



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 931**

51 Int. Cl.:

A61K 8/60 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03729472 .5**

96 Fecha de presentación : **16.01.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1465589**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2004**

54 Título: **Composición para el aclarado de la piel.**

30 Prioridad: **18.01.2002 US 349224 P**
11.04.2002 US 120156

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.07.2010

73 Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE
NATREON Inc.

72 Inventor/es: **Chaudhuri, Ratan, K. y**
Marchio, Francois

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 342 931 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

Composición para el aclarado de la piel.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a nuevas composiciones para el aclarado de la piel o para el blanqueo de la piel o para uniformizar la tonalidad del color de la piel y a métodos para la administración de la misma para sus aplicaciones farmacéuticas, cosméticas y estéticas.

10

Fundamento de la invención

Tal como ha sido establecido en la literatura científica, el tipo y la cantidad de melanina sintetizada por el melanocito y su esquema de distribución en los queratinocitos circundantes determina el color real de la piel humana. La melanina forma a través de una serie, que comprende reacciones de oxidación, el aminoácido constituido por la tirosina en presencia del enzima tirosinasa. La primera etapa es la más crítica debido a que el resto de las secuencias de la reacción puede producirse de manera espontánea a pH fisiológico. De este modo, la tirosinasa convierte a la tirosina para dar dihidroxifenilalanina (DOPA) y a continuación para dar dopaquinona. A continuación, la dopaquinona se convierte en dopacromo, por medio de una autooxidación, y por último se convierte en dihidroxiindol o en ácido dihidroxiindol-2-carboxílico (DHICA) para formar eumelanina (pigmento pardo-negro). La última reacción se lleva a cabo en presencia de dopacromo tautomerasa y de DHICA oxidasa. En presencia de cisteína o de glutatona, la dopaquinona se convierte en cisteinil DOPA o en glutatona DOPA. A continuación se forma la feomelanina, que es un pigmento amarillo-rojo.

El color de la piel y su intensidad depende, por consiguiente, de la tasa de formación de la melanina, de su grado de polimerización, de la velocidad de exfoliación y del espesor de la capa córnea, es decir la capa que contiene la mayor parte del pigmento. Para un tratamiento más detallado de la vía de pigmentación, se hace referencia a la publicación "Skin Depigmenting Agents", Michael P. Tabibran M.D., (Medicine Journal, julio 8, 2001, Vol. 2, noviembre 7.)

En general, para reducir la pigmentación cutánea es necesario reducir la tasa de formación de la melanina por medio de la inhibición de la tirosinasa al mismo tiempo que se retarda su polimerización y la aceleración de la exfoliación de la capa córnea.

Con objeto de aclarar la piel o de blanquear la piel o de uniformizar la tonalidad del color de la piel, el agente de aplicación tópica para aclarar la piel o para blanquear la piel o para uniformizar la tonalidad del color de la piel debe tener un efecto aclarante de la piel, blanqueante de la piel o uniformizante de la tonalidad del color de la piel únicamente sobre el área que debe ser tratada sin producir irritación ni una pigmentación secundaria post-inflamatoria y no debe provocar un efecto sistémico de despigmentación ni una reacción alérgica.

De manera adicional, el aclarado de la piel, el blanqueo de la piel o la uniformización de la tonalidad del color de la piel debe ser efectiva para la pigmentación cutánea normal y sus excesos: con inclusión pero sin limitación para las manchas cutáneas lentigo senilis, cloasma, hiperpigmentación tras la utilización de productos fotosensibilizantes, y manchas pardas de cicatrices.

En la patente francesa 2730408, publicada el 14 de agosto de 1996, se han propuesto composiciones para regular la pigmentación cutánea, basadas en extractos de frutos entre los que se encuentra la grosella espinosa de la India *Phyllanthus emblica* (sinónimo *Embllica officinalis*). La composición puede estar basada en un extracto alcohólico diluido obtenido a partir de la *Phyllanthus emblica* o puede estar basada en un extracto obtenido, por ejemplo, simplemente por prensado de la fruta.

Tanto los extractos obtenidos por prensado como los extractos obtenidos por maceración alcohólica pueden ser concentrados a continuación a una temperatura moderada bajo presión reducida, de manera preferente por debajo de 50°C, a continuación pueden llevarse opcionalmente al estado seco por medio de un secado por liofilización o por medio de cualquier otro método bajo presión reducida y a una temperatura situada por debajo de 50°C de tal manera que se evite la degradación de los ingredientes activos del fruto. Los ejemplos 3, 6 y 8 de la patente francesa 2730408 ilustran con mayor detalle la manufactura y los usos de los extractos basados en la *Phyllanthus emblica*.

Sin embargo, en esta patente francesa no se encuentra ninguna indicación sobre la composición ni sobre la naturaleza química de los extractos definidos. Por el contrario, en la patente norteamericana 6,124,268, Ghosal, concedida el 26 de septiembre de 2000, titulada "Composiciones oxidantes naturales, método para la obtención de las mismas y formulaciones cosméticas, farmacéuticas y nutricionales de las mismas -Natural Oxidant Compositions, Method For Obtaining Same And Cosmetic, Pharmaceutical and Nutritional Formulations Thereof-" se ha establecido la composición química de los extractos de *Embllica officinalis* obtenidos por extracción de la fruta fresca a temperaturas elevadas, por ejemplo a 70°C, empleándose una solución salina acuosa o alcohólico-acuosa muy diluida, por ejemplo entre un 0,1 y un 5%. Mediante este proceso de extracción, en presencia de cloruro de sodio, por ejemplo, se evita la hidrólisis de los enzimas glicosídicos en la planta y el producto queda protegido contra la infestación microbiana.

