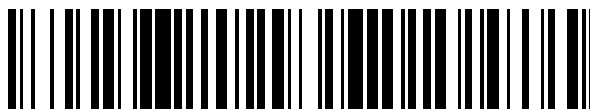


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 679**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05	(2006.01)	A61Q 19/10	(2006.01)
A61K 36/487	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 8/368	(2006.01)		
A61K 8/365	(2006.01)		
A61K 8/34	(2006.01)		
A61K 8/97	(2007.01)		
A61Q 17/04	(2006.01)		
A61Q 19/00	(2006.01)		
A61Q 19/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2008** **PCT/US2008/005461**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2008** **WO08143761**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2008** **E 08743367 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017** **EP 2144608**

54 Título: **Composiciones y métodos de protección solar**

30 Prioridad:

14.05.2007 US 803188
26.11.2007 US 986719

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2017

73 Titular/es:

SYTHEON LTD. (100.0%)
315 Wootton Street
Boonton NJ 07005, US

72 Inventor/es:

CHAUDHURI, RATAN, K.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 622 679 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos de protección solar

Campo de la invención

Esta invención se refiere a composiciones de protección solar para proteger la piel del daño solar inducido que comprenden (i) al menos un protector solar activo UV-B o UV-A/UV-B, (ii) al menos un meroterpeno e (iii) un vehículo dermatológico aceptable. Más preferiblemente, el protector solar activo será un bloqueador solar UV-A/UV-B activo o dichas composiciones de protección solar comprenderán además al menos un bloqueador solar activo UV-A. Los meroterpenos adecuados incluyen extractos de plantas que tienen una o más fracciones enriquecidas de meroterpenos. Especialmente adecuados son el bakuchiol y derivados del bakuchiol. Estas composiciones protectoras de la piel pueden incluir, opcionalmente, una cantidad eficaz de uno o más ingredientes de protección de la piel, tales como antioxidantes, vitaminas, agentes antiinflamatorios, agentes autobronceadores, y mezclas de los mismos.

Antecedentes de la invención

Como la barrera más externa del cuerpo, la piel está directamente expuesta a un entorno pro oxidativo. Los efectos de la radiación ultravioleta (UV) procedente de la exposición al sol pueden inducir o exacerbar el ataque oxidativo que conduce a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y otros radicales libres. El más prominente efecto a corto plazo de dicha exposición de la piel es un enrojecimiento de la piel (eritema): la consecuencia más común y evidente de las quemaduras solares. La más grave consecuencia a largo plazo del foto daño es el cáncer de piel. Cambios de fotoenvejecimiento menos severos a largo plazo originan la formación de arrugas, descamación, sequedad, y pigmentación desigual que consiste en hiper e hipopigmentación (SR Pinnell, "Cutaneous Photodamage, Oxidative Stress and Topical Antioxidant Protection", *J Am Acad Dermatol*, 48: 1-19, 2003; J Wenk, P Brenneisen, C Meewes, M Wlaschek, T Peters, R Blaudschun, W. Ma, L. Kuhr, L Schneider, y K. Scharfetter-Kochanek, UV Induced Oxidative Stress and Photoaging, en J Thiele y P. Elsner, editores *Oxidants and Antioxidants in Cutaneous Biology Current Prob Dermatol Basel*, Karger, 29:2001, páginas 83-94; M Berneburg, H Plettenberg y J Krutmann, Photoaging of Human Skin, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 16: 239-244, 2000).

La vida extendida, más tiempo libre y la exposición excesiva a la radiación ultravioleta de la luz solar o los dispositivos de bronceado, especialmente en la población occidental, han dado lugar a una demanda cada vez mayor de protección de la piel humana contra los efectos perjudiciales de la exposición a los rayos UV. Los protectores solares, el estándar de oro actual de la foto protección, son útiles, pero su protección es muy a menudo insuficiente debido a la aplicación inadecuada y/o no óptima. Por otra parte, la mayoría de los protectores solares no son adecuadamente eficaces contra la luz UV-A de onda larga debido a la baja selectividad de la mayor parte de los bloqueadores solares más activos para UV-A y debido a que los rayos UV-A son especialmente eficientes en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (M Wlaschek, K Briviba, GP Stricklin, H Sies, K. Scharfetter-Kochanek, *J Invest Dermatol*, 104: 194-198, 1995; M. Berneburg, S Grether-Beck, V Kurten, T Ruzicka, K Briviba, H Sies y J Krutmann, Single Oxygen Mediates the UV-induced Generation of the Photoaging Associated Mitochondrial Common Deletion, *J Biol Chem*, 274: 15345-15349, 1999; R Haywood, P Wardman, R Sanders y C Linge, Sunscreens Inadequately Protect Against Ultraviolet-A-Induced Free radicals in Skin: Implication for Skin aging and Melanoma, *J Invest Dermatol*, 121: 862-868, 2003). Aunque el objetivo principal de productos de protección solar ha sido tradicionalmente la radiación UV-B debido a su naturaleza altamente dañina, UV-A está siendo reconocida cada vez más como una causa importante de fotoenvejecimiento y cáncer de piel.

Además, debido a, que el fotoenvejecimiento de la piel es un proceso biológico complejo que afecta varias capas de la piel con los principales cambios observados en el tejido conectivo de la dermis, el cambio natural hacia un estado más pro oxidativo en la piel intrínsecamente envejecida puede aumentarse significativamente después de la irradiación UV. A través de la evaluación de las biopsias por punción de la piel humana después de la irradiación UV, Brennan et al. han identificado MMP-1 como el enzima colagenolítico más importante responsable de los daños al colágeno en el fotoenvejecimiento (M Brennan, H Bhatti, KC Nerusu, N Bhagavathula, S Kang, GJ Fisher, J Varani y JJ Voorhees, Matrix Metaloproteinase-1 is the Major Collagenolytic Enzyme Responsible for Collagen Damage in UV-Irradiated Human Skin, *Photochem Photobiol*, 78: 43-48, 2003). Por el contrario, la síntesis del inhibidor de la metaloproteasa-1 (TIMP-1) en el tejido, el inhibidor natural de la metaloproteasa de matriz, aumenta sólo ligeramente. Este desequilibrio es una de las causas del daño severo del tejido conectivo que resulta en el fotoenvejecimiento de la piel. Aunque el contenido de colágeno disminuye, la síntesis de colágeno en la piel dañada por el sol parece seguir siendo similar a la de los sitios protegidos del sol (A Oikarinen, M. Kallionen, Biochemical and Immunohistochemical Study of Collagen in Sun-Exposed and Protected Skin, *Photodermatology*, 6:24-31, 1989; E. Schwartz, FA Crickshank, CC Christensen, JS Perlsh, y M Lebwohl, Collagen Alteration in Chronically Sun-Damaged Human Skin, *Photochem Photobiol*, 58: 841-844, 1993). Por lo tanto, la evidencia sugiere que la disminución en el contenido de colágeno en la piel fotodañada se origina por el aumento de la degradación del colágeno, por metaloproteasas de matriz, sin cambios significativos en la producción de colágeno (EF Bernstein y J Uitto, The Effect of Photodamage on Dermal Extracellular Matrix, *Clinics in Dermatology*, 14: 143-151, 1996).

El daño causado por el exceso de MMP en las proteínas ECM no aparece rápidamente, sino que se origina por la acumulación de sucesivas aplicaciones de daño molecular, especialmente en el caso de exposición excesiva a la luz ultravioleta. La repercusión en la piel de la degradación de las proteínas ECM puede entonces ser revelada de muchas maneras dependiendo de la edad, predisposición genética y estilo de vida y, por supuesto, el estado de salud general del individuo (A Oikarinen, The Aging of Skin: Chronoaging Versus Photoaging, *Photoderm Photoimmun Photomed.*, 43: 3-4, 1990).

Ya sean extrínsecos o intrínsecos, estos factores dan como resultado los signos visibles del envejecimiento de la piel y de los daños ambientales, tales como las arrugas y otras formas de rugosidades (que incluye el aumento del tamaño de los poros, la descamación y las líneas de la piel), y otros cambios histológicos asociados con el envejecimiento de la piel o el daño a la piel. La eliminación de las arrugas se ha convertido en un negocio floreciente en las sociedades deseosas de una apariencia juvenil. Los factores extrínsecos o intrínsecos pueden dar como resultado el adelgazamiento y la degradación general de la piel. Por ejemplo, a medida que la piel envejece naturalmente, hay una reducción en las células y los vasos sanguíneos que abastecen a la piel. También hay un aplanamiento de la unión dérmica-epidérmica que se traduce en una resistencia mecánica de esta unión más débil. Véase, por ejemplo, Oikarinen, The aging of Skin: Chronoaging Versus Photoaging, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, Vol. 7, pp. 3-4, 1990.

Muchas preparaciones de protección solar se venden comercialmente o se describen en la literatura cosmética o farmacéutica. Idealmente, las composiciones de protección solar deberían ser no tóxicas y no irritantes para el tejido de la piel y ser susceptibles de aplicación práctica en una película continua y uniforme. El producto debe ser química y físicamente estable a fin de proporcionar una vida de almacenamiento aceptable durante el almacenamiento; y, es particularmente deseable que la preparación conserve su efecto protector durante un período de tiempo prolongado después de la aplicación. En general, las preparaciones de protección solar se formulan como cremas, lociones, aceites o pulverizaciones que contienen, como agente activo, un aditivo inorgánico que bloquea físicamente los rayos UV o un compuesto orgánico que absorbe la radiación ultravioleta, o combinaciones de los mismos. Las preparaciones de protección solar funcionan bloqueando, física o químicamente el paso de la radiación ultravioleta evitando de este modo su penetración en la piel.

Según Zecchino et al. (documento de patente de los Estados Unidos No. 5.008.100), los agentes activos protectores solares se puede caracterizar en orden decreciente de eficacia, como muy cromóforos (compuestos orgánicos monoméricos) y compuestos inorgánicos tales como dióxido de titanio) y mínimamente cromóforos (sólidos orgánicos poliméricos).

Los protectores solares orgánicos se clasifican en filtros de UV-A, filtros de UV-B o filtros de amplio espectro (de funcionalidad UV-A y UV-B en una sola molécula) dependiendo del tipo de radiación que absorban. Los protectores solares UV-A absorben la radiación en la región de 320 a 400 nm del espectro ultravioleta y los protectores solares UV-B absorben la radiación en la región de 290 a 320 nm del espectro ultravioleta (Véase Sunscreens, Regulations and Commercial Development, Tercera Edición, Editor Nadim A. Shaath, Taylor & Francis, 2005). Los protectores solares de banda ancha (funcionalidad de UV-A y UV-B) absorben la radiación en la región de 290 a 400 nm del espectro ultravioleta y tienen dos máximos, uno en la región UV-B y el otro en la región UV-A. Referencias representativas relativas a los protectores solares de UV incluyen González et al. documento de patente de los Estados Unidos US 7.186.404; Aust et al. Documento de patente de los Estados Unidos US 7.175.834; Roseaver et al. Documento de patente de los Estados Unidos US 7.172.754; Simoulidis et al. documento de patente de los Estados Unidos US 7.175.835; Mongiat et al. documento de patente de los Estados Unidos US 7.101.536; Maniscalco documento de patente de los Estados Unidos US 7.078.022; Chaudhuri et al. documento de patente de los Estados Unidos US 6.165.450; Forestier et al. documento de patente de los Estados Unidos US 5.175.340; y Wang et al. documento de patente de los Estados Unidos 5.830.441.

