

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 328**

51 Int. Cl.:

A01N 37/00	(2006.01)
A61K 31/19	(2006.01)
A61Q 19/08	(2006.01)
A61K 8/365	(2006.01)
A61K 8/49	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01)
A61K 8/67	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2013 PCT/US2013/064461**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14059225**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2013 E 13844714 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2906037**

54 Título: **Composiciones cosméticas que contienen al menos un flavonoide, ácido ferúlico y vitamina C o resveratrol**

30 Prioridad:

12.10.2012 US 201213650865

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

04.02.2019

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)
14, rue Royale
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**PAN, ZHI;
SIMONNET, JEAN-THIERRY;
MURTAUGH, ASHLEIGH y
SPOMER, JAMIE, IANNACONE**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 698 328 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 cosméticas que contienen al menos un flavonoide, ácido ferúlico y vitamina C o resveratrol

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a composiciones acuosas que comprenden al menos un flavonoide, y ácido ferúlico, y opcionalmente uno o varios antioxidantes adicionales, para uso cosmético.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La formación de radicales libres es un mecanismo fundamental ampliamente aceptado que lleva al envejecimiento de piel. Los radicales libres son moléculas altamente reactivas con electrones desaparejados que pueden dañar directamente varias membranas celulares, lípidos, proteínas, ARN y ADN. Los efectos perjudiciales de estas especies de oxígeno reactivo se inducen internamente durante el metabolismo normal y externamente a través de tensiones oxidantes varias. La exposición UV y la contaminación ambiental pueden acelerar el envejecimiento de la piel por la producción de radicales libres en la piel.

[0003] Los antioxidantes protegen las células del daño de la tensión oxidativa mediante la depuración de radicales libres e inhibiendo las siguientes reacciones de oxidación. La aplicación tópica de antioxidantes se utiliza ampliamente en productos de cuidado cutáneo para prevenir el envejecimiento cutáneo.

[0004] Previamente, en campos relacionados con la cosmética, se informó de que los polifenoles mostraban efectos sinérgicos con otros antioxidantes tales como la vitamina E o carotenoides. Se produjeron también efectos antioxidantes sinérgicos basados en una combinación de carotenoides y tocotrienoles.

[0005] La patente de EE.UU. 7,452,549, Nestec S.A., divulga una combinación antioxidante sinérgica de tocoles delta y polifenoles. La publicación de la solicitud de EE.UU. 2012/0071550, Lycored Ltd., divulga combinaciones sinérgicas de carotenoides y polifenoles. La patente de EE.UU. 5,686,082, L'Oreal, divulga composiciones cosméticas o farmacéuticas con una combinación de un polifenol y un extracto de ginkgo. La publicación de la solicitud de EE.UU. 2003/0206972, J.G. Babish y T. Howell, divulga composiciones que contienen carotenoides y tocotrienoles, y que tienen efectos antioxidantes sinérgicos.

[0006] La patente de EE.UU. 7,452,549 midió NO, TNF, PGE2, la inhibición de superóxido y mostró los efectos sinérgicos entre tocoles delta y polifenoles en la supresión de oxidación de lipoproteína de baja densidad en el suero. La publicación de la solicitud de EE.UU. 2012/0071550 utilizó la absorbancia UV y mostró combinaciones sinérgicas de polifenoles y carotenoides, las cuales se pueden utilizar para inhibir la producción de varios mediadores inflamatorios. Ninguna de estas patentes enseña el efecto sinérgico entre compuestos fenólicos propiamente dichos.

[0007] En otros campos, se utilizan asociaciones antioxidantes sinérgicas para mejorar la estabilidad oxidante de otra sustancia química en los mismos sistemas, tal como aceite lubricante, combustible biodiesel y otros polímeros termoplásticos. La patente de EE.UU. 6,121,209, Exxon, divulga un sistema antioxidante sinérgico. La publicación de la solicitud de EE.UU. 2011/0067294, K.Y.S. Ng et al., divulga el efecto de antioxidantes naturales y sintéticos en la estabilidad oxidante de biodiesel. La patente de EE.UU. 6,646,035, Clariant Finance(BVI) Limited, divulga combinaciones sinérgicas de antioxidantes fenólicos. La patente de EE.UU. 3,839,210, GAF Corporation, divulga composiciones antioxidantes que comprenden una mezcla sinérgica de un fenol, amito y sulfona.