ES 2 342 931 T3

En la patente de Ghosal, la mixtura antioxidante de los constituyentes ha sido descrita con el nombre de "CA-PROS", estableciéndose en la reivindicación 8 de la patente, por ejemplo, la composición de la manera siguiente:

Una mixtura antioxidante que comprende, de manera esencial, en peso (1) y (2) aproximadamente desde un 35 hasta un 55% de derivados del ácido gálico/elágico y derivado de la 2-ceto-glucono- δ -lactona; (3) aproximadamente desde un 4 hasta un 15% del ácido 2,3-di-O-galoil-4,6-(S)-hexahidroxidifenoilglucónico; (4) aproximadamente desde un 10 hasta un 20% de la 2,3,4,6-bis-(S)-hexahidroxidifenoil-D-glucosa; (5) aproximadamente desde un 5 hasta un 15% del 3',4',5,7-tetrahidroxiflavona-3-O-ramnoglucósido; y (6) aproximadamente desde un 10 hasta un 30% de oftanoides del ácido gálico/elágico. @

Los nombres comunes de los compuestos enumerados son (1) y (2) Emblicanina A y Emblicanina B, (3) Punigluconina, (4) Pedunculagina y (5) Rutina. No existe ninguna mención de su utilidad como un agente para el aclarado de la piel o para el blanqueo de la piel o para uniformizar la tonalidad del color de la piel que haya sido indicada por Ghosal.

Con relación a la aceptabilidad de los productos de la patente francesa y de la patente norteamericana con objeto de aclarar la piel, existen uno o varios inconvenientes.

Un objeto de la presente invención consiste, por consiguiente, en proporcionar una nueva composición y un método para aclarar la piel o para blanquear la piel o para uniformizar la tonalidad del color de la piel para las indicaciones cosméticas y dermatológicas, que han sido descritas precedentemente, entre otras.

Por medio de un estudio ulterior de esta solicitud, se pondrán de manifiesto otros objetos y ventajas de la invención.

Sumario

Se ha descubierto que una composición antioxidante normalizada muy próxima, pero nueva, basada en un extracto de *Emblica officinalis*, proporciona una composición blanqueante de la piel más aceptable y un método de uso.

La composición antioxidante usada en la presente invención comprende una modificación de la composición CA-PROS, que comprende un extracto normalizado de taninos hidrolizables de bajo peso molecular (< 1.000), más de un 40%, de manera preferente entre un 50 y un 80% p/p de Emblicanina A, de Emblicanina B, de Pedunculagina y de Punigluconina con bajos niveles ($< 1\%$, p/p) de flavonoides totales pudiendo ser incorporados los productos resultantes de la invención en formulaciones elegantes de color blanco hasta blanco hueso. Una composición de este tipo ha sido descrita con mayor especificidad en las páginas 28 a 30 de la publicación Soap, Perfumery and Cosmetics, de agosto de 2001, teniendo el artículo por título Ingredients/Emblica, Bearing Fruit, by Ratan K. Chaudhuri. Sin embargo, en el artículo no se hace mención a cualquier flavonoide y mucho menos a las cantidades máximas aceptables en la composición.

De conformidad con la presente invención, los flavonoides totales se mantienen a un nivel que no imparte el color deseado, por ejemplo de manera general, en peso, por debajo de aproximadamente un 1,0%, de manera preferente por debajo de aproximadamente un 0,8% y de una manera más preferente por debajo de aproximadamente un 0,6 %. En comparación, los productos comercialmente competitivos tienen contenidos significativamente mayores de flavonoides totales y presentan un color significativamente más oscuro. Por consiguiente, las concentraciones deseadas de la especie Rutina de flavonoides (3',4',5',7-tetrahidroxiflavona-3-O-ramnoglucósido) en el extracto normalizado se encuentran por debajo de un 0,01%, por debajo de un 0,001% y por debajo de un 0,0001%, siendo particularmente preferente un valor comprendido entre un 0,01 y un 0,001%. Las concentraciones más preferentes de los componentes son de un uno por ciento en peso basado en el extracto seco total:

Identificación del producto	Concentraciones más preferentes en % en peso
Emblicanina A	20-35
Emblicanina B	10-20
Pedunculagina	15-30
Punigluconina	3-12
Flavonoides totales	< 1

ES 2 342 931 T3

La composición normalizada puede presentar desviaciones en porcentaje medio de estos valores preferentes de:

Identificación del producto	Desviación preferente	Desviación más preferente
Emblicanina A	$\pm 10 \%$	$\pm 5 \%$
Emblicanina B	$\pm 10 \%$	$\pm 5 \%$
Pedunculagina	$\pm 10 \%$	$\pm 5 \%$
Punigluconina	$\pm 10 \%$	$\pm 5 \%$
Flavonoides totales	$\pm 10 \%$	$\pm 5 \%$