Por desgracia, algunos de los compuestos orgánicos monómeros muy cromóforos empleados en las composiciones de protección solar no son fotoestables y se pierde la protección contra el daño solar después de un corto período de tiempo. Por ejemplo, la avobenzona, un protector solar de UV-A, es generalmente fotoinestable. Por otra parte, la fotoinestabilidad de la avobenzona aumenta significativamente cuando se combina con el metoxicinamato de octilo (un protector solar orgánico de UV-B). En la mayoría de los estudios, el metoxicinamato de octilo (OMC) ha sido considerado como relativamente fotoestable. La absorción máxima de la avobenzona (aproximadamente 360 nm) y OMC (aproximadamente 310 nm) no se solapan lo suficiente para permitir que la transferencia de energía singlete-singlete excitado ocurra directamente. Sin embargo, la transferencia de un estado triplete excitado a otro es posible siempre y cuando los niveles de energía sean adecuados. Se conocen técnicas para la estabilización de composiciones absorbentes de UV. Divulgaciones representativas en esta área incluyen Forestier et al. documentos de patente de los Estados Unidos US 5.567.418, US 5.538.716 y US 5.951.968; Deflandre et al. documento de patente de los Estados Unidos US 5.670.140; Chaudhuri documentos de patente de los Estados Unidos US 7.150.876, US 6.831.191, US 6.602.515, US 7.166.273, US 6.936.735, US 6.831.191 y US 6.699.463; Chaudhuri et al. documento de patente de los Estados Unidos US 7.150.876; y Bonda et al. documento de patente de los Estados Unidos 6.962.692.

En un esfuerzo de mejorar algunas de las deficiencias de las composiciones típicas de protección solar, algunos fabricantes han añadido antioxidantes. Se cree que los antioxidantes proporcionan protección contra el daño de los

radicales libres apagando o secuestrando los radicales libres generados por los rayos UV. Productos fotoprotectores que combin protectores solares y un antioxidante o mezclas de antioxidantes se han promocionado como que proporcionan una mayor eficacia y seguridad en relación con la exposición UV (SR Pinnell, Cutaneous Photodamage, Oxidative Stress, and Topical Antioxidant Protection, *J Am Acad Dermatol*, 48: 1-19, 2003). Para ser un apagador eficaz, se cree que el antioxidante debe estar presente en una concentración adecuada en el lugar de generación de los radicales libres. Sin embargo, puesto que los antioxidantes se utilizan en concentraciones relativamente bajas y son un ingrediente separado, pueden no estar disponibles en el sitio de la generación de radicales libres. En consecuencia, el nivel de protección de la piel puede ser reducido y, a menudo, menor que el deseado.

Si bien se aboga por el uso general de los antioxidantes en formulaciones de protección solar, a menudo es pasado por alto que estos compuestos no sólo funcionan como antioxidantes, sino que intrínsecamente tienen una acción pro oxidante también y, especialmente, en presencia de metales de transición (véase, por ejemplo, "Role of Antioxidants in Sun Care Products" por R. Chaudhuri in *Sunscreens*, NA Shaath, editor, Taylor y Francis, páginas 603-638, 2005). Hay acción pro oxidante incluso en antioxidantes bien conocidos, como por ejemplo, la vitamina C (ascorbato), vitamina E (tocoferoles), glutatión y proantocianidinas (de pino y uva). La actividad pro oxidante de la vitamina C resulta de la reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+} y su reacción con H_2O_2 para generar radicales OH. Los efectos pro oxidantes no son exclusivos de la vitamina C: se pueden demostrar con muchos agentes reductores, incluyendo la vitamina E, glutatión y varios compuestos fenólicos de origen vegetal, en presencia de iones de metales de transición. Por lo tanto, si los efectos pro oxidantes de la vitamina C son relevantes, también puede esperarse que ocurran efectos pro oxidación con estos otros agentes reductores.

Mientras el objetivo de los protectores solares es, en general, prevenir daños en la piel debido a la exposición UV, estos también previenen, en muchos casos, el efecto de oscurecimiento, o bronceado, deseado por muchos bañistas. A fin de no decepcionar por completo estos deseos de una apariencia de bronceado, los formuladores a menudo añaden agentes autobronceadores tales como dihidroxiacetona (DHA) a sus composiciones de protección solar. DHA es un producto intermedio del metabolismo de carbohidratos en las plantas superiores y animales: comúnmente presente como el monofosfato de dihidroxiacetona en la glucólisis. En forma cristalina, DHA es una mezcla de un monómero y cuatro dímeros: aunque una forma toda monómera puede ser generada por el calentamiento o fusión del dímero de DHA o disolviéndolo en agua.

Se ha mostrado que el producto de reacción de DHA y la proteína en la piel que produce el color "bronceado" proporciona protección contra los rayos UV-A en animales y seres humanos (Self-Tanners: Formulating with Dihydroxyacetone: R. Chaudhuri y C. Hwang, *Cosmetic and Toiletries*, 116: 87-96, 2001; Dihydroacetone: Chemistry and Application in Self-Tanning Products: R. Chaudhuri, in *The Chemistry and Manufacture of Cosmetics*, editor M Schlossman, publicación de Allured, 3ª edición, 383-402, 2002.). La evidencia experimental y clínica muestra que la piel que ha sido tratada por vía tópica con una solución al 3% de DHA durante la noche tiene un factor de protección solar (SPF) de por lo menos 3 en la región UV-B. Del mismo modo, un factor de fotoprotección de 10 en la región UV-A se ha observado con solución al 15% de DHA. Por desgracia, DHA es fotoquímicamente muy inestable y se necesita mucho tiempo para conseguir una muy poca protección contra el daño de la piel inducido por el sol (Self-Tanners: Formulating with Dihydroxyacetone, R. Chaudhuri & C Hwang, *Cosmetics and Toiletries*, 116: 87-96, 2001).

A pesar de todos los esfuerzos que se han emprendido para formular composiciones de protección solar eficaces y a pesar de los constantes recordatorios de la importancia de la aplicación correcta y adecuada, los productos de protección solar actuales no son del todo eficaces. O bien la formulación no es totalmente eficaz o su aplicación es defectuosa o incorrecta: más a menudo un poco de ambos. Las composiciones de protección solar disponibles actualmente son, en su mayor parte, ineficaces frente al daño de la piel inducido por especies reactivas de oxígeno y/o enzimas. Por otra parte, es simplemente una cuestión de realidad que los que se aplican el protector solar a menudo lo hacen de manera inadecuada o ineficaz: en particular cuando se trata de la oportuna reanudación de la aplicación del producto de protección solar y/o su reaplicación después de ciertas actividades, tales como natación, lavado de la cara y manos, etc. En consecuencia, el usuario muchas veces se encuentra con una quemadura de sol, y el daño subyacente concomitante que se manifiesta por la quemadura de sol por la exposición UV, a pesar de sus mejores esfuerzos.

Por lo tanto, hay una necesidad y esfuerzo continuos para formular composiciones de protección solar que sean más eficaces y más tolerables.

Por otra parte, ya que los protectores solares no son una utopía y hay y siempre habrá el factor humano en relación con su aplicación, también sería especialmente deseable proporcionar un producto de protección solar que no sólo protege la propia piel de los efectos dañinos de la exposición UV, sino que también mejore la salud y/o el aspecto físico de la piel y/o repare el daño pasado de la piel, ya sea debido a la exposición UV o simplemente como resultado del envejecimiento natural.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que se pueden preparar composiciones de protección solar eficaces que tienen muchas, si no la mayoría, de los atributos deseados de las composición de protección solar utópicas o casi utópicas mediante la incorporación adicional en las mismas de una cantidad eficaz de uno o más extractos de meroterpenos purificados o enriquecidos

Además, se ha encontrado ahora que la combinación de bloqueadores solares tradicionales activos y meroterpeno o extractos de meroterpeno enriquecidos en una composición de protección solar proporciona una sinergia en la prevención del daño debido a la exposición UV, así como en la mitigación de la manifestación de dicho daño, en particular a corto plazo.

5 Compendio de la invención

Según la presente invención, se proporcionan composiciones de protección solar novedosas para proteger la piel del daño inducido por el sol que comprenden (i) al menos un bloqueador solar activo UV-A o UV-A/UV-B, (ii) bakuchiol, dicho bakuchiol tiene una pureza de 95% o más (iii) un vehículo dermatológicamente aceptable en donde el nivel de las furocumarinas psoraleno e isopsoraleno es de 0,1% o menos. Preferiblemente, el bloqueador solar activo será un bloqueador solar activo UV-A/UV-B o dichas composiciones de protector solar comprenderán además al menos un bloqueador solar UV-A activo

Las composiciones de protección solar de la presente invención comprenderán típicamente los bloqueantes solares activos en sus cantidades convencionales y bakuchiol en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5% en peso basado en el peso total de la composición de protección solar. Además, estas composiciones de protección solar pueden incluir opcionalmente una cantidad eficaz de uno o más ingredientes protectores de la piel y/o ingredientes de tratamiento de la piel, tales como antioxidantes, vitaminas, agentes antiinflamatorios, agentes de autobronceado, hidratantes, emolientes, humectantes, y similares, y mezclas de los mismos, en cantidades convencionales.

Las composiciones de protección solar de la presente invención se aplican por vía tópica y pueden tomar la forma de una loción, spray, ungüento, gel, u otra forma tópicamente aplicable.

La presente invención también se refiere a un método para prevenir daños a la piel derivados de la exposición a la radiación UV, comprendiendo dicho método la etapa de aplicar una composición de protección solar que comprende (i) al menos un bloqueador solar activo UV-B o UV-A/UV B, (ii) bakuchiol, dicho bakuchiol tiene una pureza del 95% o más, e (iii) un vehículo dermatológicamente aceptable en donde el nivel de las furocumarinas psoraleno e isopsoraleno es de 0,1% o menos, a la piel expuesta. Preferiblemente, el método comprende la etapa de aplicar la composición de protección solar a la piel antes de la exposición a la luz solar, lo más preferiblemente al menos 15 minutos antes de dicha exposición. Además, el método puede también, y preferiblemente lo hace, incluir la etapa de aplicar de nuevo la composición del protector periódicamente, preferiblemente al menos cada par de horas, y/o después de la participación en aquellas actividades que pueden lavar o eliminar la composición del protector ya aplicado a la piel.

La presente invención también se refiere a un método para prevenir los daños en la piel debido a la exposición UV junto con el tratamiento de daños a la piel debidos a diversas condiciones por enfermedades y/o envejecimiento y/o exposición a largo plazo a la luz UV dicho método comprende la etapa de aplicar una composición de protección solar que comprende (i) al menos un bloqueador solar activo UV-B o UV-A/UV-B, (ii) bakuchiol, dicho bakuchiol tiene una pureza del 95% o más e (iii) un vehículo dermatológicamente aceptable en donde el nivel de las furocumarinas psoraleno e isopsoraleno es de 0,1% o menos, a aquellas áreas de la piel que muestran evidencia de la condición de la enfermedad y/o daños anteriores debido a la exposición UV.

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la lectura de la presente descripción.

40 Descripción de la invención

Tal como se utiliza en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, la expresión "sustancialmente libre de" significa que el compuesto o componente descrito, si está presente, está presente a un nivel insignificante, generalmente menos de 0,1% en peso basado en el peso del meroterpeno, y no interfiere con el rendimiento del aditivo de bloqueador solar o el meroterpeno. Lo más preferible, la cantidad, si está presente, será insuficiente para manifestar ningún daño visible de la piel, incluyendo el eritema, después de la exposición a la luz UV a niveles a los que se manifestarían tales daños con la misma formulación que contuviera el compuesto descrito en su concentración convencional. El término "dermatológicamente aceptable", como se usa en este documento, significa que las composiciones o componentes de las mismas así descritos son adecuados para su uso en contacto con la piel humana sin indebida toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, y similares. Por último, todas las publicaciones y referencias a patentes, incluyendo las solicitudes de patentes publicadas, referidas en este documento se incorporan en el presente documento en su totalidad.

