

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 979 274**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/216** (2006.01)  
**A61K 8/37** (2006.01)  
**A61Q 17/04** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61P 17/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2018** E 18197698 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2024** EP 3466419

54 Título: **Uso de acetilsinapato de trimetoxibencilo, ventajosamente en combinación con al menos un filtro solar, para la protección de la piel**

30 Prioridad:

**05.10.2017 FR 1759351**

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

**25.09.2024**

73 Titular/es:

**THOREL, JEAN-NOËL (100.0%)**  
**3 Rue Larochele**  
**75014 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**THOREL, JEAN-NOËL**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**ES 2 979 274 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**

Uso de acetilsinapato de trimetoxibencilo, ventajosamente en combinación con al menos un filtro solar, para la protección de la piel

**Campo de la invención**

5 La presente invención, tal como se define en el juego de reivindicaciones, se refiere en particular a composiciones cosméticas o dermatológicas destinadas a proteger las células cutáneas y/o las faneras contra las radiaciones solares, en particular las radiaciones ultravioletas.

**Estado de la técnica**

10 El sol emite varios tipos de radiación, algunos de los cuales penetran en la atmósfera, como los rayos ultravioleta (100 a 400 nm), la luz visible (400 y 700 nm) y la luz infrarroja (700 nm a 1 mm).

El sol tiene una serie de efectos beneficiosos demostrados para el ser humano, como la prevención del raquitismo y antidepresiva. La radiación luminosa, en particular los rayos ultravioleta de tipo A y B (conocidos como UV-A y UV-B) emitidos por el sol, es necesaria para el buen funcionamiento del cuerpo humano, pero también tiene efectos nocivos (fotodermatitis y foto-carcinogénesis, en particular).

15 La radiación ultravioleta (UV) propiamente dicha consiste en luz con longitudes de onda entre 100 nm y 400 nm, tradicionalmente dividida en 3 subgrupos: UV-A (400-315 nm), UV-B (315-280 nm) y UV-C (280-100 nm). La UV-C de onda corta es la radiación UV más energética y dañina, pero es filtrada por la capa de ozono de la atmósfera y no llega a la superficie terrestre. Sin embargo, debido a la disminución de la capa de ozono en ciertas regiones del globo, la luz solar que llega a la superficie terrestre tiende a enriquecerse en radiación UV, en particular UV-C (Lloyd *et al.*, 20 1993). A pesar de ello, la mayoría de los daños cutáneos siguen estando causados por los rayos UV-A y UV-B.

Más concretamente, los rayos UV-B estimulan la producción del pigmento natural de la piel, llamado melanina, fenómeno conocido comúnmente como bronceado. Los rayos UV-B también estimulan las células cutáneas para que produzcan una epidermis más gruesa. Estas reacciones forman parte del mecanismo de defensa del organismo contra los rayos UV. Los rayos UV-B son más energéticos que los UV-A y son responsables del eritema solar (o "golpe de sol"), que manifiesta su máxima intensidad inflamatoria 24 horas después de la exposición.

25 El alto contenido energético de los UV-B también provoca trastornos moleculares, como alteración del ADN y en las proteínas (en particular, carbonilación). A largo plazo, este daño satura y bloquea el sistema de reparación del ADN nuclear. Esto provoca mutaciones permanentes en el genoma de las células afectadas, lo que conduce al desarrollo de cánceres de piel. Esto se conoce como toxicidad directa por UV-B.

30 Los rayos UV-A, que no tienen efectos nocivos visibles a corto plazo, se han considerado inocuos durante mucho tiempo. Sin embargo, ahora se reconoce ampliamente que los rayos UV-A penetran profundamente en la piel, afectando al tejido conjuntivo y a los vasos sanguíneos. En concreto, estos rayos son responsables del fenómeno conocido como helioderma, el envejecimiento actínico prematuro de la piel.

35 Además, aunque los UV-B son la principal causa del cáncer de piel, los UV-A también contribuyen indirectamente a este tipo de daños. La radiación UV-A es responsable de la producción de radicales libres, en particular ROS ("*Reactive Oxygen Species*" o especies reactivas del oxígeno (ERO)). Estas moléculas son muy inestables y tienen una vida media muy corta, que oscila entre nanosegundos y milisegundos. Las ROS son capaces de dañar tanto las estructuras celulares (ADN, membranas, proteínas intracelulares) como las extracelulares (componentes de la matriz extracelular como las fibras de colágeno). Las ROS también ejercen un efecto nocivo indirecto, al provocar la oxidación de los lípidos de membrana, lo que conduce a la formación de especies carbonilo reactivas, que contribuyen a 40 amplificar el daño tisular y celular causado. Los mismos daños son causados e incluso amplificadas por la contaminación ambiental, que también genera los radicales libres responsables del envejecimiento cutáneo.

Por ello, una preocupación constante es combatir los efectos nocivos de las radiaciones UV, en particular las UV-A y UV-B, teniendo en cuenta el tipo de piel (fototipo) y el tiempo de exposición al sol.

45 Hay dos formas de minimizar los daños causados por el sol en la piel: la protección externa y la protección interna.

La protección externa se consigue filtrando los rayos UV que penetran en la piel o enmascarando las zonas expuestas al sol. Aunque cubrir las zonas expuestas proporciona la mejor fotoprotección, no siempre es posible o práctico. Por este motivo, se necesitan composiciones de protección solar que proporcionen fotoprotección a las zonas expuestas a la radiación UV. Estas composiciones suelen presentarse en forma de lociones, aceites, emulsiones de aceite en agua (O/W) o de agua en aceite (W/O), espumas, geles, barras o aerosoles. Contienen, en un medio cosméticamente 50 aceptable y en concentraciones variables, uno o varios filtros químicos o minerales.

Los filtros químicos son compuestos orgánicos que absorben la luz, creando una capa filtrante sobre la piel que neutraliza los rayos UV. Así, cuando la molécula del filtro solar recibe la radiación UV, pasa a un estado de excitación absorbiendo la energía de la radiación y luego vuelve a su estado estable. Mediante este mecanismo, la radiación

luminosa se convierte en calor y, por tanto, se disipa. De este modo, los filtros químicos actúan del mismo modo que la melanina, el pigmento fotoprotector natural de la piel, cuya síntesis es estimulada por los rayos UV-B.

5 Se seleccionan combinaciones de filtros con diferentes espectros de absorción y cantidades. Esta selección se realiza en función del nivel de protección solar requerido y de la zona del cuerpo que se desea proteger, teniendo en cuenta el grado de vulnerabilidad debido al grosor de la piel.

10 En las últimas décadas, se han desarrollado filtros químicos cada vez más eficaces, con una fotoestabilidad mejorada y amplios espectros de absorción con respecto a los rayos UV-A y/o UV-B. Estos filtros químicos proporcionan una buena fotoprotección, pero su uso generalizado es cada vez más criticado. Estos filtros químicos proporcionan una buena fotoprotección, pero su uso generalizado es cada vez más criticado. A menudo tienen propiedades alergénicas y pueden ser tóxicos o nocivos si penetran en la barrera epidérmica. Se sospecha que varios filtros son disruptores endocrinos. Además, los filtros no suelen ser biodegradables y se convierten en contaminantes medioambientales. Entre otros ejemplos de efectos ecotóxicos, se dice que los protectores solares tienen un impacto negativo en los arrecifes marinos y son responsables de la decoloración de los corales (Danovaro *et al.* 2008).