La composición antioxidante puede ser obtenida por medio de la eliminación de los flavonoides totales por medio de una cromatografía en columna de fase inversa o HPLC empleándose un sistema solvente constituido por acetonitrilo, agua / ácido fosfórico (20/80/1) o de otras combinaciones de solventes puesto que se eluyen más rápidamente que los taninos de bajo peso molecular. Así mismo, por medio de la selección de la localización geográfica, el extracto del fruto *Phyllanthus emblica* puede proporcionar un nivel substancialmente menor de flavonoides totales ($< 1,0\%$). Se ha observado que el tamaño medio de los frutos recogidos de algunas partes del este de la India, durante octubre-noviembre, una vez realizada la extracción del agua y después del secado, proporcionan la composición antioxidante preferida en forma de un polvo con el bajo contenido total en flavonoides deseado. Por consiguiente, cuando se analiza el contenido total en flavonoides de los extractos y se seleccionan aquellos extractos que contienen el bajo contenido en flavonoides totales deseado, es posible preparar un extracto normalizado.

En el contexto de la presente invención el concepto de "flavonoides" incluye una familia de compuestos que presentan una cresta 350 nm cuando se analizan por medio de los datos el espectro UV. Ejemplos de flavonoides incluyen, pero no se limitan, a los flavonoles y las flavonas, siendo una especie de las mismas la rutina tal como se ha descrito precedentemente.

En general, el extracto normalizado se vende en forma de un polvo en forma envasada, por ejemplo en tambores, en cantidades de al menos 500 g como mínimo, con muestras que pesan aproximadamente 50 g. De la misma manera, son posibles suministros comerciales de mayor o menor tamaño, consistiendo la única condición en que el polvo haya sido analizado en el envase y esté conforme con las especificaciones, que han sido tabuladas precedentemente. Con objeto de obtener el polvo envasado con las especificaciones deseadas, un proceso opcional comprende en mixturar diferentes cargas de extracto en polvo con, al menos, una carga que tenga una menor especificación, pero con la mixtura que cumpla las especificaciones.

El extracto normalizado resultante en forma de material pulverulento se incorpora a continuación en un excipiente aceptable desde el punto de vista cosmético o farmacéutico, que tenga, de manera preferente, un pH situado aproximadamente entre 3 y 6,5. El excipiente es cualquiera de los excipientes convencionales para administración tópica y es empleado, de manera preferente, en una concentración comprendida entre aproximadamente un 90% y un 99,7%, de manera preferente comprendida entre un 95 y un 99,5. (En otras palabras, la concentración de la composición antioxidante de la presente invención está comprendida, por regla general, entre un 0,3 y un 10% en peso, de manera preferente está comprendida entre un 0,5 y un 5% en peso).

Además de los desórdenes, que han sido citados precedentemente, o incluidos en los mismos, para los cuales puede ser empleada esta invención, se encuentran, sin limitación: la reducción de las pecas, la reducción de la tonalidad de la población amarilla en pieles asiáticas y la inhibición de la discromia de la piel relacionada con el proceso de envejecimiento, así como una reducción del enrojecimiento ligado con los desórdenes de las venas y una reducción de la pigmentación inducida por los UV.

La composición antioxidante y la formulación de la presente invención pueden ser mezcladas de manera opcional con otros agentes para el blanqueo de la piel, bien conocidos con anterioridad a la presente descripción así como aquellos que sean inventados en el futuro. Por ejemplo, los productos para el blanqueo de la piel que pueden ser combinados incluyen, pero sin carácter limitativo, la cisteína, la 4-tioresorcina, la 3-aminotirosina, la 5-hidroxi-2-hidroximetil- γ -piridona, los extractos de fomesjaponicus y de ganoderma, el ácido cójico, la glabridina, el extracto de regaliz, el ácido gliciricínico, el hidroquinona- β -glucósido, el extracto de catharanthus roseus (vinca de Madagascar), los proteoglicanos, los inhibidores de proteinasa, los oligopéptidos, las betaínas y el 4-benciloxi-2-hidroxibenzoato de metilo y el ácido 4-benciloxi-2-hidroxibenzoico.

ES 2 342 931 T3

Además de la actividad blanqueante de la piel, las composiciones y las formulaciones de la presente invención son agentes fotoprotectores efectivos y pueden ser mixturados de manera opcional con otros agentes fotoprotectores.

Las cremas solares adecuadas como agentes fotoprotectores opcionales, cuando sean añadidas cremas solares, incluyen cualquier agente capaz de proteger a la piel frente a la radiación UV con inclusión, por ejemplo, del butilmetoxidibenzoilmetano, del cinoxato, de la benzofenona-8, el homosalato, del antranilato de mentilo, del octocrileno, del metoxicinamato de etilhexilo, del salicilato de etilhexilo, de la benzofenona-3, del etilhexil dimetil PABA, del gliceril PABA, del ácido fenilbencimidazolsulfónico, de la benzofenona-4, de la etilhexil triazona, de la dietilhexil butamido triazona, del bisimidazilato, etc.