El primero de los dos ingredientes críticos de las composiciones de protección solar de la presente invención es la presencia de un bloqueador solar activo que, o bien absorbe o físicamente bloquea la radiación UV-B, o sea bloqueadores solares activos UV-B y/o UV-A/UV B. UV-B es la más perjudicial de las radiaciones ultravioleta y, por lo tanto, es la más importante. Además, puesto que hay quienes todavía desean un bronceado "natural", la ausencia de una cantidad significativa de bloqueador solar activo UV-A o un bloqueador solar activo fuerte de la radiación UV-A de tipo UV-A/UV-B aún proporcionará cierta protección contra los efectos nocivos de la exposición UV mientras que permiten que las olas de "bronceado" funcionen. De hecho, tales formulaciones también pueden contener un

ingrediente activo que promociona el bronceado mediante la amplificación de los efectos de la luz UV, por ejemplo, la melanina, L-tirosina, aceite de té, y extractos de té verde. Lo más preferible es, sin embargo, particularmente ya que se pueden añadir agentes autobronceadores tales como DHA a las composiciones de protección solar, que las composiciones de protección solar de la presente invención sean eficaces tanto contra los rayos UV-A como contra los rayos UV-B y tengan ya sea actividad bloqueadora solar fuerte UV-A/UV B o contengan un protector solar activo adicional UV-A.

Como se señaló anteriormente, los bloqueadores solares activos son de dos tipos, compuestos inorgánicos activos que funcionan reflejando la luz UV y compuestos orgánicos activos que trabajan, principalmente, mediante la absorción de la energía UV. La cantidad del bloqueador solar activo a incorporar en las formulaciones de protección solar es la que es convencional en la técnica. Típicamente, la cantidad depende, entre otros factores, de los medios de vehiculización, por ejemplo, si se aplica la formulación como una pulverización o loción; estabilidad del compuesto activo; eficacia del bloqueador solar activo seleccionado; y la tasa de aplicación, así como el SPF particular deseado. Desde el punto de vista comercial, otro factor que influye en el nivel de tales principios activos de bloqueadores solares en las formulaciones de protección solar son las limitaciones reglamentarias sobre su uso. En los Estados Unidos, por ejemplo, se establecen controles estrictos sobre el nivel máximo al que bloqueadores solares activos aprobados pueden estar presentes. De forma similar los controles gubernamentales/reguladores también pueden dictar cual bloqueador solar activo se puede utilizar y en qué cantidad también en otros países.

Bloqueadores solares orgánicos adecuados activos incluyen, por ejemplo, avobenzona, metoxidibenzoilmetano de butilo, cinoxato, benzofenona-8, dioxibenzona, homosalate, octilsalate, antranilato de mentilo, octocrileno, metoxycinamato de etilhexilo, metoxycinamato de octilo, salicilato de octilo, oxibenzona, padimato O, salicilato de etilhexilo, benzofenona-3, ácido p-aminobenzoico (PABA), PABA de etilhexil dimetilo, PABA de glicerilo, ácido fenilbencimidazol sulfónico, sulfisobezona, salicilato de trolamina, 4-metilbenciliden alcanfor, bisoctrizol, bemotrizinol, ecamsule, trisiloxano de drometrizol, tetrasulfonato de fenildibenzimidazol disódico, dietilaminohidroxibenzoil hexil benzoato, octiltriazona, benzoato de hexilo, benzofenona-4, etilhexil triazona, dietilhexil butamido triazona, bisimidazilato, polisilicona-15, etc.

Protectores solares inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio tratado de superficie microfina y óxido de zinc no tratado de microfina y tratado de superficie. El dióxido de titanio en las composiciones de protección solar tiene preferentemente un tamaño de partícula promedio de entre 5 y 150 nm, preferiblemente entre 10 y 100 nm. El óxido de titanio puede tener una estructura de anatasa, de rutilo, o amorfa. El óxido de zinc en las composiciones de protección solar tiene preferentemente un tamaño de partícula primario promedio de entre 5 nm y 150 nm, preferiblemente entre 10 nm y 100 nm. Ejemplos de composiciones de dióxido de titanio hidrófobicamente modificadas adecuadas incluyen, pero no se limitan a lo siguiente:

UV Titans® X161, M160, M262 (superficie tratada con ácido esteárico y alúmina) (Kemira)

Eusolex® T-2000 (superficie tratada con alúmina y simeticona) (Merck KGaA)

T-Cote® (superficie tratada con dimeticona) (BASF)

Mirasun® TiW60 (superficie tratada con sílice y alúmina) (Rhodia)

Tayaca MT100T (superficie tratada con estearato de aluminio) (Tayaca)

Tayaca MT-100SA (superficie tratada con sílice y alúmina) (Tayaca)

Tayaca MT-500SA (superficie tratada con sílice y alúmina) (Tayaca)

Tioveil® EUT, FIN, FLO, FPT, GCM, GPT, IPM, MOTG, OP, TG, TGOP (superficie tratada con sílice y alúmina, dispersión del 40% en una gama de vehículos cosméticos) (ICI)

Eusolex® T-45D (superficie tratada con alúmina y simeticona, dispersión del 45% en isononoilnonoato) (Merck KGaA)

Eusolex® T-Aqua (superficie tratada con hidróxido de aluminio, dispersión del 25% en agua) (Merck KGaA)

Ejemplos de óxido de zinc no tratado y modificado hidrófobicamente adecuados incluyen, pero no se limitan a lo siguiente:

Z-Cote® (óxido de zinc microfino sin recubrir) (BASF)

Z-Cote® HP-1 (superficie tratada con dimeticona) (BASF)

Sachtotec® LA 10 (superficie tratada con ácido láurico) (Sachtleben)

Sachtotec® (óxido de zinc microfino sin recubrir) (Sachtleben)

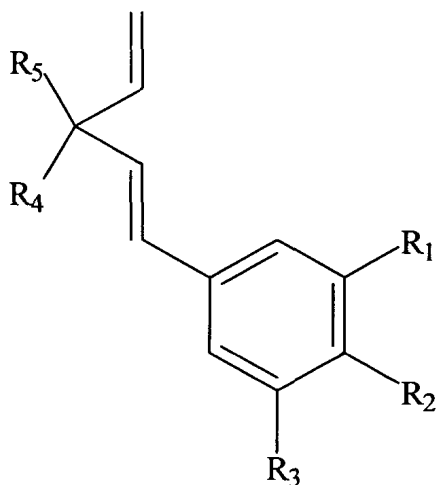
Spectraveil® FIN, IPM, MOTG, OP, TG, TGOP (sin recubrimiento, dispersión al 60% en una gama de vehículos cosméticos) (ICI)

Z Spense® TN (no tratado, benzoato de alquilo_{C12-15} en dispersión) (Colaborativo)

Z Spense® TN (no tratado, dispersión en neopentanoato de octidodecilo) (Colaborativo)

- 5 Más preferiblemente, las composiciones de protección solar de la presente invención comprenderán una combinación de tales bloqueadores solares activos. A este respecto, es bien conocido que ciertos bloqueadores solares activos tienen una mejor estabilidad, por lo tanto, longevidad, que otros; mientras que otros tienen mejor capacidad de absorción, ya sea en referencia a la selectividad para cierta energía UV de cierta(s) longitud(es) de onda determinada(s) o capacidad de absorción acumulativa. Por lo tanto, mediante el uso de combinaciones de tales
- 10 bloqueadores solares activos UV, se puede proporcionar una mayor protección. Las combinaciones adecuadas se conocen bien en la técnica y están dentro del conocimiento de un experto en el campo.

El segundo componente esencial de las composiciones de protección solar de la presente invención es el meroterpeno. Los meroterpenos son terpenos que tienen un anillo aromático y tienen por lo general la siguiente estructura química (I):



- 15 en donde R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, OH, OR₆ o CH₂R₆ donde R₆ es un alquilo C₁ a C₈ lineal o ramificado; y R₄ y R₅ son cada uno, independientemente, un grupo alquilo o alquenilo C₁ a C₂₀ lineal o ramificado. Bakuchiol en donde R₁=R₃=H; R₂=OH, R₄=CH₃; R₅=CH₂CH₂CH=C(CH₃)₂ y Corylifolol en donde R₁=R₃=H; R₂=OH, R₄=R₅=CH₃.

- 20 Los meroterpenos se derivan típicamente de plantas y extractos de plantas, aunque también se han obtenido a partir de hongos, así como producidos sintéticamente. Las plantas y extractos de plantas, sin embargo, siguen siendo la fuente más común de estos compuestos con *Psoralea coryfolia*, *Psoralea grandulosa*, y *Otholobium pubescens* (Fabaceae) siendo las más comunes de tales fuentes vegetales. En la práctica de la presente invención, el meroterpeno se puede añadir como un material aislado o purificado al menos 60% puro peso/peso, preferiblemente
- 25 al menos 95% puro peso/peso, o se puede añadir en forma de un extracto purificado de la planta que contiene de 1 a aproximadamente 70% o más en peso de meroterpeno basado en el peso total del extracto. Tal como se usa en este documento las frases "extracto de planta purificado" y "extracto purificado" significan que los extractos se purifican para eliminar cumarinas y otros componentes nocivos, como veremos a continuación, sin aislamiento y recuperación específicos del meroterpeno específico y/o se combinan múltiples fracciones o el tiempo de recogida y
- 30 las temperaturas para una fracción dada son más largos de lo que se utiliza para aislar un meroterpeno específico. Independientemente de la naturaleza o forma del meroterpeno, el meroterpeno debe estar libre o sustancialmente libre de cumarinas, especialmente furocumarinas como psoraleno e isopsoraleno, y otros compuestos similares que son sensibilizadores de la piel y/o potencian el efecto perjudicial de los rayos UV. Debido a que tales materiales también se encuentran en las mismas plantas y extractos, típicamente están presentes en los meroterpenos de
- 35 calidad comercial y extractos de meroterpeno de calidad comercial. Por ejemplo, los psoralenos e isopsoralenos comprenden típicamente de 0,1 a 2% del peso seco de los materiales fuente de semilla y de planta y de 1,0 a 20% en peso de los extractos crudos de los mismos en disolventes orgánicos tales como el etanol.

- El bakuchiol es un material bioactivo conocido y se ha utilizado como un agente antitumoral, un agente antimicrobiano, un agente antiinflamatorio, un agente blanqueador de la piel, etc. En combinación con el aldehído de
- 40 piridina, también se ha utilizado en el tratamiento de granos, acné, espinillas, herpes y otras enfermedades de la piel. Sin embargo, su uso está limitado o al menos atenuado por la presencia de altos niveles de psoraleno y otras furocumarinas. Aunque el psoraleno es también un agente fuerte bioactivo, se utiliza en combinación con UVA para el tratamiento de la psoriasis y el eczema, aumenta en gran medida la sensibilidad de la piel a los efectos de la

exposición UV, aumentando significativamente el potencial de las quemaduras solares. En consecuencia, el uso de bakuchiol y otros meroterpenos, en particular los derivados de fuentes vegetales, como tratamiento se ha limitado a circunstancias en las que la exposición al sol no es motivo de preocupación, o cuando se toman precauciones para evitar la exposición al sol después del tratamiento.