15 Los filtros minerales o pantallas físicas son polvos inertes y opacos que reflejan la luz. Ejemplos conocidos de filtros minerales son el óxido de zinc, el óxido de hierro, el dióxido de titanio y el óxido de cerio. Los filtros minerales actúan como espejos, reflejando la radiación solar. La ventaja de estos filtros es que no penetran en la piel, son hipoalergénicos y, en general, menos ecotóxicos.

20 Sin embargo, las composiciones que contienen altas dosis de filtros minerales dejan marcas blancas en la piel, son difíciles de extender y pueden reseca la piel. Estos problemas se han resuelto ahora reduciendo los filtros minerales a nanopartículas. Sin embargo, aún no se dispone de suficiente perspectiva para poder afirmar con certeza que las pantallas minerales en forma de nanopartículas no tienen efectos nocivos en el cuerpo humano. Por tanto, la tendencia general es limitar, en la medida de lo posible, el uso de filtros químicos o minerales en los productos de protección solar.

25 Una alternativa o complemento a la protección solar externa es la protección solar interna, que consiste en reforzar las defensas de la piel actuando sobre los mecanismos endógenos que regulan la respuesta natural de las células a la radiación solar.

Para combatir el estrés fotooxidativo y los daños inducidos por los rayos UV, las células disponen de complejos sistemas de defensa. Estos mecanismos están presentes en todas las células del organismo, y están más particularmente desarrollados en las células de la piel, debido a su exposición a los rayos UV.

30 El punto de partida de la protección interna es la observación de que estas defensas celulares endógenas pueden inducirse para mejorar la eficacia de la respuesta de la piel a los daños y mutaciones provocados por la radiación solar y/o los contaminantes ambientales.

35 Un mediador clave de la respuesta antioxidante en la piel es la proteína de la familia bZIP, Nrf2 (*"Nuclear factor erythroid-2-related factor 2"*). La proteína Nrf2, también conocida como NFE2U2, es un factor de transcripción que controla la expresión de varios genes antioxidantes en las células. En estado fisiológico, la proteína Nrf2 está unida a la proteína Keap-1 (*"Kelch-like ECH-associated protein 1"*), formando un complejo citoplasmático que inhibe la acción de Nrf2. En respuesta al estrés oxidativo y en presencia de inductores de la respuesta antioxidante, Keap-1 se inactiva, permitiendo la liberación de Nrf2: El factor de transcripción Nrf2 activo se transloca al núcleo, donde se une a una clase de promotores específicos de la expresión génica conocidos como ARE (*"Antioxidant Response Elements"*).  
40 Induce la transcripción de numerosos genes implicados en la respuesta al estrés oxidativo y en la desintoxicación celular.

45 En las células de la piel, se ha descrito que Nrf2 desempeña un papel central en el proceso de protección contra los daños inducidos por los rayos UV, al activar la expresión de numerosos genes implicados en la detoxificación de ROS. Además, la proteína Nrf2 estimula la producción de enzimas de desintoxicación de fase II, implicadas en la síntesis de antioxidantes (especialmente glutatión, NADPH y tiorredoxina) y la conjugación con radicales moleculares de injerto para promover la eliminación de estos metabolitos (Gorrini *et al.*, 2013).

50 En la práctica, la función de la proteína Nrf2 se ha demostrado examinando el genotipo de una línea de ratones en los que se suprime la expresión del gen Nrf2 (ratones *nrf2*-/- *knockout* (KO) ). Los ratones Nrf2 KO muestran una reducción en la expresión basal e inducida de genes citoprotectores y son más vulnerables a la toxicidad inducida por ROS (Copple *et al.*, 2008). Además, los ratones Nrf2 KO muestran una mayor tasa de apoptosis celular y daño oxidativo en los queratinocitos tras la irradiación UV-B (Kawachi *et al.*, 2008).

En este estudio, una única irradiación de ratones Nrf2 KO con UV-B indujo una respuesta inflamatoria más fuerte y prolongada que en los ratones de tipo salvaje para este gen (Kawachi *et al.*, 2008). Por el contrario, la activación de la proteína Nrf2 protege eficazmente a las células murinas de los daños provocados por las ROS *in vitro* e *in vivo*.

55 Además, el factor de transcripción Nrf2 se expresa de forma constitutiva en los queratinocitos de la piel normal y se sobreexpresa durante el proceso de cicatrización de heridas (Braun *et al.*, 2002).

Se han identificado inductores de la activación del factor de transcripción Nrf2, en particular el sulforafano, un compuesto organosulfurado del grupo de los isotiocianatos que se encuentra en plantas crucíferas como el brécol, las coles de Bruselas y la coliflor (Dinkova-Kostova *et al.*, 2006).

5 En modelos de ratón, se ha demostrado que la aplicación tópica de extractos de brócoli que contienen sulforafano ejerce un efecto protector contra la inflamación inducida por los rayos UV-B (Saw *et al.*, 2011) y la fotocarcinogénesis (Dinkova-Kostova *et al.*, 2006). Sin embargo, el sulforafano es una molécula muy inestable y, por tanto, inadecuada para el desarrollo de productos de protección solar.

10 Por tanto, existe una clara necesidad de identificar nuevos ingredientes activos cosméticos que puedan formularse en productos de protección solar y actuar como inductores de respuestas antioxidantes en las células, en particular mediante la activación de la vía Nrf2.

### Descripción de la invención

15 Sorprendentemente, el solicitante ha demostrado que las composiciones dermocosméticas de protección solar que comprenden acetilsinapato de trimetoxibencilo (INCI), un compuesto estable, satisfacen la necesidad de una composición que proporcione protección celular endógena contra la radiación UV. En particular, este ingrediente activo tiene propiedades para inducir la expresión de genes controlados por el factor de transcripción Nrf2, sobre el que ejerce un efecto comparable al del ingrediente activo de referencia, el sulforafano. Tales composiciones cosméticas o dermatológicas son, por tanto, de evidente interés para prevenir los daños causados por la radiación UV, en combinación con los denominados protectores solares convencionales.

20 Ya se ha recomendado el uso de derivados del ácido sinapínico en cosméticos y productos farmacéuticos. En particular, el documento WO 2014/108629 describe una larga lista de 41 derivados, acetilsinapato de trimetoxibencilo correspondiente al compuesto 5. Sólo se describe por su potencial acción adelgazante, su efecto antienvjecimiento al compensar el desequilibrio en la producción de proteínas de la piel, y su acción blanqueadora.

