorias, endurecedores, agentes anticallusos y agentes para el acondicionamiento del pelo, uñas o la piel, además de otros componentes que pueden aplicarse tópicamente y combinaciones de los anteriores.

40 En una realización, el agente tópico está seleccionado de, pero no se limita a, el grupo que consiste en hidroxiácidos, peróxido de benzóilo, D-pantenol, carotenoides, secuestrantes de radicales libres, trampas de espín, retinoides tales como retinol, retinaldehído y palmitato de retinilo, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas, inhibidores enzimáticos, minerales, hormonas tales como estrógenos, esteroides tales como hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre tales como cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre tales como Cu:Gly-His-Lys, coenzima Q10, aminoácidos tales como una prolina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetil-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones tales como NADH y FADH₂, y otros extractos botánicos tales como aloe vera, y derivados, extractos de soja, y mezclas de los mismos.

45 Tales agentes tópicos normalmente están presentes en la composición en una cantidad del 0,001 % al 20 % en peso de la composición, por ejemplo, 0,005 % al 10 %, o 0,01 % al 5 % en peso de la composición.

50 Ejemplos de vitaminas incluyen, pero no se limitan a, vitamina A, vitaminas B tales como vitamina B3, vitamina B5 y vitamina B12, vitamina C, vitamina K, y vitamina E y derivados de las mismas.

55 Ejemplos de hidroxiácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico y ácido tartárico. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente europea nº 273.202.

Ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes solubles en agua tales como compuestos de sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetil-cisteína), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, resveratrol, lactoferrina y ácido ascórbico y derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo y ascorbil polipéptido). Antioxidantes solubles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, butilato de hidroxitolueno, retinoides (por ejemplo, retinal, retinaldehído y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles y ubiquinona. Extractos naturales adecuados que contienen antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y daidzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Ejemplos de tales extractos naturales incluyen pepita de uva, té verde, corteza de pino y própolis.

También pueden estar presentes diversos otros agentes en la composición, en tanto que sean compatibles con los otros componentes en la composición. Tales otros agentes pueden incluir, por ejemplo, humectantes, proteínas y polipéptidos, agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), conservantes (por ejemplo, parabenos) y agentes de ajuste del pH. Además, la composición puede contener adyuvantes cosméticos convencionales tales como fragancias.

5 También pueden incluirse colorantes (no fluorescentes), opacificantes y pigmentos en la composición en tanto que no interfieran con la capacidad del dispositivo para detectar el agente tópico en la composición.

La composición comprende un protector solar y un cromóforo fluorescente. Tal composición tiene preferentemente un SPF de al menos 2, en particular 2 a 60, más particularmente 10 a 60. El protector solar puede estar presente en una cantidad correspondientes al 2 al 40 % en peso de la composición.

10

Los protectores solares útiles en la presente invención son compuestos que absorben, reflejan o dispersan la radiación en el intervalo UV. Éstos incluyen absorbentes de UV-A, absorbentes de UV-B, filtros de pigmentos inorgánicos y protectores de infrarrojos. Los protectores solares pueden ser solubles en aceite o en agua, es decir, que tienen una preferencia relativa por solubilizarse en materiales hidrófobos o hidrófilos.

15

Absorbentes de UV-B solubles en aceite incluyen:

- 3-Bencilidencanfor, específicamente 3-bencilidencanfor y derivados del mismo, por ejemplo, 3-(4-metilbenciliden)canfor;
 - Derivados del ácido 4-aminobenzoico, específicamente ésteres 2-etilhexílicos del ácido 4-(dimetilamino)benzoico, ésteres 2-octílicos del ácido 4-(dimetilamino)benzoico y ésteres amílicos del ácido 4-(dimetilamino)benzoico;
 - Ésteres del ácido cinamónico, en particular éster 2-etilhexílico del ácido 4-metoxicinamónico, éster propílico del ácido 4-metoxicinamónico, éster isoamílico del ácido 4-metoxicinamónico, éster 2-etilhexílico del ácido 2-ciano-3,3-fenilcinamónico (octocrileno);
 - Ésteres del ácido salicílico, es decir, éster 2-etilhexílico del ácido salicílico, éster 4-isopropilbencílico del ácido salicílico, éster homomentílico del ácido salicílico;
 - Derivados de benzofenonas, en particular 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona;
 - Ésteres del ácido benzalmalónico, en particular éster di-2-etilhexílico del ácido 4-metoxibenzomalónico;
 - Derivados de triazina, por ejemplo, 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi)-1,3,5-triazina y octiltriazona; o ácido benzoico, 4,4'-[[6-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]fenil]amino]-1,3,5-triazino-2,4-diil]diimino]bis-, éster bis(2-etilhexílico) (UVASORB HEB);
 - Propano-1,3-dionas, por ejemplo, 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propano-1,3-diona;
 - Derivados de cetotriciclo(5.2.1.0)decano.
- 20
- 25
- 30
- 35

Absorbentes de UV-A y UV-B solubles en agua incluyen, por ejemplo:

- Ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sus sales alcalinas, alcalinotérreas, de amonio, de alquilamonio, de alcanolamonio y de glucamonio;
 - Derivados del ácido sulfónico de benzofenonas, en particular ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico y sus sales;
 - Derivados del ácido sulfónico de 3-bencilidencanfor, por ejemplo, ácido 4-(2-oxo-3-bornilidenmetil)benzolsulfónico y ácido 2-metil-5-(2-oxo-3-borniliden)sulfónico y sus sales.
- 40
- 45

Absorbentes de UV-A típicos incluyen derivados de benzoilmetano, por ejemplo, 1-(4'-terc-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propano-1,3-diona, 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (PARSOL 1789), 1-fenil-3-(4'-isopropilfenil)propano-1,3-diona, los derivados del ácido benzoico éster hexílico del ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico (UVINUL A+), o ácido 1H-bencimidazol-4,6-disulfónico, 2,2'-(1,4-fenilen)bis-, sal de disodio (NEO HELOPAN AP).

50

También pueden usarse mezclas de absorbentes de UV-A y UV-B .

De particular interés son los llamados filtros de banda ancha. Un tipo de tales filtros son los filtros solubles en agua, más específicamente los benzotriazoles, en particular el derivado de benzotriazol conocido como 2,2'-metilen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol) [INCI: bisoctiltriazol], que está comercialmente disponible bajo el nombre comercial TINOSORB M de CIBA Chemicals. Otro derivado de benzotriazol útil es 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsilil)oxi]disiloxanil]propil]fenol (CAS n°: 155633-54-8) también identificado por el nombre INCI drometrisoltrisiloxano y disponible de Chimex bajo el nombre comercial MEXORYL XL. Estos derivados de benzotriazol pueden incorporarse convenientemente en la fase acuosa a un pH superior a 4,5.

55

60

Otros absorbentes de UV solubles en agua útiles son filtros de UV sulfonados tales como ácido 3,3'-(1,4-

fenilenedimetil)bis(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]hept-1-ilmetanosulfónico, y sus sales de sodio, potasio o trietanolamonio, y el ácido sulfónico del mismo, identificado por el nombre de INCI ácido sulfónico de tereftalurondicanfor (CAS nº 90457-82-2), que está disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial MEXORYL SX de Chimex.

5 Los filtros de banda ancha solubles en aceite incluyen los derivados de triazina asimétricamente sustituidos. Es de particular interés la 2,4-bis-{{[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxil]-fenil}-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (INCI: anisotriazina) que está comercialmente disponible bajo el nombre comercial TINOSORB S de CIBA Chemicals.

10 Ejemplos de filtros de pigmentos inorgánicos incluyen pigmentos insolubles, concretamente óxidos metálicos finamente dispersos o sales metálicas. Ejemplos de óxidos metálicos útiles en particular son óxido de cinc y dióxido de titanio, además de óxidos de hierro, circonio, silicio, manganeso, aluminio y cerio, además de mezclas de los mismos. Sales que pueden usarse comprenden silicatos (talco), sulfato de bario o estearato de cinc. El tamaño de partícula de estos pigmentos es suficientemente pequeño, por ejemplo, inferior a 100 nm, en particular entre 5 y 50 nm, y más en particular entre 15 y 30 nm. Las partículas pueden ser esféricas o pueden tener otras formas, tales como elipsoide u otra forma similar. La superficie de los pigmentos puede haber sido tratada, por ejemplo, hidrofílica o hidrofóbica. Ejemplos típicos son dióxido de titanio recubierto, por ejemplo, dióxido de titanio T 805 (disponible de Degussa) o EUSOLEX T 2000 (Merck). Pueden usarse siliconas como agentes de recubrimiento hidrófobos, en particular trialcoxiocilsilanos o simeticonas. Los llamados micro- o nanopigmentos son particularmente atractivos para su uso como protectores solares.

La composición también comprende un cromóforo fluorescente. "Cromóforo fluorescente" significa un compuesto que absorbe radiación (por ejemplo, luz) a una longitud de onda (su longitud de onda de excitación) y re-emite radiación a una mayor longitud de onda (su longitud de onda de emisión). La longitud de onda de excitación es generalmente una longitud de onda a la que la absorción tiene un valor pico. La longitud de onda de emisión se separa de (es decir, superior a) la longitud de onda de excitación por una cantidad (en nanómetros) conocida como el "desplazamiento de Stoke".

25 En una realización de la invención, cuando se mide a la longitud de onda de excitación del cromóforo fluorescente, la absorbancia del cromóforo fluorescente es al menos 5 veces superior a la absorbancia del (de los) agente(s) tóxico(s) en la composición sola o en combinación.

Como se reconocerá por un experto en la materia, "absorbancia" significa el logaritmo de la relación de intensidad de luz incidente antes de ser transmitida a través de un medio con respecto a la intensidad de luz que se transmite a través del medio. La absorbancia es una función del medio, además de la longitud de paso a través de la que se desplaza la luz y la concentración de la entidad absorbente dentro del medio. Con el fin de calcular la absorbancia del cromóforo fluorescente en una composición de prueba particular, se cuela una película que tiene un espesor de 5 micrómetros a 10 micrómetros a partir de la composición de prueba (para conseguir una absorbancia "inicial"), además de una composición que es idéntica a la composición de prueba, excepto que se elimina el cromóforo fluorescente. Las películas pueden colarse sobre un sustrato adecuado (por ejemplo, PMMA) que es sustancialmente transparente a las longitudes de onda de interés. Un espectrofotómetro de UV-VIS, tal como aquellos comercialmente disponibles de Labsphere, es adecuado para medir la absorbancia de las películas coladas. Entrando los parámetros en el software que controla el espectrofotómetro, se representa cualquier variación en el espesor de la película y se normaliza.