- 5 Se ha trabajado recientemente, sin embargo, en la producción y recuperación de meroterpenos lo que permite la preparación de meroterpenos que están libres o sustancialmente libres de cumarinas, especialmente furocumarinas como psoraleno e isopsoraleno. Por ejemplo, la publicación del documento de patente india N° 00570/KOL/2005, (presentada el 29 de junio de 2005 y publicada el 13 de enero de 2006), describe un método para purificar bakuchiol a partir del extracto de semillas de *Psoralea Corylifolia*. El método implica la extracción del material vegetal (semillas en polvo) con un disolvente no polar como hexano o heptano. La solución del extracto se trata a continuación con una solución alcalina tal como un carbonato, bicarbonato o hidróxido de metal alcalino para proporcionar un volumen de líquido de 3 capas, una capa orgánica, una capa de emulsión y una capa acuosa. La capa orgánica se lava con agua y HCl diluido y se concentra hasta una masa viscosa. Al mismo tiempo, la capa de emulsión se disuelve en un disolvente polar como acetato de etilo y se separa para eliminar la capa acuosa así formada. La masa viscosa mencionada anteriormente se mezcla a continuación con la solución de acetato de etilo y se concentra para eliminar el acetato de etilo y trazas de disolvente no polar. La masa concentrada se somete a continuación a destilación a alto vacío, generalmente de 1 mm a 0,1 mm, de 139°C a 175°C. Se encuentra que la fracción recogida entre la temperatura del baño de aceite de -190° a 270°C y el intervalo de temperatura del vapor de 140° a 180°C contiene bakuchiol, puro libre o sustancialmente libre de psoraleno e isopsoraleno, así como de otros componentes conocidos en tales extractos de plantas tales como la bavachicina, bavachina, angelicina, isobavachalcona, bakuchicina, y similares.

- Un método similar para la preparación de bakuchiol que está libre o sustancialmente libre de impurezas, particularmente impurezas de furocumarina, se describe por Jia et al. en el documento de patente de los Estados Unidos US 2006/0251749, Jia et al. describen un método en donde los materiales fuente de la planta se someten a una extracción y las soluciones del extracto se someten entonces a hidrólisis con una solución básica, tal como hidróxido de sodio acuoso. El producto resultante se purifica a continuación por cromatografía de columna, extracción seguida por cristalización, partición con disolvente, recristalización, y combinaciones de los anteriores. Los extractos crudos purificados de esta manera se dice que están esencialmente libres de furocumarinas tales como psoraleno e isopsoralene.

- 30 Otras publicaciones o patentes que describen el aislamiento o síntesis de meroterpenos incluyen:

CN Backhouse, CL Delporte, RE Negrete, S Erazo, A Zuniga, A Pinto, BK Cassels, *J Ethnopharmacology*, 78(1): 27-31, 2001.

H Haraguchi, J Inouye, Y Tamara, K Mizutani, *Planta Medica*, 66(6):569-571, 2000.

JM Krenisky, J Luo, MJ Reed, JR Carney, *Biol Pharm Bull*, 22 (10): 1137-1140, 1999.

- 35 H Katsura, R Tsukiyama, A Suzuki, M. Kobayashi, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(11): 3009-3013, 2001.

S Adhikari, R Joshi, BS Patro, TK Ghanty, GJ Chintalwar, A Sharma, S Chattopadhyaya, T Mukherjee, *Chem Res Toxicol*, 16:1062-1069, 2003.

JB Perales, NF Makino, DL Van Vranken, *J Org Chem*, 67:6711-6717, 2002,

- 40 Estos meroterpenos purificados, especialmente el bakuchiol purificado, se pueden obtener de Sytheon Ltd., de Lincoln Park, Nueva Jersey, Estados Unidos y Unigen Pharmaceuticals, Inc., de Lacey, Washington, Estados Unidos.

- Bakuchiol está presente en las composiciones de protección solar en una cantidad eficaz, es decir, en una cantidad que reduce el eritema de la exposición UV en comparación con la misma formulación sin el meroterpeno. En términos generales, las composiciones de protección solar según la presente invención contendrán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 por ciento en peso del meroterpeno basado en el peso total de la composición de protección solar. Con este nivel de uso, la manifestación visual del eritema después de la exposición a corto plazo a la luz UV puede evitarse por completo en comparación con las formulaciones de protección solar sin el meroterpeno; mientras que las exposiciones más largas tendrán como resultado el eritema, pero menos pronunciado y/o de vida más corta en comparación con las formulaciones de protección solar sin el meroterpeno. Cuando se añade el meroterpeno como un extracto de planta purificado o como un material purificado que también contiene otros componentes, el porcentaje en peso se basa en el propio contenido de meroterpeno.

- 55 El tercer y último componente clave de las composiciones de protección solar de la presente invención es el vehículo. El vehículo es ese material o combinación de materiales que se utiliza para llevar esencialmente o para entregar el(los) bloqueante(s) solar(es) activo(s) y los meroterpenos a la piel. El material portador específico

dependerá del método de entrega en sí mismo. Por ejemplo, como se mencionó anteriormente, las composiciones de protección solar pueden estar en forma de lociones, cremas, geles, espumas, emulsiones, dispersiones, aerosoles, liposomas, coacervados, etc. Cada composición típicamente incluirá cualquiera de los excipientes tópicos conocidos y agentes similares necesarios para lograr la forma particular, tales excipientes incluyen, por ejemplo, aceites minerales y agentes emulsionantes. En sus formas de realización más sencillas, el vehículo puede ser agua, alcohol o combinaciones de agua/alcohol, u otro disolvente(s) o sistemas de disolventes en el que los ingredientes activos antes mencionados pueden ser, por ejemplo, solubilizados, dispersados, emulsionados, etc. Preferiblemente, sin embargo, las composiciones de protección solar incluirán excipientes y similares que creen unas composiciones de protección solar sustancialmente estables, homogéneas y/o proporcionen cuerpo y viscosidad a la composición de protección solar de modo que las sustancias activas no se limiten a escurrirse de la piel una vez aplicadas. Típicamente, el vehículo comprenderá de aproximadamente 30 a aproximadamente 99% en peso de la composición de protección solar.

En general, cualquier composición de vehículo o base conocido empleado en composiciones de protección solar tradicionales se puede usar en la práctica de la presente invención. Los vehículos adecuados y composiciones de portador se describen en detalle en, por ejemplo, González et al. documento de patente de los Estados Unidos US 7.186.404; Aust et al. documento de patente de los Estados Unidos US 7.175.834; Roseaver et al. documento de patente de los Estados Unidos US 7.172.754; Simoulidis et al. documento de patente de los Estados Unidos US 7.175.835; Mongiat et al. documento de patente de los Estados Unidos US 7.101.536; Maniscalco documento de patente de los Estados Unidos US 7.078.022; Forestier et al. documentos de patente de los Estados Unidos US 5.175.340, US 5.567.418, US 5.538.716 y US 5.951.968; Deflandre et al. documento de patente de los Estados Unidos US 5.670.140; Chaudhuri et al. documentos de patente de los Estados Unidos US 6.831.191, US 6.602.515, US 7.166.273, US 6.936.735 y US 6.699.463; Chaudhuri et al. documentos de patente de los Estados Unidos US 6.165.450 y US 7.150.876; Bonda et al documento de patente de los Estados Unidos US 6.962.692; y Wang et al documento de patente de los Estados Unidos US 5.830.441. Los expertos en la técnica reconocerán y apreciarán fácilmente qué portadores pueden emplearse a la luz de la forma prevista y/o el método de entrega para las composiciones de protección solar de la invención.

Aunque un vehículo por sí mismo es suficiente, las composiciones de protección solar originales de la presente invención pueden incluir, y preferentemente contienen, varios otros componentes típicamente asociados con productos para el cuidado de la piel. Por ejemplo, diversos agentes de cuidado de la piel incluyendo, pero no limitado a, excipientes convencionales de cuidado de la piel, así como agentes fotoprotectores adicionales y agentes aclaradores de la piel pueden estar presentes. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a antioxidantes, vitaminas, agentes antiinflamatorios, agentes de autobronceado, hidratantes, emolientes, humectantes, y similares, y mezclas de los mismos, en cantidades convencionales. Los agentes ejemplarizantes y materiales aditivos se describen brevemente a continuación, así como en las patentes antes mencionadas, especialmente Maniscalco documento de patente de los Estados Unidos US 7.078.022.

Antioxidantes adecuados 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 polipéptido de ascorbilo). Antioxidantes solubles en aceite adecuados para uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero no están limitados a, hidroxitolueno butilado, retinoides (por ejemplo, retinol, tretinoína y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles, alquilresorcinoles, curcúmina y sus derivados y ubiquinona. Extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para uso en las composiciones de esta invención, incluyen, pero no se limitan a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Ejemplos de tales extractos naturales incluyen los de semillas de uva, té verde, corteza de pino, *Phyllanthus emblica* y propolis. Otros ejemplos de antioxidantes pueden encontrarse en las páginas 1612-13 del ICI Handbook así como en Gosal – documento de patente de los Estados Unidos US 6.124.

Las composiciones de protección solar de la presente invención pueden también incluir una o más vitaminas y/o sus derivados. Vitaminas y derivados de vitaminas incluyen por ejemplo, la vitamina A, propionato de vitamina A, palmitato de vitamina A, acetato de vitamina A, retinol, vitamina B, clorhidrato del cloruro de tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), nicotinamida, vitamina C y derivados (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo magnésico, acetato de ascorbilo), vitamina D, ergocalciferol (vitamina D₂), vitamina E, DL-alfatocoferol, acetato de tocoferol, succinato ácido de tocoferol, vitamina K₁, esculina (ingrediente activo de la vitamina P), tiamina (vitamina B₁), ácido nicotínico (niacina), piridoxina, piridoxal, piridoxamina, (vitamina B₆), ácido pantoténico, biotina, ácido fólico y cobalamina (vitamina B₁₂). Vitaminas preferidas son, por ejemplo, el palmitato de vitamina A, la vitamina C y sus derivados, DL- α -tocoferol, acetato de tocoferol E, ácido nicotínico, ácido pantoténico y biotina. La vitamina E, que a menudo se añade a los productos cosméticos y de cuidado personal también se estabiliza preferiblemente por los compuestos según la invención. Vitaminas preferidas adicionales son la vitamina C y K y sus derivados.

Emolientes adecuados incluyen aquellos agentes conocidos para suavizar la piel que puede ser seleccionados a partir de hidrocarburos, ácidos grasos, alcoholes grasos y ésteres. La vaselina es un tipo común de agente acondicionador emoliente de hidrocarburo. Otros hidrocarburos que se pueden emplear incluyen benzoato de

alquilo, aceite mineral, poliolefinas tales como polideceno, y parafinas, tales como isohexadecano. Los ácidos grasos y alcoholes típicamente tienen de aproximadamente 10 a 30 átomos de carbono. Son ilustrativos los ácidos y alcoholes mirístico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, behénico y eruístico. Emolientes de éster graso pueden ser los seleccionadas de uno o más de los siguientes, ésteres de triglicéridos, ésteres de acetoglicéridos, glicéridos etoxilados, ésteres de alquilo de ácidos grasos, ésteres de éteres, ésteres de alcoholes polihidroxilados y ésteres de cera. Emolientes adicionales o agentes hidrófobos incluyen benzoato de alquilo_{C₁₂} a C₁₅, adipato de dioctilo, estearato de octilo, octildodecanol, laurato de hexilo, neopentanoato de octildodecilo, ciclometicona, dicapriléter, dimeticona, feniltrimeticona, miristato de isopropilo, triglicéridos caprílico/cáprico, propilenglicol dicaprilato/dicaprato y oleato de decilo.

Humectantes adecuados incluyen diversos alcoholes polihídricos, especialmente glicoles de polialquileno y, más preferiblemente, polioles de alquileno y sus derivados. Humectantes ejemplarizantes incluyen propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato, hidroxipropilsorbitol, hexilenglicol, etoxidiglicol 1,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerina, glicerina etoxilada, glicerina propoxilada, solutos compatibles, tales como ectoína, hidroxiectoína, taurinas, carnitina, acetilcarnitina y mezclas de los mismos. Cuando se emplean en cantidades eficaces, por lo general de 1 a 30%, preferiblemente de 2 a 20%, en peso de la composición de protección solar, estos aditivos sirven como hidratantes de la piel, así como para la reducción de escamas y estimulación de la eliminación de escamas acumuladas en la piel.