Con objeto de proporcionar una formulación tópica con el compuesto o con los compuestos activos de la presente invención, puede ser empleado con los mismos cualquiera de los excipientes tópicos conocidos tales como los aceites minerales, los agentes emulsionantes, los conservantes, los antioxidantes, los penetradores en la piel, etc. con inclusión, pero sin limitación, de varios excipientes tópicos que son utilizados en la patente 6,124,268 de Ghosal y en las referencias que han sido tratadas precedentemente. Las composiciones pueden ser empleadas en forma de una composición tópica típica, empleada en el sector de la dermatología y de la cosmética, por ejemplo lociones, geles, emulsiones, aerosoles, barras, liposomas, etc.

Con respecto a la cantidad de la composición tópica que es aplicada a la piel, ésta debe ser una cantidad suficiente y durante un período de tiempo suficiente para blanquear de forma visible la piel. De manera preferente, la composición tópica contiene una cantidad comprendida entre un 0,3 y un 5,0% en peso de la composición inventiva en un producto formulado y, de manera preferente, durante, al menos, aproximadamente una vez por día durante un período preferentemente de, al menos, dos semanas.

Se supone que un técnico en la materia puede utilizar la presente invención en toda su extensión, sin tener que llevar a cabo un desarrollo adicional, empleando la descripción que precedente. Las realizaciones específicas preferidas que siguen deben ser interpretadas, por consiguiente, como meramente ilustrativas y no limitativas del resto de la descripción en cualquier forma.

En lo que precede y en los ejemplos siguientes, todas las temperaturas han sido dadas, no corregidas, en grados Celsius; y, a menos que se diga otra cosa, todas las partes y porcentajes son en peso.

En este caso se mencionan como referencia todas las descripciones de todas las solicitudes, de todas las patentes y de todas las publicaciones, que han sido citadas precedentemente o que se citan a continuación.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 342 931 T3

Ejemplos de lociones incluyen, pero sin carácter limitativo, las siguientes formulaciones:

TABLA 1

Loción humectante con un 0,5% de Emblica™

<u>NOMBRE INCI</u>	<u>% p/p</u>
Fase A-1	
Agua (desmineralizada)	59,15
Disodium EDTA	0,05
Propylene Glycol	5,00
Fase A-2	
Xantham Gum	0,20
Fase B	
PEG-6 stearate, ceteth-20, glyceryl stearate, steareth-20, stearic acid	10,00
Stearic Acid	1,00
Hydrogenated castor oil	1,00
Octyldodecyl myristate	8,00
Dimethicone	4,00
Phenyltrimethicone	2,00
Sweet Almond oil	3,00
Fase C	
Agua (desmineralizada)	5,00
<i>Phyllanthus emblica</i> fruit extract	0,50
Fase D	
Trietanolamina	0,10
Fase E	
Phenoxyethanol, Isopropylparaben, Isobutylparaben, Butylparaben	1,00
Total	100,00

Procedimiento

Dispersar A-2 en A-1 y calentar a 70-75°C. Combinar B y calentar a 70-75°C. Añadir B a A bajo agitación. Homogeneizar hasta enfriamiento de la mezcla a 60°C. A 30°C añadir la fase C. Ajustar el pH con TEA a 5,0-6,0. Añadir la fase E. Mezclar hasta uniformidad.

ES 2 342 931 T3

TABLA 2

Loción con un 0,5% de Emblica™

<u>NOMBRE INCI</u>	<u>% p/p</u>
Fase A	
Agua (desmineralizada)	66,61
Disodium EDTA	0,10
Propylene Glycol	2,00
Sorbitol	2,00
Sodium Lauryl Sulfate	0,15
Fase B	
Glyceryl stearate	5,00
Stearic acid	1,00
Persea Gratissima (Avocado) oil no saponificables	15,00
Cera de abejas	1,50
Fase C	
Agua (desmineralizada)	5,00
<i>Phyllanthus emblica</i> fruit extract	0,50
Fase D	
Trietanolamina	0,14
Fase E	
Propylene glycol, DMDM Hydantoin, Methylparaben	1,00
Total	100,00

Procedimiento

Combinar A y calentar a 70-75°C. Combinar B y calentar a 70-75°C. Añadir B a A bajo agitación. Añadir la fase C a 30°C. Ajustar el pH a 5,0-6,0 con la fase D. Añadir la fase E. Mezclar hasta uniformidad.

ES 2 342 931 T3

TABLA 3

Loción con Emblica™ (aceite-en-agua O/W)

<u>NOMBRE INCI</u>	<u>% p/p</u>
Fase A	
Paraffinum Liquidum (Mineral Oil)	8,00
Trilaureth-4 Phosphate	1,50
Polyglyceryl-2 Sesquiisostearate	2,00
Isopropyl Palmitate	6,00
Octyl Stearate	5,00
Carbomer	0,40
Fase B	
Glicerina	3,00
Conservantes	q.s.
Agua (desmineralizada)	68,60
Fase C	
Agua (desmineralizada)	5,00
<i>Phyllanthus emblica</i> fruit extract	0,50
Fase D	
Trietanolamina	q.s.
Total	100,00

Procedimiento

Mezclar las fases A y B por separado. Añadir la fase B en la fase A. Añadir la fase C. Neutralizar con la fase D. Homogeneizar.