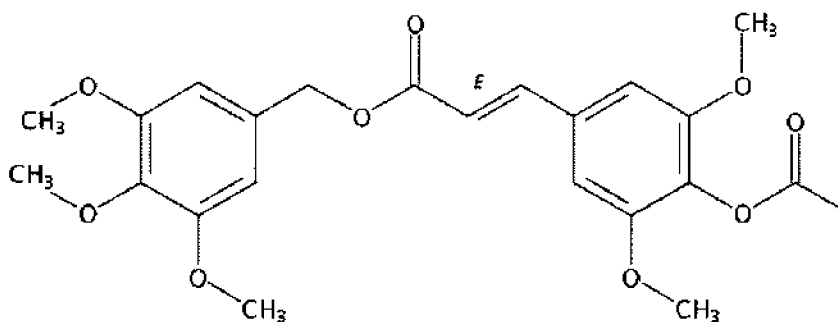
25 JUNKIN S -HOPKINS *et al.* (JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, 2010, 62(4), páginas 663-665) describieron las propiedades quimioprotectoras de los antioxidantes contra la fotocarcinogénesis o fotoenvejecimiento, en particular las vitaminas C y E (*resumen*).

30 L.V. Lomas (2017, páginas 1-2, <https://www.viomas.com/en-ca/publications-and-events/postid/249/whitening-silk>) ha descrito la fórmula de un producto blanqueador de la piel ( "Whitening Silk " ), cuya fase C incluye el producto INACLEAR®. Este producto (bentonita y TMBAS) se describe como un agente blanqueador de la piel con un mecanismo de acción mediado por la vía DKK-1 y los fibroblastos (*"Ingredientes Característicos"*). También se ha descrito que el ingrediente INACLEAR® actúa sobre el color y la luminosidad de la piel y reduce las manchas oscuras (*"Innovation zone 2015 - Discover the latest ingredients and the most innovative formulations"*, INTERNET CITATION, 2015, páginas 1-49).

35 BALAGUER *et al.* (TALANTA, 2007, 75(2), páginas 407-411) describieron el ácido kójico como agente blanqueador de la piel mediante la inhibición de la actividad de la tirosinasa implicada en la biosíntesis de la melanina. También analizaron la posible interferencia entre el ácido kójico y los protectores solares utilizados en este contexto para evitar el bronceado (p.409, col. derecha, 2º párrafo).

El documento US 5.609.875 describe una composición blanqueadora de la piel que comprende extracto de regaliz (*Glycyrrhiza glabra*) y, opcionalmente, filtros solares (reivindicación 7; formulaciones 7 a 9). El efecto blanqueador de la piel del extracto de la planta se describe como inducido por la inhibición de la actividad de la tirosinasa.

40 La denominación INCI acetilsinapato de trimetoxibencilo corresponde a la molécula 3-[4-(acetiloxi)- 3,5-dimetoxifenil]-(3,4,5-trimetoxifenil)éster metílico-(2E)-ácido propenoico (número CAS 1469299-98-6), caracterizada por la siguiente estructura:



En lo que sigue, se utilizará la denominación INCI para nombrar esta molécula.

45 Se sabe que el acetilsinapato de trimetoxibencilo activa la síntesis de DKK-1 (*Dickkopf-1*), un mensajero intercelular

implicado en la melanogénesis (Yamaguchi *et al.*, 2009). El DKK-1 activa la vía de señalización Wnt (*Wntt*), reduciendo así los niveles de síntesis de melanina en los melanocitos. Por lo tanto, el acetilsinapato de trimetoxibencilo tiene un efecto despigmentante mediado por la activación de DKK-1.

5 Sin embargo, por lo que sabe el solicitante, nunca se han descrito las propiedades antioxidantes y fotoprotectoras del acetilsinapato de trimetoxibencilo, en particular gracias a su función como activador de la vía Nrf-2 ilustrada en la presente solicitud.

Según un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición cosmética o dermatológica que comprende acetilsinapato de trimetoxibencilo y al menos un filtro UV.

10 Según otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de acetilsinapato de trimetoxibencilo y al menos un filtro UV en una composición cosmética o dermatológica por su actividad antioxidante y fotoprotectora.

Ventajosamente, el acetilsinapato de trimetoxibencilo representa entre el 0,001% y el 10% en peso total de la composición, preferentemente entre el 0,01% y el 1%.

15 Cualquier forma de acetilsinapato de trimetoxibencilo puede utilizarse en una composición en el sentido de la invención. El acetilsinapato de trimetoxibencilo puede obtenerse a partir de extractos de plantas o microorganismos o mediante síntesis química. Así, la composición según la invención puede comprender acetilsinapato de trimetoxibencilo de origen químico o de origen natural, preferentemente de origen químico.

En la práctica, el acetilsinapato de trimetoxibencilo puede utilizarse en la composición según la invención en forma purificada o aislada, con una pureza de al menos el 60%, preferentemente de al menos el 70%, ventajosamente de al menos el 80%, aún más ventajosamente de al menos el 90%, o incluso de al menos el 95%.

20 Alternativamente, puede mezclarse con un portador para aumentar su solubilidad y/o biodisponibilidad cutánea.

En una realización particular, el ingrediente activo acetilsinapato de trimetoxibencilo se vectoriza en un soporte arcilloso. En la práctica, la materia prima INACLEAR®, comercializada por las empresas INABATA y PHARMASYNTHÈSE y correspondiente a las denominaciones INCI Bentonite (and) Trimethoxybenzyl acetylsinapate, puede utilizarse en el contexto de la presente invención.

25 Como ya se ha mencionado, la composición según la invención también comprende al menos un filtro UV.

A efectos de la presente invención, el término "filtro UV" abarca compuestos orgánicos o inorgánicos capaces de filtrar UV-A, UV-B y/o UV-C.

30 Así pues, la adición de filtros UV a una composición que contiene acetilsinapato de trimetoxibencilo permite mejorar el efecto de protección de la piel, las faneras, los labios, el cabello y/o las mucosas frente a los efectos nocivos de la radiación UV, combinando una forma de protección externa con la protección interna destacada en la presente solicitud.

Según la invención, puede tratarse tanto de filtros minerales como de filtros químicos u orgánicos.

Las composiciones según la invención pueden contener uno o más filtros UV de amplio espectro, es decir, compuestos o mezclas que absorben la luz UV-A, UV-B, UV-C y opcionalmente la luz visible.

35 Entre los filtros orgánicos de amplio espectro, pueden utilizarse en el contexto de la invención los filtros correspondientes a las siguientes denominaciones INCI: tris bifenil triazina, bis etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol. A modo de ejemplo, BASF los comercializa con los nombres TINOSORB S®/TINOSORB AQUA®, TINOSORB A2B® y TINOSORB M®, respectivamente. Otro ejemplo de filtro de amplio espectro adecuado para la composición según la invención tiene la denominación INCI dietilhexil butamido triazona, por ejemplo comercializado por la empresa SIGMA 3V con el nombre UVASORB HEB®.

40 En una realización particular, la composición según la invención comprende al menos un filtro seleccionado del siguiente grupo de compuestos identificados por su designación INCI: tris bifenil triazina, bis etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, y metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol, dietilhexil butamido triazona, o mezclas de los mismos.