45 Similarmente, con el fin de calcular una absorbancia del (de los) agente(s) tóxico(s) en una composición de prueba, se cuela una película que tiene un espesor de 5 micrómetros a 10 micrómetros a partir de una composición que es idéntica a la composición de prueba, excepto que se eliminan los agentes tóxicos. Si el uno o más agentes tóxicos comprenden más del 5 % de la composición de prueba, entonces, con el fin de mantener una relación constante de otros componentes en la composición, debe añadirse un diluyente que es transparente a las longitudes de onda en cuestión a la composición para compensar los agentes tóxicos ausentes. La absorbancia se calcula usando el mismo equipo. Entonces, la relación de absorbancia del cromóforo fluorescente con respecto a la absorbancia del agente tóxico se calcula dividiendo.

50 En otra realización de la composición, el cromóforo fluorescente tiene una solubilidad en agua que es similar a la del (de los) agente(s) tóxico(s). Si el cromóforo fluorescente y el agente tóxico tienen solubilidades en agua similares, el cromóforo fluorescente y el agente tóxico tenderán a eliminarse a una tasa similar de una superficie tal como la piel cuando se expone a agua y humedad. Por consiguiente, el cromóforo fluorescente puede usarse como un "representante" o "marcador" para el agente tóxico. La detección de absorbancia del cromóforo fluorescente se correlaciona bien con la concentración o presencia del agente tóxico en la composición.

60 Por consiguiente, en otra realización, con el fin de proporcionar compatibilidad o asociación del cromóforo fluorescente con agentes tóxicos que son hidrófobos o tienen baja solubilidad en agua, el cromóforo fluorescente tiene una solubilidad en agua que es inferior al 2 % en peso, tal como inferior al 1 % en peso.

65 En otra realización, el cromóforo fluorescente es un compuesto heterocíclico o poliaromático, tal como, por

ejemplo, tal como un derivado de naftaleno, un derivado de estilbena, un derivado de triazina, una cumarina y similares. El compuesto heterocíclico o poliaromático puede estar sustituido con uno o más grupos funcionales que confieren como máximo solo ligera solubilidad en agua (por ejemplo, grupos cíclicos o alifáticos tales como grupos imina, amina, alquilo, ésteres, éteres, y, combinaciones de los mismos). Un ejemplo de una clase adecuada de compuestos es las naftalimidias, por ejemplo, naftaleno que se ha sustituido con una imida cíclica.

Una naftalimida notable es n-butil-4-(butilamino)1,8-naftalimida, también conocida como FLUROL 555, comercialmente disponible como DFSB-K43 de Risk Reactor of Huntington Beach, California. Este compuesto tiene una longitud de onda de excitación de aproximadamente 450 nm y una longitud de onda de emisión de aproximadamente 500 nm.

En otra realización de la invención, el cromóforo fluorescente tiene una longitud de onda de excitación que es inferior a 500 nm. Tales cromóforos fluorescentes son particularmente útiles porque pueden usarse conjuntamente con sistemas de detección que emplean una fuente de luz de detección que tiene una longitud de onda inferior a 500 nm. Tales longitudes de onda menores pueden ser adecuadas para la detección en un entorno de, por ejemplo, luz del sol radiante. Longitudes de onda mayores se absorben menos eficazmente por la piel, y es más probable que experimenten interferencias con la luz del sol externa que está incompletamente cubierta.

El cromóforo fluorescente tiene una longitud de onda de excitación que se encuentra dentro de un intervalo particular. Esto se desea debido a que protectores solares típicos absorberán fuertemente en el ultravioleta y frecuentemente absorben o dispersan fuertemente a las menores longitudes de onda del espectro visible. Además, debido a que la interferencia con la luz ambiente es más pronunciada a mayores longitudes de onda, la longitud de onda de excitación del cromóforo fluorescente es preferentemente no demasiado alta.

El agente tópico comprende un protector solar y la longitud de onda de excitación del cromóforo fluorescente es superior a 400 nm. La longitud de onda de excitación del cromóforo fluorescente puede estar en el espectro visible, tal como entre 400 nm y 600 nm, más preferentemente entre 400 nm y 500 nm, lo más preferentemente entre 450 nm y 500 nm.

En otra realización, la composición incluye un protector solar y un cromóforo fluorescente que tiene una solubilidad en agua que es inferior al 2 % en peso, tal como inferior al 1 % en peso.

Las composiciones de la presente invención son adecuadas para administración tópica a una variedad de superficies, que incluyen pelo, piel, uñas y áreas genitales. En una realización, la composición puede extenderse sobre la piel con el fin de administrar el agente tópico y el cromóforo fluorescente a la misma. Además, para fines estéticos, en una realización, la cantidad de cromóforo fluorescente en la composición es suficientemente baja de forma que la composición pueda ser aplicada tópicamente a la piel de una manera generosa, sin impartir color (tal como por "tinción" de la piel, que puede ser antiestética) a la piel después de haberse aplicado completamente frotando.