Ejemplos de ingredientes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, bisabolol, curcúmina y sus derivados, retinoides, flavonoides y otros polifenoles etc. Estos y otros agentes antiinflamatorios, así como antioxidantes adicionales y similares, se dan a conocer en Gupta et. al. documento de patente de los Estados Unidos US 2005/0048008A1.

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

Las composiciones de protección solar de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes de penetración de la piel. Estos son aditivos que, cuando se aplican a la piel, tienen un efecto directo sobre la permeabilidad de la barrera de la piel: aumentan la velocidad y/o la cantidad con la que algunos otros compuestos son capaces de penetrar en las capas de la piel. Potenciadores de la penetración orgánicos ejemplarizantes incluyen sulfóxido de dimetilo; miristato de isopropilo; alcohol decílico, undecilico o dodecilico; propilenglicol; polietilenglicol; alcoholes grasos C₉₋₁₁, C₁₂₋₁₃ o C₁₂₋₁₅; azona; pirrolidonas de alquilo; lecitina; etc. Los tensioactivos también se pueden usar como potenciadores de la penetración. En el caso de los meroterpenos, los penetrantes tienen la ventaja de llevar los meroterpenos dentro de la piel más rápido que por si solos: de esta forma agilizando y, posiblemente, mejorando el beneficio del meroterpeno.

Otros ingredientes adyuvantes opcionales para las composiciones de protección solar de la presente invención incluyen conservantes, agentes impermeabilizantes, fragancias, agentes antiespumantes, extractos de plantas (Aloe vera, hamamelis, pepino, etc), opacificantes, estabilizantes, agentes colorantes acondicionadores de la piel y similares, cada uno en cantidades eficaces para llevar a cabo sus respectivas funciones.

Las composiciones de protección solar de la presente invención son eficaces en la reducción o prevención de daños en la piel debido a la exposición UV, especialmente la exposición al sol. Como tal, la presente invención también se refiere a un método para proteger la piel del daño debido a la exposición UV dicho método comprende la etapa de aplicar una de las composiciones de protección solar mencionadas anteriormente a la piel. En particular, la presente invención proporciona un método de reducción o prevención del eritema debido a la exposición a la luz UV. En términos generales, el método comprende la etapa de aplicar la composición de protección solar a áreas de la piel que están o pueden estar expuestas al sol. También puede ser deseable aplicar la composición de protección solar a las zonas que no están normalmente expuestas al sol pero que, no obstante, tienen exposición a los rayos UV que penetran. Por ejemplo, camisetitas y otros tejidos ligeros ofrecen una protección mínima contra la exposición al sol, especialmente a los rayos UV. Por lo tanto, es concebible que las composiciones de protección solar de la invención puedan ser aplicadas a esencialmente todas las áreas del cuerpo, incluidas las típicamente cubiertas por la ropa.

La cantidad de la composición de protección solar que se va a aplicar a la piel es coherente con la cantidad aplicada con respecto a formulaciones de protección solar sin el meroterpeno. En cierta medida, la cantidad depende de la forma de la composición de protección solar y su modo de aplicación. Por ejemplo, una formulación de aerosol se puede aplicar con el fin de proporcionar una capa fina y uniforme sobre la piel. Lociones, cremas, geles y similares se aplican normalmente a una tasa de aproximadamente 1 a 2 onzas (29,6 a 59,2 ml) para todo el cuerpo, es decir, para la piel expuesta de un "individuo medio" que lleva un traje de baño y que tiene 5 pies 4 pulgadas (1,63 metros) de altura, con un peso de 150 libras (68,3 kg), y que tienen una cintura de 32 pulgadas (0,81 metros). Esto se traduce en una tasa de aplicación de aproximadamente 2 mg/cm² de piel. En la cara, una tasa de aplicación típica es de 1/4 a 1/3 de una cucharilla de té (1,2 a 1,7 ml). En términos generales, la tasa de aplicación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/cm², preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/cm², de la piel.

Para ser más eficaz, la composición de protección solar debe aplicarse antes de la exposición al sol, preferiblemente al menos 15 minutos antes, y volver a aplicarse al menos cada 2 horas o más a menudo, especialmente si el

individuo se involucra en actividades/acciones que puedan hacer que la composición de protección solar se desgaste o se limpie, por ejemplo, la natación; lavar los platos, ventanas, etc.; lavarse las manos y/o la cara; actividades deportivas de contacto; actividades que promueven una sudoración sustancial; etcétera

Además de los beneficios fotoprotectores anteriormente mencionados de las composiciones de protección solar de la invención, el uso continuo, preferiblemente diario, de las composiciones de protección solar de la presente invención, independientemente de si uno anticipa la exposición UV o no, proporciona una serie de beneficios adicionales a la piel. Por ejemplo, el uso continuo de estas composiciones de protección solar retrasará la aparición de líneas finas, mejorará la cohesión de la matriz extracelular, reducirá la aparición de arañas vasculares, mejorando la firmeza y la elasticidad de la piel: efectos que no sólo son resultado de la exposición al sol, sino también el proceso natural de envejecimiento. En esencia, los beneficios a largo plazo de la utilización continua de las composiciones de protección solar de la presente invención incluyen la disminución o manifestación retardada, posiblemente, incluso la prevención o reparación, de daños en la piel y se manifestarán en una calidad general de la piel mejorada en comparación con la piel a la que se ha aplicado protectores solares libres de meroterpeno y, muy especialmente, a la que ningún producto de protección solar se ha aplicado en base continua. Por ejemplo, el uso a largo plazo de las composiciones de protección solar de la invención puede ayudar con el engrosamiento del tejido queratinoso (es decir, la construcción de las capas de la epidermis y/o dermis de la piel), evitando de ese modo y/o retardando la atrofia de la piel humana; previniendo y/o retardando la aparición de arañas vasculares y/o manchas rojas en la piel humana; previniendo y/o retardando la aparición de círculos oscuros bajo los ojos; previniendo y/o retardando las bolsas y/o descolgamiento de la piel humana; ablandando y/o suavizando los labios; previniendo y/o aliviando el picor de la piel humana, regulando la textura de la piel (por ejemplo, las arrugas y las líneas finas), mejorando el color de la piel (por ejemplo, enrojecimiento, pecas); y similares.

Ejemplos

Habiendo descrito la invención en términos generales, los solicitantes dirigen ahora la atención a los siguientes ejemplos en los que se evalúan formulaciones específicas y aplicaciones específicas de las mismas. En lo anterior y en los siguientes ejemplos, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se indican en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso.

Bakuchiol y Corylifolin

Bakuchiol y Corylifolin purificados para su uso en los siguientes ejemplos se obtuvieron por el método descrito por RK Tikare y P Pujari (solicitud de patente india 00570/KOL/2005; fecha de publicación 13 de enero de 2006). Específicamente, las semillas de *Psoralea Corylifolia* fueron pulverizadas y sometidas a extracción usando un disolvente no polar, hexano, en una proporción de 3 ml de disolvente por cada gramo de semilla en polvo. La mezcla se agitó con calentamiento a 60°C durante 4 horas y después se filtró para separar la solución de extracto. La extracción se repitió tres veces más, para un total de cuatro extracciones de cada muestra del material de semilla en polvo, para aumentar el rendimiento. Las soluciones de extracto recogidas de los cuatro lotes se combinaron y el volumen total se redujo separando por destilación el exceso de disolvente hasta que el volumen restante era aproximadamente la mitad del volumen original. La solución concentrada fue a continuación tratada/lavada con 7,5 l de una solución alcalina (NaOH al 5%) dos veces. El tratamiento alcalino produjo tres capas: una capa orgánica, una capa de emulsión y una capa acuosa. La capa orgánica se lavó con un volumen igual de agua y se diluyó con HCl y posteriormente se concentró para producir una masa viscosa. La capa de emulsión del lavado con álcali se disolvió en un disolvente polar, acetato de etilo, para aislar y eliminar el agua que podría haber estado presente en la capa de emulsión inicial. Después, la solución de acetato de etilo restante se combinó con la masa viscosa de la capa orgánica, producida anteriormente, y la mezcla se concentró por destilación para eliminar el acetato de etilo y hexano remanentes. A continuación, la masa concentrada se sometió a destilación de alto vacío y se recogieron varias fracciones. Se encontró que las fracciones recogidas entre la temperatura del baño de aceite de 190°C y 270°C y temperatura de vapor de 140°C a 180° contenían bakuchiol puro con menos de 0,05% en peso de psoraleno e isopsoraleno. Las fracciones recogidas entre la temperatura del baño de aceite de 140°C y 190°C y temperatura de vapor de 90°C a 150°C fueron sometidas a purificación por cromatografía en columna para obtener Corylifolin puro con menos de 0,1% de psoraleno. La pureza se determinó por análisis de HPLC usando una concentración de la muestra de ~ 0,5 mg/ml en acetonitrilo, usando una composición de fase móvil de acetonitrilo y agua (70/30) con un caudal de 1,0 ml/minuto, y un detector de UV ajustado a λ_{max} 261 nm.

Ejemplo 1: Reducción del eritema inducido por UV

El eritema, la manifestación más familiar de la exposición a la radiación UV, se produce en una forma bifásica. UV-A media la primera parte de esta reacción, conocida como el oscurecimiento inmediato del pigmento (IPD) y dura aproximadamente media hora. El eritema retardado, una función principalmente de las dosis de UV-B, comienza de 2-8 horas después de la exposición y alcanza un máximo en 24-36 horas, con eritema, pruritus, y dolor en las áreas expuestas al sol.

Microscópicamente, los cambios son detectables tan pronto como 30 minutos después de la exposición a la radiación UV. Cambios epidérmicos incluyen el edema intracelular, vacuolización e hinchazón de los melanocitos, y el desarrollo de células de quemaduras solares características. En la dermis, la radiación UV conduce inicialmente a

un edema intersticial e hinchazón de las células endoteliales. Más adelante, hay edema perivenular, desgranulación, y pérdida de mastocitos, una disminución en el número de células de Langerhans, infiltración de neutrófilos, y extravasación de eritrocitos.

5 Con el fin de evaluar las propiedades anti eritema de las composiciones de protección solar de la presente invención, se aplicó una loción de muestra, libre de protector solar activo, pero que contenía bakuchiol purificado, a sujetos que a continuación fueron sometidos a exposición UV prolongada. El protector solar activo se omitió a fin de agilizar/exagerar la manifestación de eritema que de otro modo podría encontrarse con el protector solar activo presente. La loción evaluada comprendía la formulación expuesta en la Tabla 1.

10 La loción se preparó mediante la combinación de los ingredientes de Fase 1, y luego dispersando el ingrediente de Fase A-2 en la composición combinada de fase A-1 con agitación y calentamiento a una temperatura de 75° C. Al mismo tiempo, los ingredientes de la Fase B se combinaron y calentaron a 75°C. Se añadió después la Fase B a la Fase A con buena mezcla. A continuación, el combinado de fase A y B se homogeneizó a una velocidad moderada, mientras que se añadían las fases C y D. La mezcla completa se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación constante de hélice hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Se encontró que la mezcla resultante tenía un pH de 6,20 y una viscosidad de 20.000 mPas (Brookfield RVT, husillo C, 10 rpm) a 25°C.