Nota

pH = 6,00

Viscosidad 5.200 mPa·s (Brookfield RVT, T-B, 10 rpm).

ES 2 342 931 T3

TABLA 4

Loción con un 1,0% de Emblica™

<u>NOMBRE INCI</u>	<u>% p/p</u>
Fase A	
Agua (desmineralizada)	65,97
Disodium EDTA	0,10
Propylene Glycol	2,00
Sorbitol	2,00
Sodium Lauryl Sulfate	0,15
Fase B	
Glyceryl stearate	5,00
Stearic acid	1,00
Persea Gratissima (Avocado) oil no saponificables	15,00
Cera de abejas	1,50
Fase C	
Agua (desmineralizada)	5,00
<i>Phyllanthus emblica</i> fruit extract	1,00
Fase D	
Trietanolamina	0,28
Fase E	
Propylene glycol, DMDM Hydantoin, Methylparaben	1,00
Total	100,00

Procedimiento

Combinar A y calentar a 70-75°C. Combinar B y calentar a 70-75°C. Añadir B a A bajo agitación. Añadir la fase C a 30°C. Ajustar el pH a 5,0-6,0 con la fase D. Añadir la fase E. Mezclar hasta uniformidad.

ES 2 342 931 T3

TABLA 5

Loción para el aclarado de la piel

<u>NOMBRE INCI</u>	<u>% p/p</u>
Fase A-1	
Agua (desmineralizada)	55,05
Disodium EDTA	0,05
Propylene Glycol	5,00
Fase A-2	
Xantham Gum	0,25
Magnesium aluminium stearate	0,40
Fase B	
Cetearyl alcohol y cetearyl glucoside	7,00
Apricot kernel oil	10,00
Octyl stearate	3,00
Dimethicone	6,00
Fase C	
Agua (desmineralizada)	10,00
<i>Phyllanthus emblica</i> fruit extract	2,00
Fase D	
Trietanolamina	0,25
Fase E	
Phenoxyethanol, Isopropylparaben, Isobutylparaben, Butylparaben	1,00
Fase F	
Fragancia	0,25
Total	100,00

Procedimiento

Dispersar A-2 en A-1 y calentar a 70-75°C. Combinar B y calentar a 70-75°C. Añadir B a A bajo agitación. Homogeneizar hasta enfriamiento de la mezcla a 60°C. A 30°C añadir la fase C. Ajustar el pH con TEA a 4,0-5,0. Añadir la fase E. Añadir F. Mezclar hasta uniformidad.

ES 2 342 931 T3

TABLA 6

Loción para el aclarado de la piel

<u>NOMBRE INCI</u>	<u>% p/p</u>
Fase A-1	
Agua (desmineralizada)	56,18
Disodium EDTA	0,05
Propylene Glycol	5,00
Fase A-2	
Xantham Gum	0,25
Magnesium aluminium stearate	0,40
Fase B	
Cetearyl alcohol y cetearyl Glucosides	7,00
Apricot kernel oil	10,00
Octyl stearate	3,00
Dimethicone	6,00
Fase C	
Agua (desmineralizada)	10,00
<i>Phyllanthus emblica</i> fruit extract	1,00
Fase D	
Trietanolamina	0,12
Fase E	
Phenoxyethanol, Isopropylparaben, Isobutylparaben, Butylparaben	1,00
Fase F	
Fragancia	0,25
Total	100,00

Procedimiento

Dispersar A-2 en A-1 y calentar a 70-75°C. Combinar B y calentar a 70-75°C. Añadir B a A bajo agitación. Homogeneizar hasta enfriamiento de la mezcla a 60°C. A 30°C añadir la fase C. Ajustar el pH con TEA a 4,0-5,0. Añadir la fase E. Añadir F. Mezclar hasta uniformidad.

ES 2 342 931 T3

TABLA 7

Loción con un 0,2 % de Emblica		
Formulación # EUS 18-87		
	Nombre INCI	% p/p
	Fase A	
	Agua (desmineralizada)	60,73
	Na2 EDTA	0,05
	Propylene Glycol	5,00
	Fase B	
	PEG-6 Stearate y Ceteth-20 y Glyceryl Stearate y Steareth-20	10,00
	Glyceryl Stearate y PEG-100 Stearate	6,00
	Stearyl alcohol	3,00
	Dimethicone	4,00
	Fase C	
	Agua (desmineralizada)	10,00
	Emblica officinalis fruit extract	0,20
	Fase D	
	Trietanolamina	0,02
	Fase E	
	Phenoxyethanol e Isopropylparaben e Isobutylparaben y Butylparaben	1,00
	Total	100,00

Procedimiento

Combinar A y calentar a 70-75°C.

Combinar B y calentar a 70-75°C.

Añadir B a A bajo agitación.

Homogeneizar la mezcla.

Añadir C a 40°C.

Ajustar pH a 4,0-5,0 con D.

Añadir E. Mezclar hasta que la mezcla alcance la temperatura ambiente.