En una realización, la composición comprende 0,001 al 0,1 por ciento en peso de cromóforo fluorescente.

Las composiciones pueden prepararse en una amplia variedad de tipos de producto que incluyen, pero no se limitan a, lociones, cremas, geles, barras, esprays, pomadas, champús, pastas, espumas y cosméticos. Estos tipos de producto pueden comprender sistemas de vehículo cosméticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, disoluciones, emulsiones, geles, sólidos y liposomas.

Las composiciones de la invención formuladas como disoluciones normalmente incluyen un disolvente acuoso (por ejemplo, agua) u orgánico (por ejemplo, del 80 % al 99,99 % o del 90 % al 99 % de un disolvente acuoso u orgánico aceptable). Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen: propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerol, 1,2,4-butanotriol, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol, butilenglicol, y mezclas de los mismos.

Las composiciones de la invención formuladas como disoluciones pueden comprender uno o más emolientes. Tales composiciones normalmente contienen del 2 % al 50 % de un emoliente(s). Como se usa en el presente documento, "emolientes" se refiere a materiales usados para la prevención o alivio de sequedad, además de para la protección de la piel.

Las lociones normalmente comprenden del 1 % al 20 % (por ejemplo, del 5 % al 10 %) de un emoliente(s) y del 50 % al 90 % (por ejemplo, del 60 % al 80 %) de agua.

La composición también pueden formularse como una crema. Una crema normalmente comprende del 5 % al 50 % (por ejemplo, del 10 % al 20 %) de un emoliente(s) y del 45 % al 85 % (por ejemplo, del 50 % al 75 %) de agua.

La composición también puede formularse como una pomada. La pomada puede comprender una simple base de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos (bases de pomada oleaginosas, absorbentes, en emulsión y solubles en agua). Las pomadas también pueden comprender bases de pomada de absorción que absorben agua

para formar emulsiones. Los vehículos de pomadas también pueden ser solubles en agua. Una pomada puede comprender del 2 % al 10 % de un emoliente(s) más del 0,1 % al 2 % de un espesante(s).

5 Si el sistema de vehículo se formula como una emulsión, normalmente del 1 % al 10 % (por ejemplo, del 2 % al 5 %) del sistema de vehículo comprende un emulsionante(s). Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos.

10 Pueden formularse lociones y cremas como emulsiones. Normalmente, tales lociones comprenden del 0,5 % al 5 % de un emulsionante(s). Tales cremas comprenderían normalmente del 1 % al 20 % (por ejemplo, del 5 % al 10 %) de un emoliente(s); del 20 % al 80 % (por ejemplo, del 30 % al 70 %) de agua; y del 1 % al 10 % (por ejemplo, del 2 % al 5 %) de un emulsionante(s).

15 Las preparaciones de cuidado de la piel de una única emulsión, tales como lociones y cremas, del tipo aceite en agua y tipo agua en aceite, son muy conocidas en el arte cosmético y son útiles en la invención objeto. Las composiciones de emulsión multifásica, tales como el tipo de agua en aceite en agua, también son útiles en la invención objeto. En general, tales emulsiones únicas o multifásicas contienen agua, emolientes y emulsionantes como componentes esenciales.

20 En una realización, la composición puede estar en forma de emulsión de aceite en agua (O/W). Las emulsiones O/W contienen una fase de aceite que puede comprender aceites adecuados que son componentes compatibles con la piel o mezclas que son no miscibles en agua. Preferentemente, los aceites son líquidos a temperatura ambiente, en particular son líquidos a 25 °C. Pueden contener ciertas cantidades de componentes lipídicos sólidos (por ejemplo, grasas o ceras), en tanto que la mezcla aceitosa completa sea líquida a temperatura ambiente o a la temperatura mencionada anteriormente.

25 La fase acuosa en las emulsiones O/W puede ser agua pura, pero normalmente contiene uno o más componentes hidrófilos. Los últimos pueden ser alcoholes inferiores, polioles, principios activos solubles en agua, conservantes e hidratantes, agentes quelantes, etc.

30 Los solicitantes han observado que es deseable para el cromóforo fluorescente y el agente tópico cuya presencia o concentración es deseable detectar que co-exista en la misma fase de la composición. Como tal, se desea preparar la composición mezclando el agente tópico y el cromóforo fluorescente de forma que el agente tópico y el cromóforo fluorescente se co-solubilicen homogéneamente. En una realización, un método de preparación de composiciones de la presente invención incluye mezclar un cromóforo fluorescente, un protector solar y un diluyente opcional suficientemente para formar una composición monofásica. Composición "monofásica" significa una composición en la que el protector solar y el cromóforo fluorescente son sustancialmente homogéneos al nivel molecular.