Tabla 1

Ingrediente	Nombre comercial/Suministrador	Peso %
Fase A-1		
Agua	Agua (desmineralizada)	78,70
EDTA disódica	Versene Na/Dow	0,10
Glicerina	Emery 916/Cognis	3,00
Fase A-2		
Goma de xantano	Vanzan NF/Vanderbilt	0,20
Fase B		
Triglicérido caprílico/cáprico	Myritol 318/Cognis	6,00
Escualeno	Fitoderm/Centerchem	1,00
Ésteres cetílicos	Crodamol SS/Croda	1,00
Alcohol cetílico	Crodacol C-70/Croda	1,00
Dimeticona	Dow Corning 200,50 cst/Dow Corning	2,00
Estearato de glicerilo, estearato de PEG-100	Arlacel 165/Uniquema	3,50
Bakuchiol	<i>Sytenol™ A / Sytheon</i>	1,00
Fase C		
Copolímero de acrilato de hidroxietilo/acrilidometil taurato sódico & escualeno & polisorbato 60	Simulgel NS/Seppic	1,50
Fase D		
Fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, etilparabeno	Phenonip XB. Clariant	1,00
Total		100,00

20 En la preparación para la prueba de eritema, se sometió un lugar de prueba de 50 cm² en la espalda de voluntarios humanos a siete exposiciones de UV: la primera duró 25 segundos y cada subsecuente exposición duró 25% más que la anterior, siendo cada exposición hecha a una porción diferente de la zona de prueba. De 16 a 24 horas más tarde, las áreas expuestas de los voluntarios humanos se evaluaron usando un cromámetro para evaluar sus MEDs (dosis eritematosa mínima). A partir de entonces, la loción de ensayo se aplicó a una tasa de 2 mg/cm² dos veces al día durante siete días a un lugar de prueba de 4 cm x 2,5 cm en la espalda de cada voluntario humano. Tras la finalización del protocolo de aplicación, el lugar de prueba y un lugar sin tratar de cada voluntario se irradiaron a 2x su MED. De 16 a 24 horas después de la irradiación, se midieron los parámetros L y b en ambos lugares tratados y no tratados usando un cromámetro. Se determinaron los cambios en los valores de L y los grados de ITA (ángulo tipológico individual - método de ensayo Colipa SPF) para evaluar el eritema. Los grados de ITA se calcularon usando la fórmula:

$$\text{Grado de ITA} = [\arctan((L^* - 50)/b^*)]180/3,1416$$

en donde L^* - palidez y b^* - color en el eje azul-amarillo. La Tabla 2 presenta los valores promedio de ITA y L de la piel tratada y no tratada para todos los voluntarios humanos antes de la irradiación o exposición UV ("Pre-Irr") y después de la irradiación o exposición UV ("Post-Irr"). La Tabla 2 también establece el delta o cambio en estos valores.

Tabla 2

	Pre-Irr	Post-Irr	Valor de Δ de L o ITA
Valor de L (tratados)	65,69	66,25	0,56
Valor de L (no tratados)	66,45	60,71	-5,74
Valor de ITA (tratados)	43,97	46,83	-2,86
Valor de ITA (no tratados)	46,05	36,76	9,29

Como indican los resultados mostrados en la Tabla 2, el grado de eritema según se mide por un cromómetro mecánico se redujo notablemente en aquellas áreas que fueron tratadas con la loción que contenía bakuchiol en comparación con las áreas no tratadas. A simple vista, el eritema en las zonas tratadas fue apenas detectable aunque fue fácilmente visible en las áreas no tratadas. Estos resultados fueron sorprendentes debido a que el bakuchiol de grado comercial cuando se usa en tratamientos de la piel para, por ejemplo, la psoriasis, ha mostrado que aumenta el eritema.

Ejemplo 2: Actividad inhibitoria de la collagenasa

Con el fin de determinar si pueden alcanzarse otros beneficios mediante el uso de meroterpenos en las formulaciones de protección solar, se realizó un estudio sobre el impacto, si lo hay, que la presencia de bakuchiol pueda tener sobre la collagenasa: una enzima collagenolítica responsable de gran parte del daño del colágeno asociado con la exposición UV y el fotoenvejecimiento en general. La actividad de la collagenasa se midió con un kit de Enzcheck de Molecular Probes (Carlsbad, CA, Estados Unidos), utilizando gelatina fluorescente inactivada y collagenasa IV de Clostridium, una metaloproteinasa genérica. El material de ensayo (soluciones acuosas de 1000 ug/ml, 100 ug/ml, 10 ug/ml y 1 ug/ml hechas de una solución madre de 10 mg/ml en DMSO) se incubaron en presencia del sustrato de la collagenasa - gelatina unida a la fluorescina inactivada y en presencia de la enzima proteolítica. Fenantrolina, un inhibidor potente de metaloproteasas (MP) se utilizó como control positivo a 100 ug/ml. La cinética de la liberación de la gelatina digerida, fluorescente se midió en longitudes de onda de excitación/emisión de 485/530 nm con un microfluorómetro Cytofluor 2350 de Millipore. La concentración inhibitoria de collagenasa 50% (IC_{50}) para el bakuchiol purificado se encontró que era ~0,1% (p/p).

Estos resultados indican que se esperaría que las formulaciones de protección solar según la presente invención ofrecerían una inhibición significativa de la collagenasa, así como de otras metaloproteinasas perjudiciales derivadas de la exposición UV.

Ejemplo 3: Actividad inhibitoria de la elastasa

Mientras que la collagenasa es quizás la enzima más responsable de la manifestación del daño de la piel debido a la exposición a la luz UV, otra enzima cuya actividad es inducida por la irradiación UVA y otros procesos inflamatorios y que es un contribuyente probable al proceso de fotoenvejecimiento, es la elastasa. La elastasa es una proteasa capaz de romper los componentes del tejido conectivo, especialmente la elastina, una fibra elástica que, junto con el colágeno, determina las propiedades mecánicas del tejido conectivo. La sobreproducción de elastasa por los fibroblastos dérmicos se ha asociado con enfermedades de la piel tales como cutis, laxa, cutis laxa adquirido, elastolisis dérmica leve, pseudoxantoma elástico y elastosis solar.

En un esfuerzo por determinar si el uso de meroterpenos en formulaciones de protección solar también afectaría a la producción y/o actividad de la elastasa, se llevó a cabo un estudio comparativo de evaluación del impacto de retinol, un compuesto conocido que mejora la piel, y bakuchiol sobre la actividad de la elastasa. Se prepararon soluciones madre de los dos ingredientes activos disolviendo bakuchiol (Sytenol A, disponible de Sytheon Ltd de Lincoln Park, NJ, Estados Unidos) y Retinol 50C (disponible de BASF de Florham Park, NJ, Estados Unidos) en DMSO a una concentración de 10 mg/ml. Se incubaron soluciones de ensayo de cada activo (soluciones acuosas de 25 ug/ml, 5 ug/ml y 1 ug/ml a partir de las soluciones madre de 10 mg/ml en DMSO) con elastasa de neutrófilos humanos pura (Elastase, Human Neutrophil, N° de Catálogo 324681, disponible de Calbiochem de San Diego, CA, Estados Unidos) y su sustrato (elastase Substrate VIII, Colorimetric (Suc-Ala-Ala-Ala-pNA), N° de catálogo 03-32-0009, disponible de Calbiochem de San Diego, CA, Estados Unidos): cada sistema se ensayó por triplicado. También se emplearon controles: el primero, agua de Tipo 1 sirvió como control negativo y Elastase Inhibitor III (N° de catálogo 324745, disponible de Calbiochem de San Diego, CA, Estados Unidos) sirvió como control positivo a una concentración de

150 ug/ml. La actividad proteolítica de la elastasa en presencia de los materiales de ensayo se midió siguiendo la generación de un producto de reacción cromóforo a 410 nm usando un lector de microplacas de BioRad.

Los resultados del estudio comparativo se presentan en la Tabla 3. La actividad de la elastasa se presenta como el porcentaje (%) del control positivo, con el control negativo (agua) como el 100% de control. En la tabla, los resultados se presentan además como el promedio de las tres pruebas individuales. Como se ha indicado, el retinol no tuvo efecto inhibidor de la elastasa estadísticamente significativo en todas las concentraciones probadas: de hecho, en todos excepto en los niveles más bajos probados, la actividad de la elastasa pareció ser mayor que cuando no había ningún activo. Por el contrario, el uso de bakuchiol, según la práctica de la presente invención demostró una inhibición de la elastasa clara en todas las concentraciones ensayadas. El control positivo, el Elastase Inhibitor III, mostró una inhibición completa de la actividad de la elastasa. Basándose en estos resultados, parece que la dosis teórica eficaz 50% (ED50) para Sytenol es entre 1 y 5 ug/ml. Interesantemente, ambos activos mostraron una tendencia a dosis-respuesta inversa. Estos resultados, junto con los resultados del Ejemplo 2 anterior indican que se esperaría que las formulaciones de protección solar según la presente invención ofrecerían una inhibición significativa de la actividad enzimática perjudicial para la piel, especialmente la asociada con la elastasa y colagenasa, así como otras metaloproteinasas dañinas, que surgen de la exposición a UV.

Tabla 3 – Actividad de la elastasa (% de control)

Activo	Control	25 ug/ml	5 ug/ml	1 ug/ml
EI III* (150 ug/ml)	0			
Retinol		416	138	87
Bakuchiol		77	65	31
Agua de tipo 1	100			
* Inhibidor de elastasa III				

Ejemplo 4: Sensibilidad de la piel

Habida cuenta de los problemas de sensibilidad conocidos asociados con el bakuchiol de grado comercial, se evaluó también la sensibilidad de la piel al bakuchiol purificado. Se evaluó la sensibilidad de la piel siguiendo el método citado en la referencia Appraisal of the Safety of Chemicals in Food, Drugs and Cosmetics, (Evaluación de la Seguridad de los Productos Químicos en los Alimentos, Fármacos y Cosméticos), publicado por la Association of Food and Drug Officials of the United States. El método emplea nueve parches inductivos y no los diez citados en la referencia en condiciones de parche oclusivo.

Las muestras se prepararon para la evaluación mediante la dilución del bakuchiol purificado en aceite de maíz a una concentración del 5%, con diluciones recién preparadas en cada día de la aplicación. Se dispensaron 0,2 ml o 0,2 g del material de ensayo diluido sobre el parche hipoalérgico oclusivo y el parche tratado se aplicó directamente sobre la piel de las regiones subescapulares de la espalda, a la derecha o izquierda de la línea media de cada sujeto: se emplearon ciento once sujetos. Después de la aplicación del parche, cada sujeto fue despedido con instrucciones de no mojar o exponer el área de prueba a la luz solar directa. El parche se retiró por el sujeto después de 24 horas. Este procedimiento se repitió cada lunes, miércoles y viernes durante tres semanas consecutivas hasta que se hubo realizado una serie de nueve exposiciones consecutivas de 24 horas. Durante el período de prueba, se observó la zona de ensayo en las espaldas de los sujetos en cuanto a la evidencia de edema o eritema justo antes de las aplicaciones de dos a nueve y la próxima fecha de la prueba después de la aplicación de nueve. Si se encontró evidencia de una reacción, a continuación, se midió el área de edema y/o eritema y se registró: el edema se estimó como una evaluación de la piel con respecto al contorno de la piel normal no afectada. A continuación, se les dio a los sujetos un período de 10 - 14 días de descanso después de lo cual se aplicó una dosis de desafío o de reprobación una vez a un sitio de prueba previamente no expuesto. La dosis de reprobación fue equivalente a cualquiera de las nueve exposiciones originales. Las reacciones se anotaron 24 y 48 horas después de la aplicación. Basado en los resultados de las pruebas, se determinó que la dilución del 5% en aceite de maíz del bakuchiol purificado era un irritante no primario y un sensibilizador no primario según la referencia.

Ejemplo 5: Formulaciones de protección solar 5A - 5J

Las siguientes tablas establecen diversas formulaciones y formas de realización de los protectores solares según la presente invención. Después de cada tabla hay una breve descripción de los procesos con los que se hace cada formulación.