ES 2 342 931 T3

TABLA 8

5	Loción con un 0,5 % de Emblica	
	Formulación # EUS 18-89	
	Nombre INCI	% p/p
10	Fase A	
	Agua (desmineralizada)	60,39
15	Na2 EDTA	0,05
	Propylene Glycol	5,00
20	Fase B	
	PEG-6 Stearate y Ceteth-20 y Glyceryl Stearate y Steareth-20	10,00
25	Glyceryl Stearate y PEG-100 Stearate	6,00
	Stearyl alcohol	3,00
30	Dimethicone	4,00
	Fase C	
35	Agua (desmineralizada)	10,00
	Emblica officinalis fruit extract	0,50
40	Fase D	
	Trietanolamina	0,06
	Fase E	
45	Phenoxyethanol e Isopropylparaben e Isobutylparaben y Butylparaben	1,00
50	Total	100,00

Procedimiento

- 55 Combinar A y calentar a 70-75°C.
- Combinar B y calentar a 70-75°C.
- Añadir B a A bajo agitación.
- 60 Homogeneizar la mezcla.
- Añadir C a 40°C.
- Ajustar pH a 4,0-5,0 con D.
- 65 Añadir E. Mezclar hasta que la mezcla alcance la temperatura ambiente.

ES 2 342 931 T3

Comparación De Las Realizaciones Preferentes Frente a las Composiciones Comerciales

En las tablas siguientes se han mostrado análisis representativos de componentes de productos de la solicitante frente a productos comerciales y, así mismo, una tabla que compara las absorbancias del producto de la solicitante frente a los productos comerciales. La última tabla es importante puesto que demuestra que los productos de la invención tienen un color mas claro y pueden ser formulados en productos de mayor calidad estética que los extractos comerciales. Las tablas siguientes son explicativas, como tales, por si mismas.

TABLA I

Porcentaje Total de Flavonoides (% p/p) Presente en el Producto de la Presente Invención frente a los Productos Comerciales			
Ejemplos	Suministrador	Lote número	% De Flavonoides
1	Presente invención	CA 0107009	0,93
2	Presente invención	CA 0107010	0,91
3	Presente invención	CA0107011	0,84
4	Presente invención	CA 0107012	0,88
5	Presente invención	8001	0,46
6	Presente invención	KAMJ-544	0,68
7	Ayush Herbs, Inc., USA	Ay/Amla/00461	7,77
8	Geni, Inc., USA*	AML-01	2,75
9	Geni, Inc., USA	AME-T1	4,06
10	Geni, Inc., USA	AME-T2	3,41
11	Rose Color, Inc., USA	R-8	1,91
12	Tripple Crown America, Inc. USA	EO-0525	3,02

Porcentaje Total de Flavonoides (% p/p) Presente en el Producto de la Presente Invención frente a los Productos Comerciales

Ejemplos	Suministrador	Lote número	% De Flavonoides
13	Tripple Crown America, Inc. USA	EO-0792	2,7
14	Tripple Crown America, Inc. USA	EO-1584	2,89

20 *Método de análisis*

Se llevó a cabo la cuantificación de los flavonoides totales empleándose rutina a modo de patrón externo y por medio del cálculo del área de las crestas en %.

25 Sistema solvente: acetonitrilo: agua: ácido fosfórico (20:80:1)

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min.

30 Columna: Columna preempaquetada Merck-Hilbar® RT 250-4, LiChrosorb® RP-18

Detección: detector por UV a 350 nm.

TABLA II

Porcentaje Total de Taninos de Bajo Peso Molecular (< 1.000) Presente en el Producto de la Presente Invención frente a los Productos Comerciales

Suministrador	Lote número	% De Taninos de Bajo Peso Molecular en el Producto
Presente invención	CA 0012006	75,48
Presente invención	CA 0107010	72,94
Presente invención	CA0106007	75,48
Presente invención	CA0008002	67,53
Presente invención	4001	67,73
Ayush Herbs, Inc., USA	Ay/Amla/00461	9,03
Geni, Inc., USA*	AML-01	44,17

Porcentaje Total de Taninos de Bajo Peso Molecular (< 1.000) Presente en el Producto de la Presente Invención frente a los Productos Comerciales

Suministrador	Lote número	% De Taninos de Bajo Peso Molecular en el Producto
Geni, Inc., USA	AME-T1	17,20
Geni, Inc., USA	AME-T2	18,00
Rose Color, Inc., USA	R-8	23,40
Tripple Crown America, Inc. USA	EO-0525	29,60
Tripple Crown America, Inc. USA	EO-0792	28,91
Tripple Crown America, Inc. USA	EO-1584	29,49

TABLA III

Porcentaje de Taninos de Bajo Peso Molecular (< 1.000) Presente en el Producto de la Presente Invención frente a los Productos Comerciales

Número del Lote del Producto	Emblicanina A	Emblicanina B	Punigluconina	Pedunculagina
CA 0012006	22,47	17,11	10,16	25,73
CA 0107010	26,59	14,86	10,32	21,17
CA0106007	27,95	16,36	8,20	24,81
CA0008002	21,84	16,29	7,61	21,79
4001	29,32	14,91	4,79	18,72
Ay/Amla/00461	4,55	2,30	1,92	0,27
AML-01*	18,10	12,14	9,43	4,50
AME-T1	8,27	2,93	3,11	2,88
AME-T2	8,58	3,07	3,23	3,12