35 El diluyente es generalmente un compuesto que puede disolver tanto el protector solar como el cromóforo fluorescente. En una realización en la que el protector solar y el cromóforo fluorescente tienen baja solubilidad en agua, el diluyente es un material hidrófobo, tal como, por ejemplo, aceites minerales, petrolato, aceites vegetales (ésteres de glicerilo de ácidos grasos, triglicéridos), ceras y otras mezclas de ésteres, no necesariamente ésteres de glicerol; polietileno y aceites basados no en hidrocarburo tales como dimeticona, aceites de silicona, gomas de silicona y similares. Alternativamente, el diluyente puede tener carácter hidrófobo e hidrófilo mixto, por ejemplo, un disolvente tal como un alcohol similar a isopropanol.

45 Componentes adicionales pueden añadirse a la composición monofásica, es decir, añadirse a un recipiente que contiene la composición monofásica, o viceversa. La mezcla de la composición monofásica y los componentes adicionales puede producir una composición que tiene múltiples fases, es decir, una composición multifásica estable, tal como una emulsión como se ha descrito anteriormente, una dispersión, un aerosol, etc.

50 En otra realización, los componentes adicionales están libres de protectores solares y cromóforos fluorescentes, aunque esto no se requiere.

55 Las composiciones pueden prepararse opcionalmente usando agua mineral, por ejemplo, agua mineral que se ha mineralizado naturalmente tal como agua mineral EVIAN (Evian, Francia). En una realización, el agua mineral tiene una mineralización de al menos 200 mg/l (por ejemplo, de 300 mg/l a 1000 mg/l). En una realización, el agua mineral contiene al menos 10 mg/l de calcio y/o al menos 5 mg/l de magnesio.

60 La composición puede aplicarse tópicamente por medio de extensión sobre la piel, uñas, pelo o áreas genitales, por ejemplo, usando las manos, o un aplicador tal como una toallita, rodillo o espray. Dependiendo de la selección del agente tópico, las composiciones pueden emplearse para varios usos finales, tales como fotoprotección, hidratación, limpieza, acné, hiperpigmentación con manchas, manchas de la edad, arrugas, líneas finas, celulitis y otros signos visibles del envejecimiento (tanto debido al fotoenvejecimiento como al cronoenvejecimiento).

65 Según la invención, la presencia de la composición sobre una superficie puede determinarse dirigiendo luz sobre la composición para excitar el cromóforo fluorescente contenido en la composición. La luz dirigida sobre la composición

debe tener una longitud de onda correspondiente a la longitud de onda de excitación del cromóforo fluorescente. La luz emitida del cromóforo fluorescente excitado, que tiene una mayor longitud de onda, puede entonces recogerse, y determinarse el nivel de fluorescencia. Opcionalmente, este nivel puede compararse con un nivel predeterminado para evaluar no solo si la composición está presente sobre la superficie, sino si también está presente una cantidad suficiente.

Con referencia a la figura, la determinación de la presencia y/o cantidad de una composición 6 que comprende un cromóforo fluorescente 7 sobre una superficie se lleva a cabo usando un dispositivo según la invención. El dispositivo comprende un emisor de luz 2, un detector de luz 3, un sistema de evaluación electrónico 4 y un sistema de representación 5. Estos elementos están conectados electrónicamente, y están contenidos en una única carcasa 1. La carcasa es portátil y alimentada por batería para facilitar el uso por un consumidor. Todos los elementos del dispositivo pueden obtenerse de fuentes comerciales, y serán conocidos para aquellos expertos en la materia de dispositivos de consumo y cosméticos.

El emisor de luz 2 comprende un medio para dirigir la luz sobre una superficie. En una realización, el emisor de luz dirige la luz visible sobre la superficie. Esto es ventajoso, por ejemplo, para su uso con una composición que comprende un protector solar, ya que los filtros ultravioleta del protector solar no interferirán con la operación del dispositivo.

El emisor de luz 2 proporciona luz y puede ser una fuente de ondas pulsadas o continuas que es generalmente de banda estrecha (espectralmente concentrada), tal como un diodo emisor de luz (LED) o láser. El LED o láser se construye a partir de materiales conocidos en la técnica (por ejemplo, materiales semiconductores compuestos) de forma que emita en una longitud de onda particular o intervalo de intervalos de longitudes de onda que engloba la longitud de onda de excitación del cromóforo fluorescente. La intensidad de la energía de excitación puede estar en el intervalo de 1 mW o menos. La luz emitida puede posteriormente filtrarse, atenuarse, amplificarse, polarizarse o modificarse de otro modo por uno o más elementos ópticos antes de alcanzar una extensión de piel a la que se dirige. En el punto en el que la luz alcanza una superficie externa de la extensión de piel, interacciona con la piel y con cualquier composición que se haya aplicado a la misma.

El cromóforo fluorescente presente sobre la piel se excita ópticamente por la luz emitida, produciendo fluorescencia que va a emitirse. La luz fluorescente entra en la abertura del dispositivo y se dirige ópticamente (mediante espejos, lentes o medios conductores de la luz) hacia el detector de luz de forma que pueda determinarse la presencia o cantidad de cromóforo fluorescente sobre la piel (e, indirectamente, la presencia o cantidad de agente tóxico). Por ejemplo, en la figura, antes de alcanzar el detector, la luz fluorescente se redirige por un espejo 9 para pasar a través de un filtro de bloqueo 8, diseñado para permitir el paso de esencialmente solo longitudes de onda próximas a la longitud de onda de emisión del cromóforo fluorescente. El filtro de bloqueo generalmente comprende uno o más materiales que son transparentes a las longitudes de onda en o próximas a la longitud de onda de emisión del cromóforo fluorescente, pero son altamente absorbentes para otras longitudes de onda. Filtros de bloqueo adecuados están comercialmente disponibles de comerciantes tales como Oriol Optics de Stratford, Connecticut, entre otros comerciantes.