45 Ventajosamente, la composición comprende el filtro bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina.

En otra realización, en lugar o además del filtro o filtros de amplio espectro, la composición contiene al menos un filtro UV-A y/o UV-B orgánico y/o inorgánico, que puede estar en la fase acuosa (lipofílica) y/u oleosa (liposoluble).

50 A modo de ejemplo, la composición según la invención puede contener filtros UV-B liposolubles, que pueden contribuir a la estabilización o solubilización de los filtros de amplio espectro o estabilizarse entre sí, aumentando así el factor de protección solar (FPS o "SPF" en inglés).

Ventajosamente, tales filtros corresponden a las siguientes denominaciones INCI: homosalato, octocrileno, salicilato de etilhexilo, triazona de etilhexilo.

En una realización preferente, la composición según la invención comprende triazona de etilhexilo, comercializada por BASF bajo el nombre UVINUL T150®.

5 En otra realización, el filtro UV-B liposoluble es a-(trimetilsilil)- $\alpha$ -(trimetilsiloxi)poli[oxi(dimetil)silileno]-co-[oxi(metil)(2-{4-[2,2- bis(etoxicarbonil)vinil]fenoxi}-l-metilenetil)silileno]-co-[oxi(metil)(2-(4-[2,2- bis(etoxicarbonil)vinil]fenoxi)prop-l-enil)silileno], un polímero de silicona capaz de filtrar en la gama UV-B. Este filtro corresponde, por ejemplo, a la materia prima cosmética Parsol SUX®, comercializada por la empresa DSM bajo la denominación INCI polysilicone-15.

10 En una realización preferente, la composición según la invención comprende al menos un filtro UV-B seleccionado del siguiente grupo de compuestos identificados por su designación INCI: homosalato, octocrileno, salicilato de etilhexilo, triazona de etilhexilo, polisilicona-15, o mezclas de los mismos.

En una realización particular, la composición no contiene los siguientes filtros: 4 metilbencilideno alcanfor, benzofenona-2, benzofenona-3, etilhexil metoxicinamato.

15 En una realización ventajosa, la composición según la invención comprende al menos un filtro UV-A, para asegurar la filtración completa de la parte nociva del espectro solar.

Los filtros UV-A ventajosos en el sentido de la presente invención son el butil metoxidibenzoilmetano (INCI) y el dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato (INCI), que corresponden respectivamente a las materias primas Parsol 1789® comercializada por DSM y UVINUL® A+ comercializada por BASF.

20 En una realización particular, el filtro UV-A es bis-(dietilaminohidroxibenzoil benzoil) piperazina (INCI) (número CAS 919803-06-8), correspondiente por ejemplo a la materia prima C1332® comercializada por BASF.

En una realización preferente, la composición según la invención comprende al menos un filtro seleccionado del siguiente grupo de compuestos identificados por su designación INCI: butil metoxidibenzoilmetano, dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato, bis-(dietilaminohidroxibenzoil benzoil) piperazina, o mezclas de los mismos.

Otros filtros UV ventajosos en el sentido de la presente invención son los filtros solubles en agua, tales como:

25 - el filtro correspondiente a la denominación INCI tetrasulfonato disódico de fenil dibenzimidazol, disponible especialmente con el nombre de Neo Heliopan® AP (Symrise);

30 - el filtro correspondiente a la denominación INCI phenylbenzimidazole sulphonic acid, en particular disponible bajo el nombre Neo Heliopan® hydro (Symrise), preferentemente en combinación con un aminoácido básico, ventajosamente arginina. En la práctica, el aminoácido básico representa entre el 0,5 y el 2% en peso total de la composición, preferentemente entre el 1 y el 1,5%.

En una realización preferente, la composición según la invención comprende al menos un filtro soluble en agua seleccionado del siguiente grupo de compuestos identificados por su designación INCI: Tetrasulfonato disódico de fenil dibenzimidazol, ácido sulfónico de fenilbenzimidazol o sus mezclas.

35 Ventajosamente, los filtros minerales inorgánicos, o pantallas minerales, son óxidos metálicos y/u otros compuestos difíciles de disolver o insolubles en agua, en particular óxidos de titanio (TiO<sub>2</sub>), zinc (ZnO), hierro (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), circonio (ZrO<sub>2</sub>), silicio (SiO<sub>2</sub>), manganeso (por ejemplo, MnO), aluminio (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) o cerio (Ce<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

En una realización particular, los minerales inorgánicos pueden utilizarse en forma de una predispersión oleosa o acuosa disponible en el mercado. Estas predispersiones pueden complementarse ventajosamente con auxiliares de dispersión y/o mediadores de solubilización.

40 Los filtros minerales inorgánicos también pueden tratarse superficialmente o encapsularse para conferirles un carácter hidrófilo, anfílico o hidrófobo. Este tratamiento superficial puede consistir en dotar a los filtros minerales de una fina película inorgánica y/u orgánica hidrófila y/o hidrófoba.

45 En una realización preferente, la composición según la invención comprende al menos una pantalla mineral seleccionada del siguiente grupo de compuestos identificados por su designación INCI: óxido de zinc, dióxido de titanio o mezclas de los mismos.

Las listas de filtros UV mencionadas que pueden utilizarse en el contexto de la presente invención se dan, por supuesto, a título indicativo y no limitativo.

50 Ventajosamente, los filtros UV como los descritos anteriormente, presentes en la composición según la invención, representan del 0,1% al 30% en peso total de la composición, ventajosamente del 0,5% al 20%, aún más ventajosamente del 1% al 15%, con el fin de ofrecer composiciones cosméticas que protejan la piel o las faneras de toda la gama de radiaciones UV.

Según una realización particular, la composición según la invención tiene un factor de protección solar ( "SPF" o FPS) mayor o igual a 10, preferentemente mayor o igual a 20, ventajosamente mayor o igual a 30, aún más ventajosamente mayor o igual a 50.

5 Según una realización preferente, la composición según la invención tiene una relación de protección UV-A/UV-B igual o superior a 1/3.