Formulación 5A: loción de protección solar

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% P/P
Phase A		
Agua (desmineralizada)		57,25
EDTA disódica		0,10
Propilenglicol		2,00
Sorbitol	Sorbo (sol. 70%)/Uniqema	2,00
Lauril sulfato sódico	Stepanol ME-Dry/Stepan	0,15
Fase B		
Estearato de glicerilo	Tegin M/Goldschmidt	5,00
Ácido esteárico	Emersol 132/Cognis	1,00
Aceite de Persea Gratissima (aguacate) No saponificables	Crodarom Avocadin/Croda	15,00
Avobenzona (protector solar)	Eusolex 9020 / EMD	2,00
Malonato de dietilhexil siringilideno (fotoestabilizador)	OxyneX ST / EMD	2,00
Homosalate (protector solar)	Eusolex HMS / EMD	10,00
Cera de abejas	Cera de abejas blanca blanqueada NF Prills/Ross	1,50
<i>Bakuchiol</i>	<i>Invención presente</i>	1,00
Phase C		
Trietanolamina	TEA 99%/Union Carbide	qs
Fase D		
Propilenglicol, Hidantoína DMDM, Metilparabeno	Paragon/McIntyre	1,00
Total		100,00

La formulación 5A se prepara combinando por separado los ingredientes de las Fases A y B y calentando cada mezcla de 70-75°C. Después, las fases A y B se combinan mientras se agita. El pH se ajusta a 5,0-6,0 por la adición de la Fase C a la mezcla de las fases A y B. A continuación, la fase D se añade con mezcla hasta que se consigue una mezcla uniforme, sustancialmente homogénea.

5

Formulación 5B - Loción de protección solar de uso diario

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% P/P
Phase A-1		
Agua (desmineralizada)		48,18
EDTA disódica		0,05
Propilenglicol		5,00
Niacinamida		2,00
Fase A-2		
Goma de xantano	Vanzan NF/Vanderbilt	0,25
Estearato de aluminio y magnesio	Veegum Ultra granules/Vanderbilt	0,40
Fase B		
Alcohol y glucósido cetearílico	Montanov 68/Seppic	7,00
Aceite de semilla de albaricoque	Livopol P/Lipo	5,00
Estearato de octilo	Cetiol 868/Cognis	3,00
Dimeticona	Dow Corning 200 fluido 10 cst/Dow Corning	6,00

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% P/P
Octinoxato (protector solar)	Eusolex 2292 / EMD	7,5
Homosalate (protector solar)	Eusolex HMS / EMD	12,5
<i>Extracto purificado de Psoralea Corylifolia conteniendo 65% de bakuchiol</i>	<i>Invención presente</i>	2,00
Fase C		
Trietanolamina	TEA 99%/Union Carbide	0,12
Fase D		
Fenoxietanol, isopropilparabeno, isobutilparabeno, butilparabeno	Liquapar PE/Sutton	1,00
Total		100,00

La formulación 5B se prepara combinando por separado los ingredientes de cada una de las Fases A-1 y A-2. Después, la Fase A-2 se dispersa en la Fase A-1 y se calienta a 70-75°C. La mezcla de la Fase B se calienta entonces a 70-75°C y se añade a la dispersión de la Fase A-1/A-2 con agitación constante. Se homogeniza la mezcla hasta que se enfría a 60°C. A continuación, el pH se ajusta a 4,0-5,0 usando la Fase C. Después de esto, la Fase D se añade a la mezcla y la mezcla continuamente se mezcla hasta que se consigue una loción uniforme, sustancialmente homogénea.

Formulación 5C: Loción de protección solar rejuvenecedora de la piel

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% P/P
Fase A-1		
Agua (desmineralizada)		43,65
EDTA disódica		0,05
Propilenglicol		5,00
Fase A-2		
Goma de xantano	Vanzan NF/Vanderbilt	0,20
Fase B		
Estearato de PEG-6, ceteth-20, estearato de glicerilo, steareth-20, ácido esteárico	Tefose 2561/Gattefosse	10,00
Ácido esteárico	Emersol 132/Cognis	1,00
Aceite de ricino hidrogenado	Cutina HR/Cognis	1,00
Miristato de octildodecilo	M.O.D./Gattefosse	8,00
Dimeticona	Dow Corning 200 fluido 10 cst/Dow Corning	4,00
Feniltrimeticona	Dow Corning 556 Wax/Dow Corning	2,00
Avobenzona (protector solar)	Eusolex 9020	3,00
Octocrileno (protector solar)	Eusolex OCR	7,00
Homosalate (protector solar)	Eusolex HMS	10,00
Fase C		
Aceite de almendra dulce	Cropure Almond/Croda	3,00
<i>Bakuchiol</i>	<i>Presente invención</i>	1,00
Fase D		
Trietanolamina	TEA 99%/Union Carbide	0,10
Fase E		
Fenoxietanol, isopropilparabeno, isobutilparabeno, butilparabeno	Liquapar PE/Sutton	1,00
Total		100,00

La formulación 5C se hace mediante la dispersión de la fase A-2 en la fase A1 previamente mezclada y calentando a 70-75°C. Al mismo tiempo, los ingredientes de la Fase B se combinan y se calienta a 70-75°C y luego esa mezcla se añade a la mezcla de la Fase A1/A2 mientras se agita. La mezcla combinada se homogeniza hasta que la mezcla se enfría a 60°C. Se añade después la Fase C a 40°C. El pH después se ajusta a 5,0-6,0 con la fase D. Después de esto, se añade la fase E y se mezcla hasta que se consigue una mezcla uniforme, sustancialmente homogénea.

Formulación 5D: Protector solar de amplio espectro

Nombre INCI	Nombre registrado	% P/P
Phase A		
Avobenzona (protector solar)	Eusolex 9020	1,00
Estearato de glicerilo, Cetareth-15	Tego Care 215, pelets	3,00
Oleato de decilo	Cetiol V	5,00
Palmitato de isopropilo	-	5,00
Dimeticona	Mirasil DM 350	0,50
Alcohol estearílico	Lanette 18	2,00
Carbómero	Carbopol ETD 2050	0,10
Fase B		
Glicerina (aproximadamente 87%)	Glicerol	3,00
Ectoina	Rona Care Ectoin	0,50
Conservante		1,00
Agua, metoxicinamato de etihexilo (protector solar), sílice, PVP, clorfenesina, BHT	Eusolex UV-Pearls OMC	15,00
Agua	Agua, desmineralizada	c.s.
Fase C		
<i>Corylifolin</i>	<i>Presente invención</i>	0,50
Fase D		
Hidróxido sódico	Solución de hidróxido sódico al 10%	0,45
Fase E		
Perfume	Fragancia "Delicat"	0,20
Total		100,00

Los ingredientes de la Fase A y la Fase B se combinan por separado y cada mezcla se calienta a 80°C. Las fases A y B se combinan entonces con agitación constante. La mezcla combinada se homogeniza hasta que la mezcla se enfría a 60°C. La Fase C se añade después a 40°C. El pH entonces se ajusta a 5,0-6,0 con la fase D. Después de eso, se añade la fase E y se mezcla hasta que se consigue una mezcla uniforme, sustancialmente homogénea.

Formulación 5E: Protector solar rejuvenecedor de la piel y sensible a las quemaduras del sol

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% p/p
Fase A-1		
Agua (desmineralizada)		42,20
EDTA disódica		0,05
Propilenglicol		5,00
Fase A-2		
Goma de xantano	Vanzan NF/Vanderbilt	0,20
Fase B		
Estearato de PEG-6, ceteth-20, estearato de glicerilo, steareth-20, ácido esteárico	Tefose 2561/Gattefosse	10,00

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% p/p
Ácido esteárico	Emersol 132/Cognis	1,00
Aceite de ricino hidrogenado	Cutina HR/Cognis	1,00
Miristato de octildodecilo	M.O.D./Gattefosse	8,00
Dimeticona	Dow Corning 200, 50 cst/Dow Corning	4,00
Feniltrimeticona	Dow Corning 556, Wax/Dow Corning	2,00
Avobenzona (protector solar)	Eusolex 9020 / EMD	1,00
Octocrileno (protector solar)	Eusolex OCR / EMD	2,00
Homosalate (protector solar)	Eusolex HMS / EMD	10,00
Fase C		
Aceite de almendra dulce	Cropure Almond/Croda	3,00
Bisabolol	Bisabolol/Rona	1,00
<i>Corylifolin</i>	<i>Presente invención</i>	2,00
Fase D		
Extracto de fruta de <i>Phyllanthus emblica</i>	Emblica / EMD	0,50
Agua (desmineralizada)		5,00
Fase E		
Aminometilpropanol		0,05
Fase F		
Fenoxietanol, isopropilparabeno, isobutilparabeno, butilparabeno	Liquapar PE/Sutton	1,00
Total		100,00

La formulación 5E se hace combinando por separado los componentes de la Fase A-1 y la Fase A-2. La Fase A-2 se dispersa a continuación en la Fase A-1 y se calienta a 70-75°C. Al mismo tiempo, los ingredientes de la Fase B se combinan y se calientan a 70-75°C y luego esa mezcla se añade a la dispersión de fase A-1/A-2 mientras se agita. La mezcla combinada se homogeniza hasta que la mezcla se enfría a 60°C. La Fase C se añade luego a 30°C con agitación constante usando un mezclador de hélice. El pH se ajusta entonces a 5,0-6,0 con la fase D. Después de eso, se añaden secuencialmente las Fases E y F y se mezclan bajo condiciones de oscuridad hasta que se logra una mezcla uniforme.

Formulación 5F: Gel de protección solar anhidro libre de aceite

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% P/P
Fase A		
Ozokerita	White Ozokerite SP-1020/Strahl & Pitsch	3,00
Ciclometicona	Dow Corning 345 Fluid/ Dow Corning	20,00
Ciclometicona (y) polisilicona-11	Gransil GMC/Grant Industries	52,50
Octinoxate (protector solar)	Eusolex 2292 / EMD	7,50
Homosalate (protector solar)	Eusolex HMS / EMD	5,00
Fase B		
Oxicloruro de bismuto	Biron® LF-2000/Rona	2,00
Fase C		
Ciclometicona	Dow Corning 345 Fluid/ Dow Corning	3,60
Ciclometicona (y) crosopolímero de dimeticona	Dow Corning 9040 Silicone Elastomer Blend/ Dow Corning	5,40

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% P/P
<i>Bakuchiol</i>	<i>Presente invención</i>	1,00
Total		100,00

La formulación 5F se prepara mezclando los ingredientes de la fase A mientras se calienta a 70-75°C y mezclando hasta que se obtiene una mezcla clara y uniforme. La Fase B se dispersa luego en la mezcla de la fase A con mezclado. Los ingredientes de la Fase C son mezclados por separado hasta que la mezcla esté suave y sustancialmente libre de grumos. La mezcla de la Fase A/B se enfría entonces a 50-60°C y la Fase C se añade con mezclado hasta que se obtiene una mezcla sustancialmente uniforme.

5

Formulación 5G: Loción aerosol de protector solar autobronceadora

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% p/p
Fase A		
Estearato de glicerilo, ceteareth-20, alcohol cetearílico, ceteareth-12, palmitato de cetilo	Emulgade SE/Henkel	4,50
Ceteareth-20	Emulgin B2/Henkel	1,00
Éter dicaprílico	Cetiol OE/Henkel	5,00
Caprilato/caprato de coco	Cetiol LC/Henkel	5,00
Octinoxate (protector solar)	Eusolex 2292 / EMD	7,00
Octixalate (protector solar)	Eusolex OS / EMD	5,00
Oxibenzona (protector solar)	Eusolex 4360 / EMD	2,00
Fase B		
Agua desmineralizada		39,45
EDTA disódica		0,05
Fase C		
<i>3-Hidroxibakuchiol</i>	<i>Invención presente</i>	1,50
Fase D		
Agua desmineralizada		20,00
Propilenglicol		2,50
Dihidroxiacetona	Dihidroxiacetona/EMD	6,00
Propilenglicol (y) hidantoína DMDM (y) metilparabeno	Paragon/McIntyre	1,00
Total		100,00

La formulación 5G se prepara combinando los ingredientes de la fase A mientras se agita y se calienta a 80-85°C. La Fase B se calienta a 80-85°C y lentamente se añade la Fase A a la Fase B mientras se agita con un mezclador de hélice. Se homogeniza la mezcla de la Fase A/B y se permite que la mezcla se enfríe a alrededor de 40°C. La fase C se añade a continuación y se mezcla bien. Por separado, los ingredientes de la Fase D se combinan a temperatura ambiente mediante agitación. Una vez que la mezcla de las Fases A/B/C se enfría a 30°C, la Fase D se añade a continuación con mezcla. Si es necesario, el pH puede ajustarse a 3,5-4,0 usando ácido cítrico. La mezcla debe tener una viscosidad <100 cps, medida por un viscosímetro Brookfield RV# 1, 50 rpm @ 23°C.

10

Formulación 5H: Crema de protección solar

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% P/P
Fase A		
Dióxido de titanio (protector solar), alumina, simeticona	Eusolex® T-2000/Rona	10,00
Dipolihiidroxiestearato de poligliceril-2	Dehymuls PGPH/Cognis	4,00
Diisoestearato de poligliceril-3	Lamaform TGI FL/Cognis	2,00
Cera de abejas	Cera de abejas blanca SP 422/Strahl & Pitsch	3,00

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% P/P
Ácido isoesteárico	Emersol 871/Cognis	1,00
Estearato de zinc	Unichem ZS/Universal Preser-A-Chem	1,00
Carbonato de dicaprililo	Cetiol CC/Cognis	11,00
Tocoferol (antioxidante)	Vitamina E/Hoffmann- La Roche	2,00
<i>3-hidroxi Bakuchiol</i>	<i>Invención presente</i>	5,00
Propilparabeno	Nipasol M/Clariant	0,05
Fase B		
Agua (desmineralizada)		44,30
Sulfato magnésico	Sulfato magnésico heptahidrato/Rona	1,00
Metilparabeno	Nipagin M/Clariant	0,15
Glicerina	Emery 916/Cognis	5,00
Fase C		
Bisabolol	Rona Care® Bisabolol/Rona	0,50
Total		100,00

La formulación 5H se prepara combinando por separado los ingredientes de la Fase A y la Fase B y calentando cada mezcla a 80°C. A continuación se añade lentamente la fase B a la fase A mientras se agita. La mezcla se homogeniza a 65-55°C y después se enfría mientras se agita. Una vez que la temperatura alcanza 40°C, se añade la Fase C y la mezcla se mezcla hasta la uniformidad.

5 Formulación 5I: Loción de protección solar de amplio espectro

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% p/p
Fase A-1		
Agua desionizada		64,95
EDTA disódica		0,10
Propilenglicol		3,00
Glicerina		2,00
Fase A-2		
Copolímero de acrilatos/alcrilatos de alquilo C10-30	Carbopol EDT 2020/Goodrich	0,15
Goma de xantano	Vanzan NF/Vanderbilt	0,15
Fase B		
Alcohol cetílico, estearato de glicerilo, PEG-75, ceteth-20 y steareth-20	Emolium Delta / Gattefosse	4,00
<i>Bakuchiol</i>	<i>Presente invención</i>	1,00
Dimeticona	DC200 fluido, 100 cst/Dow	0,50
Copolímero de Olefinas C30-38/maleato de isopropilo/MA	Performa V1608 / New Phase Technologies	1,00
Benzoato de alquilo C12-15	Finsolv TN/Finetex	10,00
Avobenzona (protector solar)	Eusolex 9020 / RONA	2,00
Malonato de dietilhexil siringilideno (fotoestabilizador)	OxyneX ST / RONA	2,00
Homosalate (protector solar)	Eusolex HMS / RONA	8,00
Fase C		
Trietanolamina (99%)	TEA 99% / Union Carbide	0,15

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% p/p
Fase D		
Fenoxietanol (y) isopropilparabeno (y) isobutilparabeno (y) butilparabeno	Liquapar PE/ISP	1,00
Total		100,00

La formulación 5I se prepara combinando por separado los ingredientes de la Fase A-1 y la Fase A-2. La Fase A-2 a continuación, se dispersa en la mezcla de la Fase A-1 con agitación y se calienta a 75°C. Por separado, los ingredientes de la Fase B se combinan y se calientan a 75°C. La mezcla de la fase B se añade a continuación a la dispersión de la fase A-1/A-2 con agitación continua. La mezcla se homogeniza durante 10 minutos y se enfría a 45°C. Las Fases C y D se añaden a continuación, de forma secuencial y se mezcla hasta la uniformidad.

5

Formulación 5J: Loción de protección solar de autobronceado

Nombre INCI	Nombre registrado / Proveedor	% p/p
Fase A		
Agua desionizada		39,15
Goma de xantano	Keltro/Kelco	0,75
Propilenglicol	Propilenglicol	5,00
Metilparabeno		0,20
Propilparabeno		0,10
Fase B		
Steareth-10	Brij 76/ICI	0,70
Estearato de glicerilo (y) estearato de PEG-100	Arlacel 165/ICI	1,20
Estearato de PEG-40	Myrj 52-S/ICI	0,40
Alcohol cetearílico (y) ceteareth-20	Cosmowax J/Croda	1,00
Alcohol cetearílico		1,50
Ciclometicona	Dow Corning 344 Fluid/ Dow Corning	5,00
Dimeticona	Dow Corning 200 Fluid 100 cst/ Dow Corning	0,50
Neopentanoato de octildodecilo	Elefac I-205/Bernel	16,50
Avobenzona (protector solar)	Eusolex 9020 / EMD	1,00
Malonato de dietilhexil siringilideno (fotoestabilizador)	OxyneX ST / EMD	1,00
Homosalate (protector solar)	Eusolex HMS / EMD	5,00
Octisalate (protector solar)	Eusolex OS / EMD	5,00
Fase C		
<i>Bakuchiol</i>	<i>Invencción presente</i>	2,00
Fase D		
Agua desionizada		10,00
Dihidroxiacetona	Dihidroxiacetona/Rona	5,00
Total		100,00

La formulación 5J se preparó cargando el componente acuoso de la Fase A en un recipiente de mezcla. En condiciones de baja homogeneización, la goma de xantano de la fase A se rocía dentro y se mezcla hasta la uniformidad. Después se agregan el resto de los ingredientes de la fase A mientras se mantiene la homogeneización y se calienta la mezcla a 75-80°C. Se mezclan en un recipiente separado los ingredientes de la Fase B y se calienta a 85°C. Se prepara una emulsión mediante la adición de la fase B a la fase A y el ajuste de la velocidad del homogeneizador como sea necesario para asegurar la rotación de lote adecuada. La mezcla homogenizada se mantiene entonces a 85°C durante 10 minutos y después de dicha mezcla se cambia entonces de homogeneización a impulsor mezclando a 60°C. La mezcla se deja enfriar y se añade la fase C a aproximadamente 40°C y se mezcla

10

bien. Los ingredientes de la Fase D se mezclan por separado a temperatura ambiente con mezclado constante para asegurar la uniformidad. A continuación se añade la mezcla de la fase D a la mezcla de las Fases A/B/C a 40°C y se mezcla continuamente hasta que la mezcla alcanza la temperatura ambiente.

5 En cualquiera de las formulaciones indicadas anteriormente, el meroterpeno identificado podría fácilmente ser sustituido con otro meroterpeno tal como bakuchiol, corylifolin, hidroxi-bakuchiol, etc. Adicionalmente, estas formulaciones se almacenan y se envasan en vasos/recipientes de vidrio oscuro preferiblemente a fin de evitar su exposición a la luz, especialmente la luz ultravioleta, hasta su uso. Esto es especialmente importante para aquellas formulaciones que emplean absorbentes de UV orgánicos que son alterados químicamente y/o se vuelven inactivos una vez que absorben una cantidad dada de luz UV.

10 De manera similar, mientras que las formulaciones anteriores contienen muchos ingredientes distintos de los ingredientes críticos incluyendo tensioactivos, estabilizantes, agentes autobronceadores, antioxidantes y similares, estos ingredientes adicionales podrían fácilmente haber sido omitidos sin comprometer las propiedades de protección solar y anti-eritema de las mismas.

15 Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede, usando la descripción precedente, utilizar la presente invención en toda su extensión. Además, aunque la presente invención se ha descrito con respecto a formas de realización y ejemplos específicos anteriormente mencionados, debe apreciarse que otras formas de realización que utilizan el concepto de la presente invención son posibles. Las formas de realización específicas preferidas precedentes se deben interpretar, por lo tanto, como meramente ilustrativas, y no limitativas del resto de la descripción en modo alguno.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición de protección solar para uso en la prevención o disminución del daño inducido por el sol a la piel humana que comprende (i) al menos un bloqueador solar de UV-B o UV-A/UV-B activo en una cantidad convencional, (ii) de aproximadamente 0,1 a 10 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de bakuchiol y (iii) un vehículo aceptable dermatológicamente, dicho bakuchiol tiene una pureza de 95% o más y en donde la concentración de furocumarinas, psoraleno e isopsoraleno es menos del 0,1% basado en el peso del bakuchiol, de manera que la presencia de dichas furocumarinas, si las hay, no es suficiente para interferir con el efecto protector del aditivo bloqueante del sol o del bakuchiol.
2. La composición de protección solar de la reivindicación 1, en donde el activo protector solar es un bloqueador solar de UV-A/UV-B.
3. La composición de protección solar de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el activo protector solar es un bloqueador solar de UV-B.
4. La composición de protección solar de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además al menos un bloqueador solar activo de UV-A.
5. La composición de protección solar de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el bakuchiol está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 5 por ciento en peso.
6. La composición de protección solar de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el bakuchiol se añade como un extracto vegetal enriquecido derivado de *Psoralea corylifolia*, *Psoralea grandulosa* o *Otholobium pubescens*.
7. La composición de protección solar de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además uno o más ingredientes protectores de la piel y/o ingredientes de tratamiento de la piel seleccionados del grupo que consiste de antioxidantes, vitaminas, agentes antiinflamatorios, agentes autobronceado, hidratantes, emolientes, humectantes, y mezclas de los mismos.
8. Una composición de protección solar que comprende (i) al menos un bloqueador solar de UV-B o UV-A/UV-B activo en una cantidad convencional, (ii) de 0,1 a 10 por ciento en peso basado en el peso total de la composición de bakuchiol y (iii) un vehículo aceptable dermatológicamente a la piel, en donde el bakuchiol es al menos 95% puro y la concentración de furocumarinas, psoraleno e isopsoraleno es menos del 0,1% basado en el peso del bakuchiol, de manera que la presencia de dichas furocumarinas, si las hay, no es suficiente para interferir con el efecto protector del aditivo bloqueador del sol o del bakuchiol, para uso en la prevención del daño a la piel inducido por UV y/o eritema de la piel debido a la exposición a la luz del sol.
9. La composición de la reivindicación 8, en donde el bakuchiol está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 5 por ciento en peso.
10. La composición de protección solar de cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, en donde el bloqueador solar activo es UV-A/UV-B activo.
11. La composición de protección solar de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el bloqueador solar activo es UV-B activo.
12. La composición de protección solar de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde la composición de protección solar comprende además al menos un bloqueador solar UV-A activo.
13. La composición de protección solar de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, que comprende además uno o más ingredientes de protección de la piel y/o tratamiento de la piel seleccionados del grupo que consiste en antioxidantes, vitaminas, agentes antiinflamatorios, agentes autobronceadores, hidratantes, emolientes, humectantes, y sus mezclas.