El detector de luz 3 puede ser, por ejemplo, un fotodetector, tal como uno conocido en la técnica para detectar señales de luz. El detector de luz se ajusta para absorber en o cerca de la longitud de onda de emisión del cromóforo fluorescente.

El sistema de evaluación electrónico 4 está conectado al detector de luz, y comprende medios para calcular un algoritmo. El algoritmo puede relacionar simplemente el receptor de luz por el detector de luz con la presencia de composición sobre una superficie, o adicionalmente puede calcular la cantidad de composición sobre una superficie usando la cantidad de luz recibida por el detector de luz. Alternativamente, el algoritmo puede usarse para comparar la cantidad de luz recibida por el detector de luz con una cantidad predeterminada, y así calcular si está presente un nivel mínimo suficiente de composición sobre la superficie.

La salida del sistema de evaluación electrónico se envía al sistema de representación 5, que proporciona una representación visual de la salida del sistema electrónico. El sistema de representación puede emplear un formato digital o analógico. Puede comprender un simple indicador de LED, por ejemplo, en el que verde indica la presencia de composición o una cantidad adecuada de composición, y rojo indica la ausencia de composición o la presencia de una cantidad inadecuada de composición. Alternativamente, el sistema de representación puede mostrar otros colores, números, letras, u otros signos que indiquen la cantidad real o relativa de la composición sobre la superficie.

En una realización, el dispositivo comprende además un protector 10 proximal al emisor de luz. El protector puede proteger el área de la superficie que se expone a la luz del emisor de luz. La capacidad de protección del protector puede surgir de, por ejemplo, la capacidad del protector para absorber bien la luz a través del espectro visible (y opcionalmente, UV próximo). De este modo, la luz ambiente no puede interferir con la operación del dispositivo. El protector puede ser de geometrías variables tales como, por ejemplo, un cilindro de material negro o de color oscuro que se extiende desde el dispositivo. Aunque el protector puede ser de construcción variable, en una realización de la invención, el protector incluye una porción que puede ponerse en contacto con la piel que está formada de un

material flexible, tal como un elastómero que puede deformarse cuando se presiona ligeramente contra la piel de forma que se adapte a las curvas de la piel alrededor del área que va a escanearse. Como tal, se crea una junta o barrera que previene que la luz ambiente alcance el fotodetector. El material elastómero está preferentemente construido de forma que las paredes del cilindro no colapsen o se desplomen fácilmente bajo la tensión de compresión del material elastómero contra la piel (causando el efecto no deseable de permitir que entre luz ambiente durante el barrido de la piel).

El dispositivo puede configurarse para su uso con un único tipo de composición. Alternativamente y ventajosamente, el dispositivo puede configurarse para su uso con múltiples composiciones. Es decir, el dispositivo puede fijarse para emitir y recibir luz a ciertas longitudes de onda prefijadas. Pueden emplearse diferentes composiciones formuladas con diferentes niveles de cromóforo fluorescente con el dispositivo. Por ejemplo, el dispositivo puede ser compatible con a) una primera composición que incluye un agente tópico y una primera concentración de cromóforo fluorescente; y b) una segunda composición que comprende el agente tópico y una segunda concentración del cromóforo fluorescente, en el que la primera concentración es sustancialmente superior a la primera concentración.

Por ejemplo, la primera composición puede ser un producto de SPF para aplicar diariamente tal como una hidratante más un protector solar. Un producto tal puede diseñarse para un primer entorno de exposición a la luz del sol que es de intensidad relativamente baja. La segunda composición puede ser un producto de protección solar recreacional (diseñado para su uso en un segundo entorno de exposición a la luz del sol que es más intenso que el primer entorno de exposición a la luz del sol y en el que los protectores solares normalmente tienen tendencia a mayor pérdida de adhesión a la piel de la exposición al agua, sudor o frotando con arena o toallas). Por tanto, es más crítico que la adhesión del protector solar a la piel sea más estrechamente monitorizada con el dispositivo en el último caso, en el que hay exposición a la luz del sol más intensa y una mayor probabilidad de daño significativo a la piel si protector solar insuficiente está sobre la piel. Como tal, puede usarse un único dispositivo que se diseña para detectar la presencia de un nivel mínimo fijado de cromóforo fluorescente con tanto la primera composición como la segunda composición.

En casos en los que un producto no contiene protectores solares (con densidad de aplicación encargada tal como 2 mg/cm²) y todavía contiene un activo con una densidad de aplicación deseada diferente de 2 mg/cm², la concentración del colorante fluorescente en la crema puede alterarse para dar el nivel de fluorescencia apropiado para su uso con la misma herramienta de diagnóstico que se usa para el monitor de protector solar. Así, puede usarse una herramienta de monitorización de diagnóstico "universal" a través de una matriz de tipos de producto para calibrar la cantidad de producto prevista por el fabricante que va a usarse por el consumidor.