La composición según la invención, que consiste en al menos acetilsinapato de trimetoxibencilo combinado con al menos un filtro UV, también puede comprender un "potenciador" de FPS, es decir, un agente que amplifica el factor de protección solar, y/o un fotoestabilizador, es decir, un ingrediente que permite aumentar el FPS o fotoestabilizar los filtros, no considerándose dicho ingrediente en sí mismo un filtro solar. Algunos ejemplos son:

- 10 - salicilato de butiloctilo (INCI), estabilizador de la luz que representa ventajosamente entre el 0,01% y el 10% en peso total de la composición, aún más ventajosamente entre el 0,1% y el 2%. Esta materia prima es comercializada por HALLSTAR con el nombre de Hallbrite® BHB;
- 15 - benzotriazolil dodecil p-cresol (INCI), un fotoestabilizador que representa ventajosamente entre el 0,01% y el 10% en peso total de la composición, aún más ventajosamente entre el 0,1% y el 2%. BASF comercializa esta materia prima con el nombre de TINOGARD® TL;
- pongamol (INCI), una molécula vegetal absorbente de UV-A, que representa ventajosamente entre el 0,5 y el 2% en peso total de la composición, incluso más ventajosamente alrededor del 1%. A modo de ejemplo, la materia prima Extracto de Pongamia comercializada por la empresa GIVAUDAN puede utilizarse en el contexto de la presente invención;
- 20 - etilhexil metoxicrileno (INCI), un fotoestabilizador, solubilizante y potenciador del FPS que representa ventajosamente entre el 1% y el 5% del peso total de la composición. La materia prima SolaStay® S1 comercializada por HALLSTAR puede utilizarse en el contexto de la presente invención;
- 25 - un copolímero de estireno acrilato (INCI: copolímero de estireno/acrilato), que representa preferentemente entre el 1% y el 10% en peso total de la composición según la invención. Las materias primas SunSpheres® H53 y SunSpheres® PGL Polymer, comercializadas por la empresa DOW CHEMICALS, pueden utilizarse en el marco de la presente invención;
- malonato de dietilhexil siringilideno (INCI), representando ventajosamente entre el 1% y el 10% en peso total de la composición. La materia prima OXYNET® ST, comercializada por MERCK, puede utilizarse en la presente invención;
- 30 - un poliéster dispersable en agua, correspondiente a las denominaciones INCI poliéster-5 (y) silicoaluminato de sodio, que representa ventajosamente entre el 1% y el 10% en peso total de la composición, en particular el polímero EASTMANN AQ<sup>W</sup>38S comercializado por SAFIC-ALCAN;
- 35 - un copolímero de acrilato con una temperatura de transición vítrea de -5°C a -15°C medida por calorimetría diferencial de barrido, representando ventajosamente dicho copolímero entre el 1% y el 10% en peso total de la composición. Por ejemplo, un polímero correspondiente a la designación INCI Copolímero de acrilato, como la materia prima EPITEX 66, comercializada por la empresa DOW CHEMICALS, puede utilizarse en el contexto de la presente invención.

40 En una realización particular, la composición según la invención también comprende una o más sustancias capaces de filtrar la luz visible, en particular la luz azul. Por ejemplo, los compuestos descritos en el documento EP 1 484 051 pueden utilizarse para filtrar la luz azul.

Según otra realización, la composición según la invención también puede comprender un extracto de la bacteria *Arthrobacter agilis*, en particular un extracto rico en carotenoides, como se describe en el documento WO 2014/167247. Ventajosamente, la composición según la invención comprende de 0,00001% a 0,1% en peso total de la composición, aún más ventajosamente de 0,0001% a 0,001% de tal extracto seco.

45 En una realización preferente, la composición según la invención también comprende otros componentes que pueden contribuir a la protección interna mediante una acción que puede consistir en la protección del ADN, una reducción de la inmunosupresión inducida por la radiación UV, una acción antirradical o un efecto combinado de estas acciones.

50 La acción protectora de un preparado según la invención contra el estrés oxidativo o contra el efecto de los radicales libres puede mejorarse aún más si comprende además uno o varios antioxidantes, fácilmente seleccionables por el experto en la materia, por ejemplo de la lista siguiente totarol, magnolol, honokiol, aminoácidos y sus derivados, imidazoles (ácido urocánico) y sus derivados, péptidos (D y/o L-camosina) y sus derivados (por ejemplo anserina, hipotaurina, taurina), carotenoides, carotenos (a-caroteno, P-caroteno, licopeno) y sus derivados, ácido clorogénico y sus derivados, ácido lipoico y sus derivados (ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres glucosílicos, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo,

5 butilo y laurilo, palmitoilo, oleilo, y-linoleico, colesterilo y glicerilo) y sus sales, tioldipropionato de dilaurilo, distearil tioldipropionato, ácido tioldipropiónico y sus derivados, compuestos de sulfoximina (butionina sulfoximina, homocisteína sulfoximina, butionina sulfonas, penta-, hexa- y heptationina sulfoximina), agentes quelantes (como  $\alpha$ -hidroxiácidos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina),  $\alpha$ -hidroxiácidos (como ácido cítrico, láctico o málico), ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA, etilendiamino pentasodio tetrametileno fosfonato y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados, vitamina A y sus derivados (palmitato de vitamina A), benzoato de coniferilo de resina de benjuí, ácido rutínico y sus derivados,  $\alpha$ -glicosilrutina, ácido ferúlico y sus derivados, furfuralideneoglucitol, camosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordihidroguayarático, trihidroxibutirofenona, quercetina, ácido úrico y sus derivados, manosa y sus derivados, zinc y sus derivados ( $ZnO$ ,  $ZnSO_4$ ), selenio y sus derivados (selenometionina), estilbenos y sus derivados (óxido de estilbeno, óxido de transestilbeno).

En una realización particular, la composición según la invención contiene también ácido glicirretínico, un derivado o una sal de este ácido, utilizado como agente calmante (agente antiinflamatorio) y que representa entre el 0,01% y el 2% en peso total de la composición, preferentemente entre el 0,1% y el 1 %.

15 Según otra característica preferente de la invención, la composición cosmética y/o dermatológica contiene al menos uno, o incluso todos, de los siguientes constituyentes que ejercen una actividad biológica *in vivo* sobre las células de la piel, los labios, el cabello y/o las mucosas sometidas a radiaciones UV-A y/o UV-B, respectivamente:

- 20 - un agente antirradicales libres que preserva las estructuras celulares, como por ejemplo la vitamina E y/o sus derivados liposolubles o hidrosolubles, en particular el tocotrienol y/o el tocoferol, representando ventajosamente entre el 0,001 y el 10% en peso total de la composición, aún más ventajosamente entre el 0,02 y el 2%, preferentemente del orden del 0,04%;
- un agente limitador de la inmunosupresión, como la vitamina PP por ejemplo, que representa ventajosamente entre el 0,001 y el 1% en peso total de la composición, incluso más ventajosamente entre el 0,01% y el 0,3%;
- 25 - un agente protector de la proteína p53, como el galato de epigallocatequina (EGCG), que ventajosamente representa entre el 0,001 y el 0,1% en peso total de la composición, aún más ventajosamente entre el 0,005% y el 0,05%.

La composición según la invención también puede comprender extractos de péptidos de soja y/o trigo, como los descritos en el documento EP 2 059 230.

30 En la práctica, los extractos peptídicos de semillas de soja y de trigo se obtienen por hidrólisis enzimática de estas semillas mediante peptidasas, lo que da lugar a la recuperación de péptidos con un tamaño medio de 700 Daltons. Preferiblemente, el extracto peptídico de soja es el extracto identificado con el número CAS 68607-88-5, al igual que el extracto peptídico de trigo es el extracto identificado con el número CAS 70084-87-6. Los extractos de trigo y soja pueden corresponder a las denominaciones INCI Proteína de trigo hidrolizada y Proteína de soja hidrolizada, respectivamente.