[0008] Se conocen también las combinaciones de antioxidantes en los campos de suplementos nutricionales, alimentos y bebidas. La publicación de la solicitud de EE.UU. 2011/0136245, T. L. Parker, divulga interacciones sinérgicas de compuestos fenólicos que se encuentran en los alimentos. La publicación de la solicitud de EE.UU. 2005/0266121, T.C. Lines et al., divulga composiciones antioxidantes. La publicación de la solicitud de EE.UU. 2009/0110674, N.C. Loizou, divulga suplementos de salud. La patente de EE.UU. 6,733,797, W.K. Summers, divulga neurocéticos para mejorar la memoria y las capacidades cognitivas. La publicación de la solicitud de EE.UU. 2002/0110604, Ashni Naturaceutical, Inc., divulga composiciones que exhiben actividad antioxidante sinérgica. En estas patentes, se han notificado determinadas combinaciones fenólicas con proporciones específicas que se dan en productos alimenticios naturales en la publicación de la solicitud de EE.UU. 2011/0136245 solo para la conservación nutricional humana o alimenticia; ciertas combinaciones antioxidantes fenólicas se han notificado en la patente de EE.UU. 6,646,035 como una composición estabilizadora para polímeros termoplásticos que no son aplicables a cosméticos. Ninguna de estas patentes muestra los efectos sinérgicos entre compuestos de fenol/polifenol que se utilizan en formulaciones cosméticas.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] La invención proporciona composiciones acuosas que comprenden (a) al menos un flavonoide que es

baicaleína o taxifolina; (b) ácido ferúlico; y (c) al menos un antioxidante adicional que es vitamina C o resveratrol, y donde dicho flavonoide (a), ácido ferúlico (b) y antioxidante (c) están presentes en cantidades suficientes para producir actividad antioxidante sinérgica.

5 [0010] Las composiciones pueden opcionalmente contener al menos un hidrotropo, tal como cafeína o nicotinamida, que sea aceptable para utilizarse en composiciones cosméticas y/o al menos un glicol.

[0011] Otro aspecto de la invención proporciona métodos que comprenden la aplicación de una composición acuosa a la piel, la composición acuosa que comprende (a) al menos un flavonoide que es baicaleína o taxifolina; 10 (b) ácido ferúlico; y (c) al menos un antioxidante adicional que es vitamina C o resveratrol, y donde dicho flavonoide (a), ácido ferúlico (b) y antioxidante (c) están presentes en cantidades suficientes para producir actividad antioxidante sinérgica.

[0012] Estos y otros aspectos de la invención se establecen en las reivindicaciones anexas, y se describen con mayor detalle en la descripción detallada de la invención. 15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0013]

20

La figura 1 muestra un gráfico de resultados ORAC de compuestos individuales.

La figura 2 muestra un gráfico de resultados ORAC de asociaciones antioxidantes comparadas con valores previstos. Un asterisco (*) muestra la diferencia significativa entre valores previstos y medidos de >50%.

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0014] La presente invención proporciona composiciones acuosas que comprenden (a) al menos un flavonoide que es baicaleína o taxifolina; (b) ácido ferúlico; y (c) al menos un antioxidante adicional que es vitamina C o resveratrol, y donde dicho flavonoide (a), ácido ferúlico (b) y antioxidante (c) están presentes en cantidades 30 suficientes para producir actividad antioxidante sinérgica.

[0015] Las composiciones proporcionan efectos de protección más fuertes contra los radicales libres y los efectos perjudiciales de estas especies de oxígeno reactivo. 35

[0016] Se observaron fuertes efectos sinérgicos entre al menos un flavonoide, que es baicaleína o taxifolina, y ácido ferúlico, con vitamina C o resveratrol, los cuales se pueden aplicar en composiciones cosméticas.

[0017] Se determinó el sinergismo mediante la comparación de las capacidades antioxidantes de combinaciones de componentes medidas por ensayo de capacidad de absorbanza de radicales de oxígeno (ORAC) con valores previstos o aditivos de los compuestos individuales. El ORAC previsto es la capacidad antioxidante combinada de cada compuesto antioxidante individual en la asociación, medida individualmente y asumiendo que cada uno funciona independientemente. El valor previsto de ORAC de una asociación determinada se puede calcular utilizando la siguiente ecuación: $ORAC (total) = \text{suma de } ORAC (\text{compuesto } n, \text{ individualmente}) \text{ porcentaje } X (\text{compuesto } n, \text{ de uso en una composición cosmética}), n=1,2,3\dots$ La actividad antioxidante sinérgica está presente cuando un ORAC medido es significativamente mayor que el valor esperado. Significativamente mayor que el valor esperado se refiere a valores de ORAC medidos al menos un 25% más que los valores previstos. Algunas de las composiciones acuosas como se muestran en los ejemplos exhiben una actividad antioxidante sinérgica mayor que el 50%. 40 45 50