Porcentaje de Taninos de Bajo Peso Molecular (< 1.000) Presente en el Producto de la Presente Invención frente a los Productos Comerciales

Número del Lote del Producto	Emblicanina A	Emblicanina B	Punigluconina	Pedunculagina
R-8	9,79	7,94	5,31	0,36
EO-0525	9,94	9,25	9,49	0,92
EO-0792	9,21	9,78	8,83	1,09
EO-1584	10,35	9,29	8,78	1,08

*Este producto es muy oscuro y es difícil de ser formulado como consecuencia de la gran cantidad de taninos poliméricos insolubles en agua. Los productos coloreados de una forma relativamente clara de esta invención tienen una cantidad relativamente pequeña de tales taninos poliméricos insolubles en agua y como tales, no afectan de forma material a las ventajas de la invención, en concreto el color claro deseado y la relativa comodidad de las formulaciones.

TABLA IV

Perfil Comparativo del Color de los Productos Obtenidos procedentes de la Presente Invención frente a los Productos Disponibles en el Comercio

No.	Suministrador	Lote número	Absorbancia (densidad óptica) a diferentes longitudes de onda (λ)					
			350	410	470	530	590	650
1	Presente invención	CA 0107009	0,621	0,152	0,037	0,033	0,012	0,004
2	Presente invención	CA 0107010	0,644	0,153	0,036	0,028	0,020	0,004
3	Presente invención	CA0107011	0,604	0,140	0,036	0,020	0,004	0,004
4	Presente	CA 0107012	0,530	0,124	0,019	0,012	0,005	0,002

**Perfil Comparativo del Color de los Productos Obtenidos procedentes de la
Presente Invención frente a los Productos Disponibles en el Comercio**

No.	Suministrador	Lote número	Absorbancia (densidad óptica) a diferentes longitudes de onda (λ)					
			350	410	470	530	590	650
	invención							
5	Presente invención	CA0008002	0,595	0,196	0,063	0,035	0,021	0,021
10								
15	Presente invención	CA0012006	0,558	0,180	0,048	0,024	0,012	0,006
20								
25	Ayush Herbs, Inc., USA	Ay/Amla/00461	> 2,25	1,43	0,692	0,396	0,285	0,248
30	Geni, Inc., USA*	AML-0.1	> 2,25	1,08	0,600	0,375	0,250	0,175
35	Geni, Inc., USA	AME-T1	> 2,25	1,27	0,540	0,311	0,195	0,150
40	Geni, Inc., USA	AME-T2	> 2,25	1,29	0,680	0,448	0,332	0,274
45	Rose Color, Inc., USA	R-8	> 2,25	,999	0,148	0,074	0,351	0,036
50	Tripple Crown America, Inc. USA	EO-0525	> 2,25	1,15	0,672	0,474	0,364	0,276
55	Tripple Crown America, Inc. USA	EO-0792	> 2,25	1,73	1,05	0,776	0,606	0,504
60	Tripple Crown America, Inc. USA	EO-1584	> 2,25	1,33	0,800	0,575	0,475	0,35

Método de análisis

Se pesaron los compuestos de ensayo (0,5 g) y se disolvieron en agua destilada (100 ml) por medio de ultrasonidos duran 10 minutos, para proporcionar una concentración final de un 0,5% (p/v). La solución resultante se filtró y se registró la absorbancia entre λ 350 y 650 nm, frente al agua destilada en un espectrofotómetro DU-64.

Resultados

Seis muestras (# 1-6) de la presente invención presentan claramente valores de absorbancia mucho menores a las seis longitudes de onda diferentes (350-650 nm) determinados en el estudio. Todas las otras muestras (# 7-14) presentan valores de absorbancia mucho mayores, a las longitudes de onda respectivamente estudiadas, que cualquier otra de las muestras de la presente invención.

Conclusión

El estudio claramente indica que la intensidad de color de los materiales competitivos es desde cinco hasta más de diez veces mayor a las longitudes de onda estudiadas. Se ha encontrado que los productos formulados, que contienen estos materiales, tienen un color mucho más oscuro (inaceptable para los consumidores y que tiene una semivida limitada) incluso a bajas concentraciones (-0,1%), mientras que los productos formulados preparados por medio de la utilización del material de la presente invención tienen un color mucho mejor a cualquier nivel (niveles desde -0,1 hasta 3%).

Por consiguiente, los aspectos subgenéricos preferidos de esta invención incluyen, pero sin carácter limitativo, los extractos normalizados que tienen una absorbancia (densidad óptica) con un máximo de 0,8 en la región de los UV con una longitud de onda de 350 nm y/o con un máximo de 0,3 en la región de los UV con la longitud de onda de 410 nm y/o con un máximo de 0,1 nm en la región de los UV con una longitud de onda de 470 nm y/o con un máximo de 0,08 en la región de los UV a la longitud de onda de 530 nm, y/o un máximo de 0,09 en la región de los UV con una longitud de onda de 590 nm y/o un máximo de 0,02 en la región de los UV con una longitud de onda de 650 nm. Por consiguiente, las amplias realizaciones de los extractos normalizados referidos a las absorbancias, son aquellos extractos normalizados que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 de las absorbancias precedentes, teniendo la más amplia en la región de los UV una densidad óptica máxima de 0,8 a la longitud de onda de 350 nm, una densidad óptica máxima de 0,3 a la longitud de onda de 410 nm, una densidad óptica máxima de 0,1 a la longitud de onda de 470 nm, una densidad óptica máxima de 0,08 a la longitud de onda de 530 nm, una densidad óptica máxima de 0,09 a la longitud de onda de 590 nm y una longitud óptica máxima de 0,02 a la longitud de onda de 650 nm.