35 En una realización particular, los extractos peptídicos de soja y de trigo se utilizan juntos, por ejemplo en una proporción ponderal entre 80/20 y 20/80, ventajosamente entre 70/30 y 30/70, preferentemente igual a 60/40.

En una realización ventajosa, los extractos peptídicos de soja y/o trigo no contienen tripéptidos sintéticos GHK (glicil-histidil-lisina; INCI: Tripéptido-1). En la práctica, los extractos peptídicos de soja y/o trigo representan del 0,01 al 20% en peso total de la composición, ventajosamente del 0,1% al 10%, aún más ventajosamente del 0,2% al 0,7%.

40 En una realización alternativa, la composición según la invención comprende, de acuerdo con las enseñanzas del documento FR 2 865 398, la combinación de al menos un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ectoína, creatina, ergotioneína y/o camosina, o sus sales fisiológicamente aceptables, y manitol o un derivado del manitol.

45 Preferentemente, la composición según la invención comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, aminoácido o una de sus sales, solos o como mezcla en proporciones comprendidas entre el 0,001% y el 10% en peso total de la composición, y preferentemente entre el 0,01% y el 5%.

La composición según la presente invención comprende preferentemente, en un medio fisiológicamente aceptable, manitol o uno de sus derivados, en proporciones comprendidas entre el 0,01% y el 30% en peso total de la composición, ventajosamente entre el 0,1% y el 10%.

En una realización preferente, la composición según la invención comprende ectoína y manitol.

50 Según una realización particular, la composición según la invención contiene uno o más agentes bronceadores o autobronceadores. Puede tratarse de un autobronceador que reacciona con los aminoácidos de la piel en una reacción de Maillard o mediante una adición de Michael, o de un promotor de la melanogénesis o un compuesto propigmentante que favorece el proceso natural de bronceado de la piel.

Dicha sustancia está preferentemente presente en la composición en una cantidad que oscila entre el 0,01% y el 20% en peso total de la composición, ventajosamente entre el 0,5% y el 15%, aún más ventajosamente entre el 1% y el 8%.

5 Las sustancias autobronceadoras pueden ser 1,3-dihidroxiacetona (DHA), gliceraldehído, hidroximetilglioxal, y-dialdehído, eritruosa, 6-ald-D-fructosa, ninhidrina, 5-hidroxi-l,4-naftoquinona (juglona), 2-hidroxi-l,4-naftoquinona (lawsona) o combinaciones de éstas.

Las sustancias propigmentantes pueden incluir la hormona estimulante de melanocitos (a-MSH), análogos peptídicos de la a-MSH, agonistas del receptor de endotelina-1, agonistas del receptor p-opioide, agentes estimulantes del AMPc y agentes estimulantes de la tirosinasa.

10 En una realización particular, la composición según la invención también comprende, como agente autobronceador, una combinación de palmitato de dihidroxi metilcromonilo y una forma lipofílica de tirosina.

15 Como se describe en el documento FR 3 031 301, esta combinación de principios activos estimula eficazmente el bronceado. Palmitato de dihidroxi metilcromonilo (número CAS: 1387636-35-2) corresponde, por ejemplo, al ingrediente cosmético comercializado por MERCK con el nombre de RonaCare® Bronzyl. Se presenta en forma de polvo blanco inodoro con una pureza superior al 99%.

Según una realización particular, el palmitato de dihidroxi metilcromonilo está presente en la composición según la invención a un nivel de 0,01% a 10% en peso total de la composición, ventajosamente de 0,05% a 10%, aún más ventajosamente de 0,1% a 5%, más particularmente de 0,1% a 0,5%.

20 La forma lipofílica de tirosina, en el sentido de la invención, es un ingrediente a base de tirosina con un carácter lipofílico más pronunciado que la tirosina. La forma lipofílica de la tirosina puede ser la oleoil tirosina (número CAS: 147732-57-8), que se encuentra, por ejemplo, en el ingrediente cosmético líquido TYR-OL, comercializado por la empresa SEDERMA, y que comprende aproximadamente un 50% en peso de oleoil tirosina en butilenglicol (aproximadamente 30% + aproximadamente 20% de ácido oleico), o en el ingrediente cosmético líquido TYR-EXCEL, comercializado por la empresa SEDERMA, que comprende aproximadamente un 50% en peso de oleoil tirosina, aproximadamente un 20% de ácido oleico (nº CAS: 112-80-1) y aproximadamente un 30% de aceite de *Luffa cylindrica* (aceite de semilla de calabaza esponjosa; nº CAS 1242417-48-6).

En otra realización, la forma lipofílica de tirosina corresponde a un aceite vegetal en el que se ha formulado tirosina.

30 En una realización particular, el aceite vegetal es aceite de girasol oleico, ventajosamente desodorizado. Así, la materia prima OLEOACTIF TYROSINE BASE HELIANTHUS ANNUS comercializada por la empresa OLEOS, y correspondiente a las denominaciones INCI *Helianthus annuus* seed oil (and) tyrosine (and) glyceryl stearate, puede utilizarse en el contexto de la presente invención.

En la práctica, la forma lipofílica de tirosina, como en los ingredientes cosméticos a base de oleoil-tirosina (ventajosamente al 50% en peso) o tirosina formulada en aceite vegetal, representa entre el 0,1% y el 10% en peso total de la composición, ventajosamente entre el 1% y el 3%, aún más ventajosamente entre el 1% y el 1,5%.

35 La composición según la invención también puede contener principios activos con propiedades despigmentantes, tales como:

azeilato de lisina, u otros derivados o sales del ácido azelaico;

andrographolide, en particular el extracto de *Andrographis parti culata* correspondiente a la denominación INCI *Andrographis paniculata* leaf extract;

40 ácido ascórbico nativo (vitamina C) o sus derivados, en particular los derivados correspondientes al INCI Ascorbyl Glucoside Ethyl ascorbic acid, Ascorbyl methylsilanol pectinate, Sodium ascorbyl phosphate y Ascorbyl tetraisopalmitate;

arbutina o un extracto vegetal que la contenga, en particular el extracto de gayuba correspondiente a la denominación INCI *Arctostaphylos uva-ursi* leaf extract;

45 glabridina o un extracto vegetal que la contenga, en particular extractos de regaliz correspondientes a la denominación INCI *Glycyrrhiza glabra* root extract, *Glycyrrhiza inflata* root extract, *Glycyrrhiza uralensis* root extract;

péptidos biomiméticos correspondientes a las denominaciones INCI hexapéptido 2 y/o nonapéptido-1;

50 un extracto acuoso de un alga denominada *Palmaria palmata*, en particular el extracto correspondiente a la denominación INCI *Palmaria palmata* extract;

4-n-butilresorcinol;

vitamina PP, también conocida como niacinamida o nicotinamida, y sus derivados; o sus mezclas.

La composición según la invención también puede contener principios activos con propiedades curativas como, por ejemplo, un agente antimicrobiano seleccionado entre los principios activos correspondientes a las siguientes denominaciones INCI: Sulfato de cobre, sulfato de zinc, hialuronato de sodio, extracto de vid *Vitis vinifera* (uva) o mezclas de los mismos.

5

La composición según la invención también puede contener ingredientes activos con propiedades sebocorrectivas, queratolíticas, seborreguladoras y/o actividad antiacné, para permitir la formulación de productos de protección solar que traten el acné.

Por ejemplo, la composición según la invención puede comprender un agente antimicrobiano seleccionado entre los ingredientes activos correspondientes a las denominaciones INCI galato de propilo, galato de dodecilo, extracto de hoja de *Ginkgo biloba*, bakuchiol, dihidromiricetina, gluconato de zinc, ácido salicílico, o mezclas de los mismos.

10

Por lo tanto, la composición según la invención también puede comprender al menos un ingrediente seleccionado de la siguiente lista:

- un factor de protección solar;
- un fotoestabilizador;
- un extracto de la bacteria *Arthrobacter agilis*, ventajosamente rico en carotenoides;
- un meroterpeno, preferentemente bakuchiol;
- al menos un poliol seleccionado entre xilitol, ramnosa, sorbitol y manitol;
- extracto de *Ginkgo biloba*
- hidroxitolueno butilado (BHT);
- un extracto de la planta *Andrographis paniculata*
- un extracto de alga *Palmariapalmata*
- un extracto de las algas *Laminaria ochroleuca*, *Blidingia Minima* o *Laminaria Saccharina*
- un extracto de la planta *Zanthoxylum alatum*
- pantenol;
- un agente antirradical que preserve las estructuras celulares, como la vitamina E y/o uno de sus derivados liposolubles o hidrosolubles, en particular el tocotrienol y/o el tocoferol;
- ácido salicílico o uno de sus derivados;
- extracto de madera de cade;
- un extracto de Boldo;
- un extracto de Reina de los prados;
- ácido glicirretínico o uno de sus derivados, o una de sus sales;
- un agente que limite la inmunosupresión, ventajosamente vitamina PP;
- un agente protector de la proteína p53, ventajosamente el galato de epigallocatequina (EGCG);
- un extracto de aceite de karanja de *Pongamia glabra*;
- parafinas lineales;
- ATP (adenosina-5 trifosfato) o un precursor de ATP, por ejemplo Gp<sub>4</sub>G (diguanosina tetrafosfato), o Ap<sub>4</sub>A (diadenosina tetrafosfato);
- un agente que limite la acción de los iones de hierro implicados en la formación de radicales libres, ventajosamente el EDTA;

15

20

25

30

35

40

- un extracto peptídico de soja y/o trigo;
  - un aminoácido o derivado de aminoácido seleccionado del grupo formado por ectoína, creatina, ergotioneína, camosina, tirosina, decarboxicamosina, glutamina y sus sales;
  - un agente bronceador o autobronceador;
- 5
- un agente despigmentante;
  - un agente curativo;
  - un agente sebocorrector, queratolítico, seborregulador y/o antiacné.

10 La composición según la invención también puede contener adyuvantes como los utilizados habitualmente en el campo de la cosmética, tales como principios activos, conservantes, antioxidantes, agentes formadores de complejos, disolventes, perfumes, cargas, bactericidas, electrolitos, absorbentes de olores, colorantes o vesículas lipídicas. La elección de estos adyuvantes, así como sus concentraciones, deben determinarse de forma que no modifiquen las propiedades y ventajas buscadas para la composición de la presente invención.

15 La composición de la invención está destinada a la aplicación tópica y más particularmente a la aplicación sobre la piel, los labios, el cabello y/o las mucosas. En el contexto de la invención, dicha composición está destinada en particular a proteger la piel y/o las faneras, en particular las mucosas, los labios y el cabello, contra la radiación UV.

20 La composición de la invención puede presentarse en cualquier forma galénica normalmente utilizada en los campos cosmético y dermatológico, como, por ejemplo, pero sin limitación, en forma de una solución acuosa opcionalmente gelificada, una dispersión de tipo loción, una emulsión más o menos fluida de aceite en agua (O/W) o de agua en aceite (W/O), o una emulsión múltiple como una emulsión triple (O/W/O o W/O/W), o incluso en forma de una dispersión vesicular iónica (liposomas) y/o no iónica, o una emulsión múltiple como una emulsión triple (W/O/W u O/W/O), o incluso en forma de dispersión vesicular iónica (liposomas) y/o no iónica, una composición bifásica desprovista de emulsionantes y gelificantes, cuyas fases inmiscibles se separan durante el almacenamiento, una espuma, una barra, un aceite anhidro, un aerosol o una niebla.

25 En una realización preferente, la composición según la invención es una emulsión W/O. Ventajosamente, las emulsiones W/O según la invención comprenden dipolihidroxiestearato de PEG-30 (INCI) como emulsionante.

Preferentemente, las emulsiones W/O según la invención comprenden un solubilizante seleccionado del siguiente grupo de compuestos identificados por su designación INCI: carbonato de dicaprililo, benzoato de alquilo C12-15, adipato de dibutilo, solos o como mezcla. Estos emulsionantes y solubilizantes están disponibles en el mercado a través de varios proveedores.

30 En una realización alternativa, la composición según la invención es una emulsión O/W. Ventajosamente, las emulsiones O/W según la invención comprenden un emulsionante seleccionado entre el siguiente grupo de compuestos identificados por su designación INCI: fosfato cetílico de potasio, estearato de glicerilo, estearato de PEG-100 y fosfato de alquilo C20-22/alcohol alquilo C20-C22, ésteres de tribehenina PEG-20 y mezclas de los mismos.

35 Preferentemente, las emulsiones O/W según la invención comprenden un solubilizante seleccionado del siguiente grupo de compuestos identificados por su designación INCI: carbonato de dicaprililo benzoato de C12-15 alquilo, adipato de dibutilo, sebacoato de disopropilo solo o mezclas de los mismos. Estos emulsionantes y solubilizantes están disponibles en el mercado a través de varios proveedores.

40 La composición según la invención también puede incluir conservantes. En la formulación de una composición según la invención puede utilizarse cualquier conservante adecuado para su uso en composiciones cosméticas o dermatológicas.

Ventajosamente, los conservantes utilizados son alcanodiolos, aún más ventajosamente 1,2-alcanodiolos o 1,3-alcanodiolos, y mezclas de los mismos.

En una realización preferente, el conservante es un 1,2-diol seleccionado entre 1,2-pentanediol, 1,2-hexanediol, 1,2-heptanediol, 1,2-octanediol y 1,2-decanediol, o mezclas de los mismos.

45 En una realización alternativa, el conservante es un 1,3-diol seleccionado entre 1,3-propanediol y 1,3-butanediol, o mezclas de los mismos. En la práctica, estos alcanodiolos son comercializados por varias empresas, entre ellas SYMRISE y MINACARE.

Preferentemente, la composición según la invención comprende entre 0,01% y 2% en peso total de la composición de diol, ventajosamente entre 0,1% y 1%, por ejemplo 0,5%.