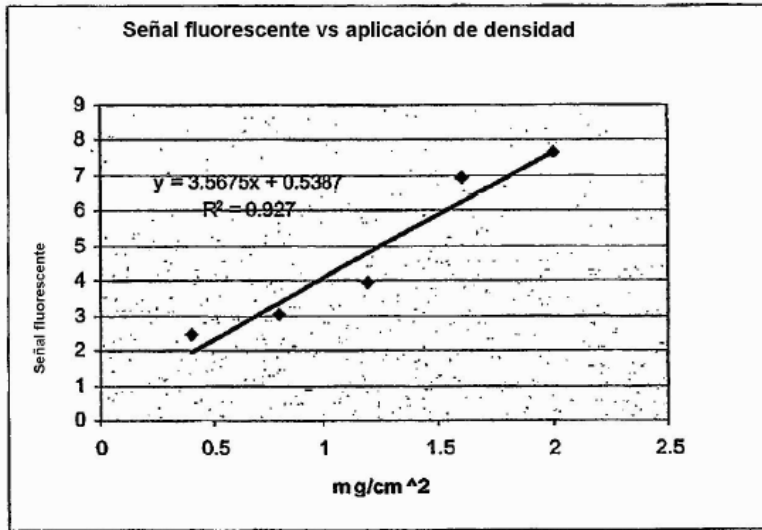
La presente invención se refiere a kits que comprenden las composiciones de la invención y el dispositivo descrito anteriormente.

El kit puede comprender uno o más de una composición o el mismo tipo o tipo diferente. La(s) composición (composiciones) puede(n) ponerse en forma envasada acabada tal como dentro de recipientes hechos de papel, plástico, metal o vidrio, es decir, tubos o frascos. El kit puede comprender embalaje adicional tal como una caja de plástico o de cartón para guardar el (los) recipiente(s) y el dispositivo. El kit puede contener adicionalmente instrucciones para usar la(s) composición (composiciones) y el dispositivo. Tales instrucciones pueden estar impresas sobre un recipiente, ficha técnica, o sobre cualquier embalaje adicional.

Ejemplo 1

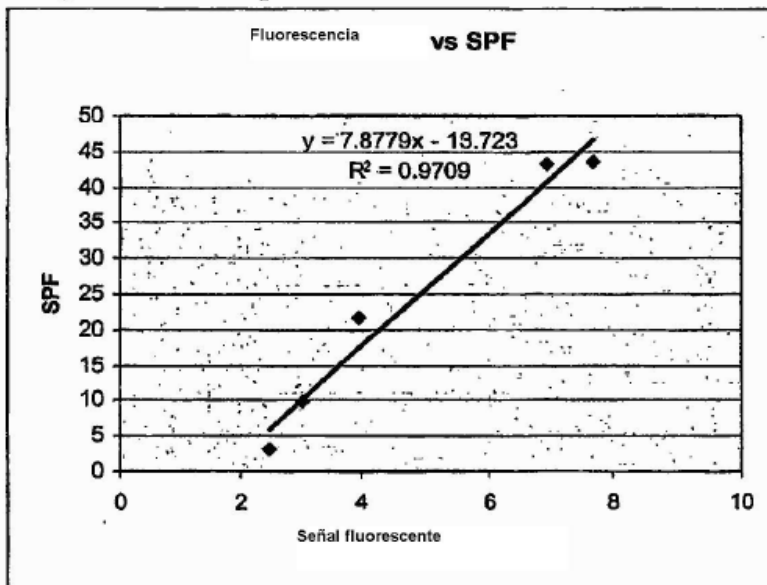
Se preparó una composición según la invención añadiendo 0,1 g de DFBS-K43 de Risk Reactor of Huntington Beach, California, a 100 g de producto de protector solar SUNDOWN SPF 60. Entonces, la composición se aplicó a la superficie de una placa de PMMA de superficie base a densidades que oscilaban de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 mg/cm² (aproximadamente 1" de sitios de prueba al cuadrado). La fluorescencia de DFBS-K43 en el protector solar aplicado se midió excitando DFBS-K43 con 450 nm de radiación (de un monocromador), y midiendo la fluorescencia de emisión a 500 nm. Se midió la intensidad de fluorescencia con respecto al área de prueba usando 4 mediciones individuales, y los resultados se representan a continuación.

La intensidad de fluorescencia se correlacionó altamente con la densidad de aplicación de la composición $r^2 = 0,927$, que indica que esta técnica es indicativa de la densidad de aplicación del producto y es predictiva de la cantidad de aplicación del producto.



Ejemplo 2

Se midió la misma preparación de muestra usando equipo de medición de SPF *in vitro* convencional, el espectrofotómetro Labsphere UV, para evaluar la SPF de las muestras de densidad de aplicación. Se muestra que la relación entre la señal de fluorescencia del cromóforo fluorescente en el protector solar se correlaciona claramente con el SPF del producto sobre la placa.