[0018] El ensayo de la capacidad de absorbanza de radicales de oxígeno (ORAC) es uno de métodos más frecuentemente utilizados para evaluar la capacidad de antioxidantes contra ROS (especies de oxígeno reactivo), específico para peróxido, el cual es uno de los radicales libres más importantes presentes en el entorno de la piel humana. 55

[0019] El ensayo ORAC mide la degradación oxidante de la sonda fluorescente (fluoresceína) después de mezclarse con generadores de radicales libres tales como compuestos de iniciador de azo (2,2'-Azobis(2-amidinopropano) dihidrocloruro, AAPH). Se considera que los iniciadores de azo producen el radical de peróxido mediante calentamiento, lo cual daña la molécula fluorescente, dando como resultado la pérdida de fluorescencia. Se considera que los antioxidantes protegen la molécula fluorescente de la degeneración oxidativa. Mediante la cuantificación del deterioro de fluorescencia utilizando un fluorímetro, se determina el grado de protección en comparación con un control estándar antioxidante Trolox. El resultado se expresa en μMol equivalente de Trolox. El equipo que puede automáticamente medir y calcular la capacidad está comercialmente disponible, tal como el lector de microplacas VarioSkan flash de Thermo Scientific. 60 65

[0020] Las referencias que divulgan ensayos ORAC incluyen: Cao G, Alessio H, Cutler R (1993). "Oxygen-radical

absorbance capacity assay for antioxidants". *Free Radic Biol Med* 14 (3): 303-11; Ou B, Hampsch-Woodill M, Prior R (2001). "Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe". *J Agric Food Chem.* 49 (10): 4619-26; Huang D, Ou B, Prior R (2005). "The chemistry behind antioxidant capacity assays". *J. Agric. Food Chem.* 53 (6): 1841-56; y Garrett AR, Murray BK, Robison RA, O'Neill KL (2010). "Measuring antioxidant capacity using the ORAC and TOSC assays". *Advanced Protocols in Oxidative Stress II: Methods in Molecular Biology (serie)*, Donald J Armstrong (ed) 594: 251-62.

[0021] El flavonoide, ácido ferúlico y componentes antioxidantes adicionales están presentes en las composiciones en cantidades suficientes para producir actividad antioxidante sinérgica. La actividad antioxidante sinérgica se puede determinar utilizando el ensayo ORAC.

[0022] Los flavonoides son un grupo específico de polifenoles. Los flavonoides son el grupo más abundante de compuestos de polifenol. Se categorizan, además, según la estructura química, en chalconas, flavonas, flavanonas, flavanoles, flavonoles, dihidroflavonoles, isoflavonoides, neoflavonoides, catequinas, antocianidinas, y taninos. Más de 4,000 flavonoides han sido identificados, muchos de los cuales se dan en frutas, verduras y bebidas (té, café, cerveza, vino y bebidas de fruta). Se ha notificado que los flavonoides tienen actividades antiviricas, anti-alérgicas, antiplaqueta, anti-inflamatorias, antitumorales y antioxidantes. Los flavonoides protegen a los lípidos y a los componentes de célula vitales del daño de las tensiones oxidativas mediante la depuración eficaz de radicales libres.

[0023] La baicaleína, un componente de la hierba medicinal china Huang-chin, es una flavona, un tipo de flavonoide. Es un antioxidante potente que demuestra efectos potentes contra las enfermedades de tensión oxidativa, inflamación, alergia, cáncer, infecciones bacterianas, etc.

[0024] El ácido ferúlico es un ácido hidroxicinámico, que se puede encontrar ampliamente en la cañaheja, las semillas de café, la manzana, la alcachofa, el cacahuete y la naranja, al igual que en ambas semillas y paredes celulares de plantas commelinídicas (tales como arroz, trigo, avena, y piña). Como muchos fenoles naturales, es un fuerte antioxidante muy reactivo hacia radicales libres y reduce la tensión oxidativa. Muchos estudios sugieren que el ácido ferúlico puede tener actividad antitumoral.

[0025] La cantidad de flavonoide o flavonoides presentes en las composiciones acuosas puede variar de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20%; aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%; o aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, basado en el peso total de la composición.

[0026] La cantidad de ácido ferúlico presente en las composiciones acuosas puede variar de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20%; aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%; o aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, basado en el peso total de la composición.

[0027] Las composiciones también pueden contener uno o varios antioxidantes adicionales que sea(n) diferente(s) del flavonoide(s) utilizado(s) en la composición y ácido ferúlico. Los antioxidantes adicionales pueden ser cualquier antioxidante adecuado para utilizarse en formulaciones cosméticas. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero de forma no limitativa, vitamina C, resveratrol, ácido tánico, polifenoles, aminoácidos y derivados de los mismos, imidazoles, péptidos tales como carnosina y derivados, carotenoides, carotenos (tal como α -caroteno, β -caroteno, y licopeno), α -hidroxiácidos (tal como ácido cítrico, ácido láctico o ácido málico), tocoferoles y derivados (tales como vitamina E), vitamina A, co-enzima Q10, bioflavonoides, glutathione, extractos de planta (tales como extracto de romero, extractos de hoja de olivo), y extractos de té verde. La cantidad de antioxidante adicional presente en las composiciones acuosas puede variar de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20%; aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20%; o aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10%, basado en el peso total de la composición.

[0028] Algunos compuestos antioxidantes tales como fenoles/polifenoles tienen una solubilidad muy baja en agua. Las composiciones acuosas pueden opcionalmente contener al menos un hidrotropo o al menos un glicol para aumentar la solubilidad de los antioxidantes en agua.

[0029] Los hidrótrapos (o agentes hidrotrópicos) son una clase diversa de compuestos hidrosolubles que se caracterizan por una estructura molecular anfífila y una capacidad para aumentar drásticamente la solubilidad de moléculas orgánicas poco solubles en agua. La cantidad de hidrótrapos presente en las composiciones acuosas puede variar de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20%; aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10%; o aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, basado en el peso total de la composición.

[0030] Muchos hidrótrapos tienen una estructura aromática con una fracción iónica, mientras que alguno de ellos son cadenas de alquilo lineales, como se enumera en la tabla a continuación. Aunque los hidrótrapos evidentemente se asemejan a surfactantes y tienen la capacidad de reducir la tensión superficial, sus unidades hidrofóbicas pequeñas y cadenas de alquilo relativamente más cortas los distinguen como una clase separada de anfífilos. En consecuencia, su hidrofobicidad no es suficientemente alta para crear estructuras autoasociadas

bien organizadas, tales como micelas, incluso con una concentración alta.

[0031] Las moléculas hidrotópicas comunes incluyen: sodio 1,3-benzenedisulfonato, benzoato sódico, sodio 4-piridinecarboxilato, salicilato de sodio, sulfonato de benceno de sodio, cafeína, sulfonato de p-tolueno de sodio, butilo de sodio monoglicolsulfato, ácido 4-aminobenzóico HCl, cumeno sulfonato de sodio, *N,N*-dietilnicotinamida, *N*-picolilnicotinamida, *N*-alilnicotinamida, 2-metacrilolioxietil fosforilcolina, resorcinol, butilurea, pirogalol, *N*-picolilacetamida 3,5, procaina HCl, prolina HCl, nicotinamida, piridina, 3-picolilamina, ibuprofeno de sodio, sodio xilenesulfonato, carbamato etilo, hidrocloreuro piridoxal, benzoato sódico, 2-pirrolidona, etilurea, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilacetamida, e isoniazida. Los hidrótopos pueden encontrarse en Lee J. et al., "Hydrotropic Solubilization of Paclitaxel: Analysis of Chemical Structures for Hydrotropic Property", *Pharmaceutical Research*, Vol. 20, nº 7, 2003; y Lee S. et al., "Hydrotropic Polymers: Synthesis and Characterization of Polymers Containing PicoIylnicotinamide Moieties", *Macromolecules*, 36, 2248-2255, 2003.

[0032] Hidrótopos cosméticamente aceptables se refiere a hidrótopos que se pueden utilizar en composiciones cosméticas. Mientras los hidrótopos representan una amplia clase de moléculas utilizadas en campos varios, las aplicaciones cosméticas estarán limitadas debido a restricciones de seguridad y tolerancia. Los hidrótopos adecuados para utilizarse en cosméticos incluyen, pero de forma no limitativa, nicotinamida (vitamina B3), cafeína, sodio PCA (sal de sodio de ácido carbónico de pirrolidona), salicilato de sodio, urea y urea de hidroxietilo.

[0033] Las composiciones acuosas también pueden comprender al menos un aditivo convencionalmente utilizado en el campo de cosméticos el cual no afecta a las propiedades de las composiciones según la invención, tales como espesantes, fragancias, agentes perlados, conservantes, protectores solares, polímeros aniónicos o no iónicos o catiónicos o anfotéricos, proteínas, hidrolizados de proteínas, ácidos grasos, tales como ácido 18-metileicosanoico, vitaminas, pantenol, siliconas, aceites de origen vegetal, animal, mineral o sintéticos, agentes gelificantes, antioxidantes, solventes, fragancias, productos de relleno, agentes de selección, absorbentes de olor y materiales de coloración. Estos aditivos pueden estar presentes en la composición según la invención en proporciones no limitadas, pero que ventajosamente están en el rango de 0 a 50% en peso, o 1 a 50% en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0034] Las composiciones acuosas comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 99,9% en peso de agua, con respecto al peso total de la composición. La cantidad de agua en la composición puede variar aproximadamente de 1 a 99,5%; aproximadamente 1 a 60%; o aproximadamente de 1 a 50%, basado en el peso total de la composición.

[0035] El pH de las composiciones acuosas no está limitado pero está generalmente entre 2 y 12, o entre 3 y 9. El pH se puede ajustar al valor deseado mediante la adición de una base (orgánica o inorgánica) a la composición, por ejemplo amoniaco o una (poli)amina primaria secundaria o terciaria, tal como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, isopropanolamina o 1,3-propanediamina, o alternativamente mediante la adición de un ácido orgánico o inorgánico, ventajosamente un ácido carboxílico, tal como, por ejemplo, ácido cítrico.

[0036] Generalmente, cualquier composición de la invención puede ingerirse, inyectarse o aplicarse tópicamente en la piel (sobre cualquier región cutánea del cuerpo) o a las membranas mucosas (orales, yugales, gingivales, genitales, conjuntivales y similares). Dependiendo del método de administración en cuestión, la composición se puede proporcionar en cualquier forma de dosificación normalmente utilizada.

[0037] Para la aplicación tópica en la piel, la composición puede tener la forma en particular de soluciones oleaginosas o acuosas o de dispersiones del tipo loción o suero, de emulsiones con una consistencia líquida o semi-líquida de tipo leche obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (aceite en agua) o viceversa (agua en aceite), o de suspensiones o emulsiones con una consistencia blanda del gel acuoso o anhidro o tipo crema, o también de microcápsulas o micropartículas, o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico o de espumas. Estas composiciones se preparan según los métodos usuales.

[0038] Para inyección, la composición puede proporcionarse en forma de lociones acuosas u oleaginosas o en forma de suero. Para los ojos, la composición puede proporcionarse en forma de gotas y, para la ingestión, puede proporcionarse en forma de cápsula, gránulos, jarabes o comprimidos.

[0039] Las cantidades de los varios constituyentes de las composiciones según la invención son aquellas utilizadas de forma convencional en los campos en cuestión.

[0040] En el campo de los cosméticos, estas composiciones constituyen en particular cremas para limpiar, proteger, tratar o cuidado de la cara, las manos, los pies, arrugas anatómicas importantes o el cuerpo (por ejemplo, cremas de día, cremas de noche, cremas desmaquillantes, cremas de base de maquillaje o cremas solares), bases de maquillaje líquidas, leches desmaquillantes, leches protectoras o para el cuidado del cuerpo, leches solares, lociones, geles o espumas de cuidado de la piel, tales como lociones de limpieza, lociones

solares, lociones de bronceado artificial, composiciones de baño, composiciones desodorantes que comprenden un agente bactericida, geles o lociones para después del afeitado, cremas depilatorias, composiciones para aliviar picaduras o mordeduras de insectos, composiciones para aliviar el dolor o composiciones para tratar determinadas enfermedades cutáneas, tales como eczema, rosácea, psoriasis, liquen y prurito severo.

5 [0041] Las composiciones según la invención se pueden preparar mediante la mezcla de los componentes en agua utilizando métodos conocidos en la técnica.

10 [0042] Pueden utilizarse hidrótrofos o glicoles para aumentar la solubilidad de los componentes de las composiciones acuosas si la solubilidad en agua de cualquiera de los componentes es baja. Una solución hidrotrófica se prepara mediante la disolución completa de uno o varios agentes hidrotróficos en el agua. El(los) componente(s) se añaden entonces y se mezclan utilizando una barra de agitación o cualquier otro mezclador. La solubilización de los componentes se produce en pocos minutos, y se mezcla continuamente hasta obtener una solución estable y clara, normalmente en menos de una hora de mezcla. No se necesita ningún calor para disolver compuestos fenólicos siguiendo este procedimiento. Todo se prepara a temperatura ambiente para mantener la estabilidad de los compuestos fenólicos. Esto es extremadamente útil para proteger la actividad de ciertos compuestos y también hace el proceso mucho más fácil.

20 Ejemplos:

Ejemplo 1

25 [0043] Para evaluar muestras utilizando ORAC, se disuelven compuestos en el tampón NaH₂PO₄ basado en agua. Por lo tanto, normalmente solo los compuestos hidrofílicos se pueden evaluar en este ensayo. Aunque la concentración requerida es muy baja en el ensayo y determinados solventes orgánicos tales como etanol o acetona pueden utilizarse para ayudar a la solubilización, sigue habiendo algún problema para ciertos compuestos con una solubilidad muy limitada. Aquí, mediante la utilización de hidrótrofos, podrían prepararse soluciones basadas en agua clara para asociaciones antioxidantes. Estas soluciones fueron utilizadas para probar el ORAC de diferentes asociaciones. Los hidrótrofos utilizados, cafeína y nicotinamida han sido evaluados ambos individualmente y en la solución para asegurarse de que no tienen influencia en la capacidad de compuestos antioxidantes.

35 [0044] Todos los antioxidantes seleccionados para el diseño de asociación muestran una potente capacidad en el ensayo ORAC, mientras que los hidrótrofos que acaban de utilizarse para aumentar la solubilidad de ciertos antioxidantes no tienen capacidad por ellos mismos. Los resultados de los compuestos individuales se muestran en la figura 1.

40 [0045] La solubilidad en agua de la baicaleína y del ácido ferúlico es muy baja. Utilizando hidrótrofos (5% cafeína o 5% cafeína y 5% nicotinamida) o utilizando solventes orgánicos tales como glicoles y alcohol, podemos co-formular los dos juntos con o sin un tercer antioxidante tal como resveratrol o vitamina C en una solución basada en agua. Las capacidades antioxidantes de diferentes asociaciones se determinaron por ORAC y se compararon con sus valores ORAC previstos que son el aditivo de cada compuesto individual en las fórmulas evaluadas. Se muestran composiciones detalladas y resultados evaluados en la tabla 1 y figura 2.

45

Tabla 1. Composiciones de muestras de solución evaluadas.

Número de muestra	Composición
1	Control: 5% cafeína y 5% nicotinamida en agua
2	0.5% baicaleína + 5% cafeína y 5% nicotinamida en agua
3	0.5% baicaleína, 0.5% ácido ferúlico + 5% cafeína y 5% nicotinamida en agua
4	0.5% baicaleína, 0.5% ácido ferúlico, 10% Vit C + 5% cafeína y 5% nicotinamida en agua y glicoles
5	0.5% baicaleína, 0.5% ácido ferúlico, 10% Vit C + 5% cafeína en agua y glicoles
6	0.5% baicaleína, 0.5% resveratrol, 10% Vit C + 5% cafeína en agua y glicoles
7	0.5% resveratrol, 0.5% ácido ferúlico + 5% cafeína y 5% nicotinamida en agua y glicoles
8	0.5% baicaleína, 0.5% ácido ferúlico, 0.5% resveratrol, + 5% cafeína y 5% nicotinamida en agua y glicoles
9	0.75% taxifolina, 0.5% ácido ferúlico, 0.5% resveratrol, + 5% cafeína y 5% nicotinamida en agua y glicoles

Vit C se refiere a vitamina C.

5 [0046] Solo ocurrieron efectos sinérgicos fuertes cuando la baicaleína y el ácido ferúlico se coformularon con un tercer antioxidante tal como vitamina C o resveratrol como se muestra en la muestra 4, 5 y 8. El efecto sinérgico no es tan obvio sin un tercer antioxidante como se muestra en la muestra 3. Tal sinergia no apareció cuando se retiró o la baicaleína o el ácido ferúlico de la asociación como se muestra en la muestra 6 y 7. Cuando otro compuesto flavonoide, taxifolina sustituyó la baicaleína, se observó también una fuerte sinergia como se muestra en la muestra 9.

10 [0047] Debido a que estas pruebas fueron realizadas en soluciones basadas en agua, la asociación identificada está preparada aquí para aplicarse a cualquier producto cosmético para proporcionar una protección más fuerte contra los radicales libres.

15 Ejemplo 2

Preparación A: Suero

[0048]

20

Fase	Componente	% en peso del total
A	Glicol de propileno	10
A	Glicol de dipropileno	10
A	Etanol	10
A	Ácido ferúlico	0.5
A	Baicaleína	0.4
B	Agua	49
B	Vitamina C	10
B	Cafeína	5
B	Nicotinamida	5
B	Baicaleína	0.1

La preparación A está hecha de la siguiente manera utilizando los componentes enumerados anteriormente.

25 [0049] Los componentes de la fase de glicol (Fase A) se mezclaron a 65 °C excepto el etanol. Después de haberse obtenido una solución clara y de haberse enfriado hasta estar a temperatura ambiente, se añadió el etanol. Al mismo tiempo, los componentes de la fase acuosa (fase B) se mezclaron a temperatura ambiente hasta obtenerse una solución clara. La fase de glicol se añadió entonces en la fase acuosa agitándose constantemente durante otra hora y se obtuvo el suero deseado. El pH final fue ajustado a 4.5 utilizando NaOH.

30

Ejemplo 3. Preparación B: Crema

[0050]

35

Fase	Componente	% en peso del total
A1	Agua	57.5
A1	Nicotinamida	5
A1	Cafeína	5
A1	Baicaleína	0.5
A1	Resveratrol	0.5
A1	Ácido ferúlico	0.5

ES 2 698 328 T3

A2	Glicerina	10
A2	Goma xantana	0.2
A2	Conservantes	1
B	Carbonato de dicaprililo	3
B	Dimeticona	3
B	Alcohol de dicaprililo y cetearth-20	4
B	Estearato de glicerilo y estearato PEG-100	4.5
C	Amonio de dimeticona	4
C	Poliacriloldimetil taurato	0.3
D	Nilón 12	1

La preparación B está hecha de la siguiente manera utilizando los componentes enumerados anteriormente.

- 5 [0051] Los componentes de la fase 1 se mezclaron a temperatura ambiente en la secuencia hasta que se obtuvo una solución clara. En contenedores separados, la fase A2 fue pre-suspendida y luego añadida en la fase A1 agitándose constantemente y se calentó a 65 °C. Al mismo tiempo, los componentes de la fase B se mezclaron y se disolvieron completamente a 65 °C. Luego la fase B se añadió en la fase A y se emulsionó durante 10-15 minutos. Se detuvo entonces el calentamiento y se continuó la mezcla. Se añadió la fase C y se mezcló durante otros 10 minutos. Después de que la temperatura bajara por debajo de 40 °C, se añadió la fase D y se mezcló durante 10-15 minutos (barrido lateral) o hasta que los polvos se dispersaron completamente y se obtuvo la emulsión deseada.

REIVINDICACIONES

1. Composición acuosa que comprende

- 5 (a) al menos un flavonoide que es baicaleína o taxifolina;
 (b) ácido ferúlico; y
 (c) al menos un antioxidante adicional que es vitamina C o resveratrol, y

10 donde dicho flavonoide (a), ácido ferúlico (b) y antioxidante (c) están presentes en cantidades suficientes para producir actividad antioxidante sinérgica.

2. Composición según la reivindicación 1 que comprende además al menos un hidrótopo.

15 3. Composición según la reivindicación 2 donde dicho hidrótopo es cafeína o nicotinamida.

4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad de flavonoides varía de 0.01% a 20%, de 0.1 a 20% o de 0.1 a 10%, basado en el peso total de la composición.

20 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad de ácido ferúlico varía de 0.01 a 20%, de 0.1 a 20% o de 0.1 a 10%, basado en el peso total de la composición.

25 6. Método que comprende la aplicación de una composición acuosa a la piel, dicha composición acuosa comprende (a) al menos un flavonoide que es baicaleína o taxifolina; (b) ácido ferúlico y (c) al menos un antioxidante adicional que es vitamina C o resveratrol, donde dicho flavonoide (a), ácido ferúlico (b) y al menos un antioxidante adicional están presentes en cantidades suficientes para producir actividad antioxidante sinérgica.