Ejemplo clínico

Trece voluntarios humanos hispanoamericanos y trece voluntarios humanos asiáticos fueron tratados con una formulación de ensayo tabulada en la página siguiente, titulada "Formulación utilizada para el ensayo clínico (EMBLICA®)".

La formulación de ensayo se aplicó tanto en el antebrazo derecho como en el antebrazo izquierdo de los voluntarios con una tasa de 0,05 ml dos veces al día durante 12 semanas. Los resultados fueron representados empleándose un ángulo tipológico individual (método de ensayo COLIPA SPF); medidos con ayuda de una medición cromométrica.

ES 2 342 931 T3

TABLA 9

FORMULACIÓN EMPLEADA PARA EL ENSAYO CLÍNICO (EMBLICA®)		
Formulación # EUS 17-99 (2 % de Emblica)		
<i>Nombre INCI</i>	% p/p	1,75 kg
Fase A		
Agua (desmineralizada)	58,70	1.027,25
Na2 EDTA	0,05	0,88
Propylene Glycol	5,00	87,50
Fase B		
PEG-6 Stearate y Ceteth-20 y Glyceryl Stearate y Steareth-20	10,00	175,00
Glyceryl Stearate y PEG-100 Stearate	6,00	105,00
Stearyl alcohol	3,00	52,50
Dimethicone	4,00	70,00

FORMULACIÓN EMPLEADA PARA EL ENSAYO CLÍNICO (EMBLICA®)		
Formulación # EUS 17-99 (2 % de Emblica)		
<i>Nombre INCI</i>	% p/p	1,75 kg
Fase A		
Fase C		
Agua (desmineralizada)	10,00	175,00
Phyllanthus emblica fruit extract	2,00	35,00
Fase D		
Trietanolamina	0,25	4,38
Fase E		
Phenoxyethanol y Isopropylparaben y Isobutylparaben y Butylparaben	1,00	17,50
Total	100,00	1.750,00

ES 2 342 931 T3

Los ejemplos precedentes pueden ser repetidos con un éxito similar por medio de la substitución de los reactivos y/o de las condiciones de operación de esta invención, que han sido descritos de manera genérica o de manera específica, por los que han sido empleados en los ejemplos precedentes.

5 La descripción completa de todas las solicitudes, de todas las patentes y de todas las publicaciones, que han sido citadas precedentemente o que se citan a continuación, se mencionan aquí como referencia.

A partir de la descripción que precede y de las reivindicaciones, un técnico en la materia puede encontrar fácilmente las características esenciales de esta invención y, sin apartarse del espíritu ni del alcance de la misma, puede llevar a
10 cabo varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un extracto normalizado de *Emblica officinalis*, que está constituido esencialmente por más de un 40% en peso de Emblicanina A, Emblicanina B, Pedunculagina y de Punigluconina y con un contenido de rutina menor que un 0,01% en peso de rutina, adecuado para ser transformado en formulaciones elegantes de color blanco hasta blanco hueso.
- 10 2. Un extracto normalizado según la reivindicación 1, que está esencialmente constituido por, en peso: desde un 50 hasta un 80% de Emblicanina A, de Emblicanina B, de Pedunculagina y de Punigluconina.
3. Un extracto normalizado según la reivindicación 1, que está esencialmente constituido por, en peso: desde un 20 hasta un 35% de Emblicanina A, desde un 10 hasta un 20% de Emblicanina B, desde un 15 hasta un 30% de Pedunculagina y desde un 3 hasta un 12% de Punigluconina.
- 15 4. Un extracto normalizado según la reivindicación 1, envasado en forma de polvo.
5. Un extracto normalizado según la reivindicación 3, envasado en forma de polvo.
- 20 6. Una composición que comprende un extracto normalizado según la reivindicación 1 y un excipiente aceptable desde el punto de vista cosmético o farmacéutico.
7. Una composición según la reivindicación 6, en la que el contenido en dicho extracto normalizado está comprendido entre un 90 y un 99% en peso.
- 25 8. Una composición según la reivindicación 6, que comprende, además, un agente para el blanqueo de la piel, que es diferente del extracto normalizado.
9. Una composición según la reivindicación 6, que comprende, además, un agente fotoprotector, que es diferente del extracto normalizado.
- 30 10. Una composición según la reivindicación 6, que comprende, además, uno o varios antioxidantes, que son diferentes del extracto normalizado.
- 35 11. Empleo de una composición según la reivindicación 6, para aclarar la piel o para blanquear la piel o para uniformizar la tonalidad del color de la piel para aplicaciones cosméticas.