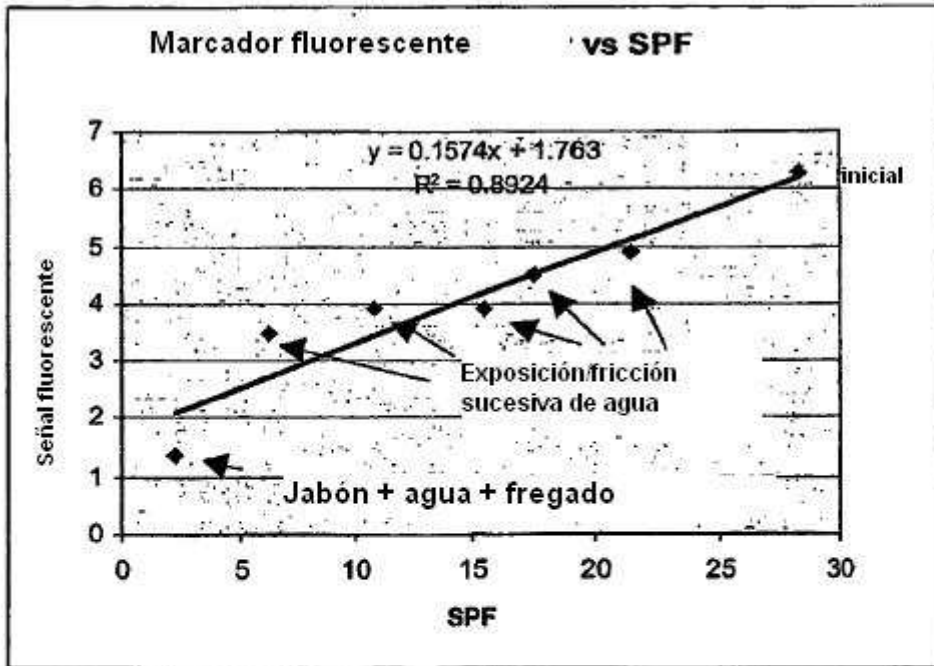


En este ejemplo, se requeriría un nivel fluorescente umbral de al menos 6 para indicar que se había aplicado suficiente protector solar a la piel. La herramienta de diagnóstico indicaría entonces una señal "Sí", que suficiente protector solar estaba en su sitio. El indicador puede ser una luz parpadeante verde, o un indicador de LCD, o un "medidor" que muestra "Bien". Fluorescencia por debajo de este valor de 6 señalaría cobertura insuficiente del protector solar con una señal de "No" tal como una luz roja, un indicador de LCD de "No" o un medidor que muestra, por ejemplo, "No suficiente".

Ejemplo 3

Se preparó una muestra de una preparación de protector solar de SPF 30 que contiene 0,1 % de colorante amarillo nº 43 sobre una placa de PMMA de superficie base a una densidad de 1,6 mg/cm² y se dejó que se secase durante aproximadamente 10 minutos. Se midieron el SPF de la muestra y la señal de fluorescencia de la muestra como antes con tanto el dispositivo de espectrofluorímetro como el espectrofotómetro de Labsphere SPF. Después de las mediciones iniciales, la muestra se colocó bajo agua de grifo corriendo vigorosamente durante diez a 15 segundos, y

se frotó ligeramente con la punta de un dedo en la corriente de agua, y se repitieron de nuevo las mediciones. La señal de fluorescencia disminuyó después de lavar/frotar, que indica que se eliminó algo del cromóforo fluorescente. Sin embargo, puede observarse que la pendiente de la línea en el Ejemplo 2 es muy similar al Ejemplo 1 (dentro de aproximadamente el 12 %), que indica que el cromóforo de fluorescencia y el filtro de UV se eliminan en aproximadamente la misma proporción. Esto sugiere que el cromóforo de fluorescencia y el filtro de UV se asocian bien entre sí y que el dispositivo puede predecir el cambio en presencia del filtro de UV del cambio en la señal de fluorescencia.



10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Reivindicaciones

1. Un kit que comprende:

- 5 a) una composición tópica que comprende uno o más agentes de protector solar de ultravioleta solubles en aceite o en agua y un cromóforo fluorescente, en el que el cromóforo fluorescente es soluble en aceite y tiene una longitud de onda de excitación superior a 400 nm; y
b) un dispositivo portátil y alimentado por batería para determinar la presencia de la composición sobre una superficie, en el que dicho dispositivo comprende un emisor de luz, un detector de luz, un sistema de
10 evaluación electrónico para determinar el nivel de fluorescencia del cromóforo fluorescente y un sistema de representación, estando estos elementos conectados electrónicamente y contenidos en una única carcasa.

2. El kit según la reivindicación 1, en el que la composición comprende uno o más agentes de protector solar ultravioleta solubles en aceite y un cromóforo fluorescente, en el que el cromóforo fluorescente es soluble en aceite, tiene una longitud de onda de excitación superior a 400 nm y está seleccionado de un derivado de naftaleno, un derivado de estilbena, un derivado de triazina y una cumarina.

3. El kit según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el cromóforo fluorescente es una naftalimida.

20 4. El kit según la reivindicación 3, en el que el cromóforo fluorescente es n-butil-4-(butilamino)-1,8-naftalimida que tiene una longitud de onda de excitación de aproximadamente 450 nm.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA