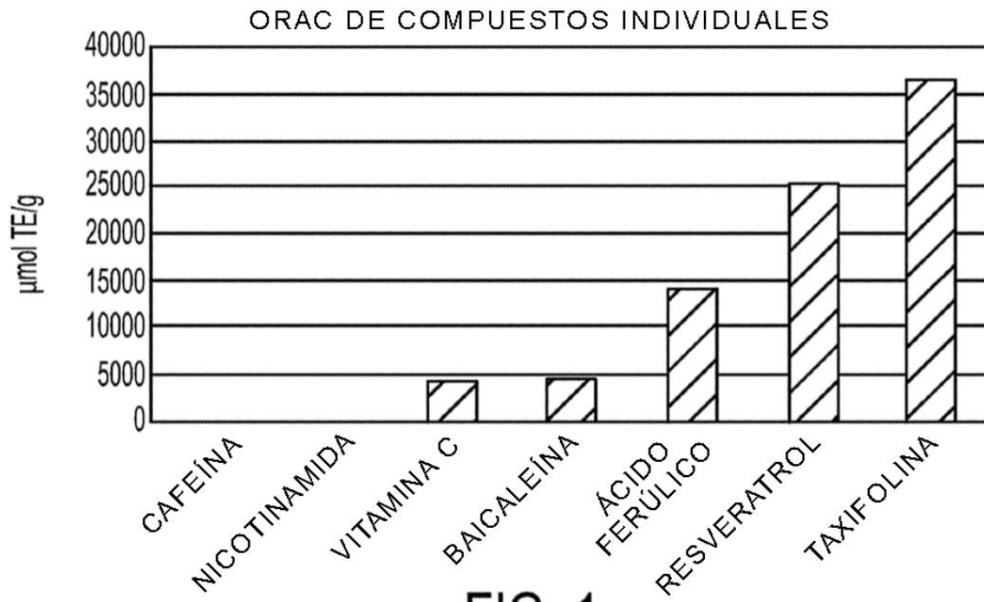


FIG. 1

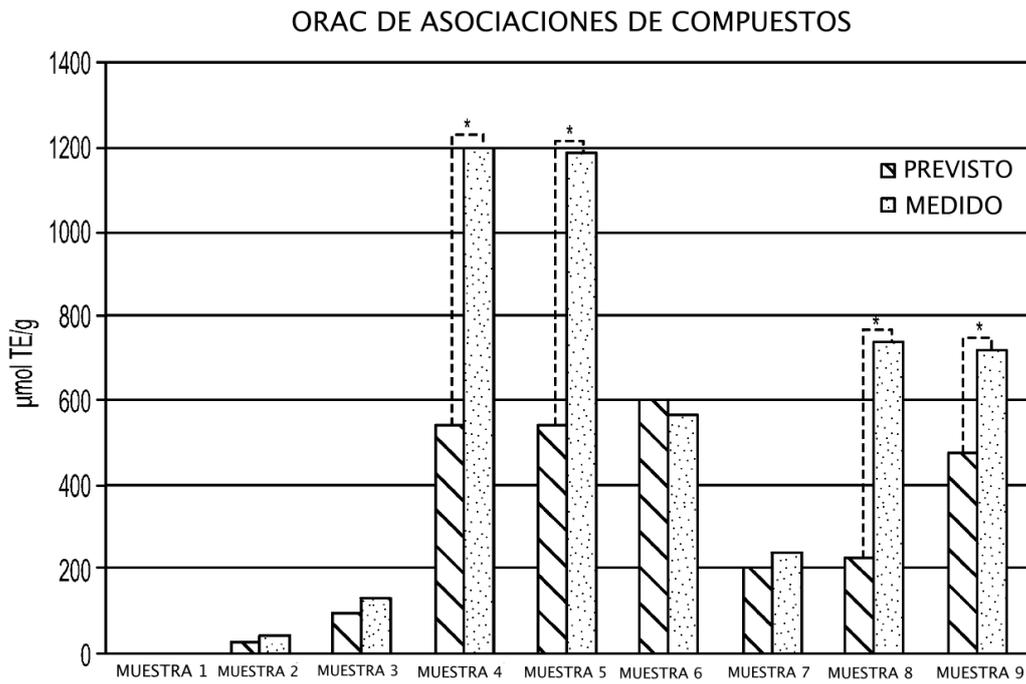


FIG. 2