50 Otra contribución de la solicitud se refiere a la demostración de la actividad antioxidante de una composición que comprende acetilsinapato de trimetoxibencilo, a través de la activación de Nrf2. Tal y como se describe en la

bibliografía, esta actividad antioxidante está correlacionada con una actividad antirradicales libres y un efecto protector frente a la radiación UV.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere por tanto a una composición que comprende acetilsinapato de trimetoxibencilo en combinación con un filtro UV, ventajosamente como se ha descrito anteriormente, para su uso como:

- 5 - agente antioxidante;
- agente antirradicales libres;
- agente de protección contra la contaminación;
- agente de protección UV.

10 Como resultado, dicha composición puede utilizarse en la prevención y/o el tratamiento de daños en las células de la piel, los labios, el cabello y/o las membranas mucosas causados por la radiación solar, en particular la radiación UV. Como tal, ayuda a combatir el envejecimiento, en particular el fotoenvejecimiento.

15 La forma en que puede llevarse a cabo la invención y las ventajas que se derivan de la misma quedarán más claras a partir de los siguientes ejemplos, que se dan a modo de ilustración y no como una limitación, en apoyo de la figura adjunta.

**Figura 1: Efecto del acetilsinapato de trimetoxibencilo en la inducción de la vía Nrf2 en el modelo celular "ARE Reporter-HepG2"**. Se muestra el porcentaje de activación de Nrf2 en las células tratadas (línea HepG2) tras 18 horas de contacto con la molécula 5 trimetoxibenzil acetilsinapato.

**Ejemplos de realizaciones**

20 Los porcentajes indicados son en peso de producto en relación con el peso total de la 10 composición de las tablas siguientes.

**Ejemplo I - Bruma solar SPF50+ Xom INC I**

%

	Alcohol dcnat.		35,00
25	Bis-cthylhcxyloxyphcnol mcthoxyphcnyl	triazinc	10,00
	Dibutyl adipatc		10,00
	Dichthylamino hydroxybcnzoyl	hcxyllbcnzocatc	10,00
	Homosalatc		10,00
	Diisopropyl scbacatc		5,00
30	Ethylhcxyl salicylatc		5,00
	Ethylhcxyl triazonc		5,00
	Dicaprylyl carbonate		4,9985
	Dicaprylyl cthcr		3,09904
	Aqua/watcr/cau		1,50
35	Fragrance (parfum)		0,30
	Trimethoxybenzyl acetylsinapate		0,10
	Tocofcrol		0,002460

**Ejemplo II - Crema O/W SPF30+**

40	<b>Xom IXCI</b>		%
	Aqua/watcr/cau		64,658

## ES 2 979 274 T3

	Octocrylene	7,05
	C12-15 alkyl benzoate	5,00
	Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano]	5,00
	Carbonato de dicaprililo	4,9985
5	Metoxicinamato de etilhexil	2,9979
	Glyccrin	2,00
	Cetearyl alcohol	1,30
	Isononyl isononanoate	1,00
	Phenoxyethanol	1,00
10	Microcrystalline cellulose	0,88
	Dcyl glucoside	0,75
	Coco-glucoside	0,70
	Hydroxyethyl acrylate/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer	0,592
	C20-22 alkyl phosphate	0,55
15	C20-22 alcohols	0,45
	Squalane	0,408
	Disodium EDTA	0,20
	Trimethoxybenzyl acetylsalicylate	0,15
	Cellulose gum	0,12
20	Polysorbate 60	0,088
	Propylene glycol	0,04
	Sorbitan isostearate	0,024
	Citric acid	0,02
	Xanthan gum	0,02
25	BHT	0,0021
	Tocopherol	0,0015

### Ejemplo III - Crema W/O SPF50+

	Xom INC I	%
30	Aqua/water/EAU	45,057
	C12-15 alkyl benzoate	24,90
	Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine	5,00
	Butyl methoxydibenzoylmethane	5,00
	Octocrylene	5,00
35	Ethylhexyl methoxycinnamate	4,9965
	PEG-30 dipolyhydroxystearate	3,00
	Glyccrin	2,00

	Dicaprili carbonato	1,7392
	Tris-bifenil triazina	1,50
	Fcnoxiantanol	1,00
	Dccil glucosidc	0,225
5	Di EDTA sódico	0,20
	Stcaralkonium hcctoritc	0,20
	Carbonato de propilo	0,060
	Trimetoxibencil actilsinapatc	0,10
	Propilcnc glicol	0,012
10	Goma xantana	0,006
	BHT	0,0035
	Tocophcrol	0,0008

**Ejemplo IV - Evaluación de la inducción de la vía Nrf2 por el principio activo según la invención**

15 El objetivo del estudio era evaluar la inducción de la vía Nrf2 en el modelo celular "ARE Reporter- HepG2" (HepG2; BPS BIOSCIENCE) [Lee *et al.*, (2004), Dinkova-Kostova *et al.*, (2002)] por el principio activo al que se refiere la invención.

**IV.1 PROTOCOLO EXPERIMENTAL**

**IV. 1.1-Descongelación y amplificación de células "ARE Reporter-HepG2**

20 Las células HepG2 transfectadas se descongelaron siguiendo las recomendaciones del proveedor de las células (BPS Bioscience).

Las células de una ampolla se descongelaron rápidamente en un baño de agua a 37°C, y luego se transfirieron a un tubo que contenía 10 ml de medio MEM (Minimum Essential Medium) suplementado con 10% de SVF (Foetal Calf Serum), 1% de Penicilina/Estreptomicina, 1 mM de piruvato sódico, 1% de aminoácidos no esenciales (= medio M1).

25 Tras centrifugar durante 5 minutos a 200 g, las células del precipitado se suspendieron en 7 ml de medio de cultivo precalentado y se transfirieron a un matraz de cultivo T25 cm<sup>2</sup> para su crecimiento.

Antes de la confluencia, las células se desprendieron del soporte mediante incubación con el reactivo tripsina/EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y, a continuación, se centrifugaron durante 5 minutos a 200 g. Las células del precipitado se suspenden en 5 ml de medio de cultivo M1 que contiene geneticina 600 pg/mL (= medio M2), y a continuación se siembran en matraces de cultivo T75 cm<sup>2</sup> para la amplificación (15 ml de medio M2).

30

Todos los pasos del cultivo (amplificación e incubación) se llevaron a cabo a 37°C, bajo un 5% de CO<sub>2</sub>.

**IV. 1.2- Preparación del principio activo a ensayar**

La solución de prueba se preparó el día de la prueba de activación. La dilución se realizó en medio ML

Activos	Referencia / Número de lote	Solución madre	Dosis probadas
Acetilsinapato de Trimetoxibencilo INABATA	LB189/696	1,25% en	0,00063 %
		DMSO	0,00125 %

35 **IV. 1.3- Preparación del producto de referencia**

Se preparó una solución madre de sulforafano (10 mM) (Sigma-Aldrich ref. S4441 - lote SLBR6147V), un activador de referencia, en DMSO, y luego se diluyó en medio M1 (concentración final 3 pM).

IV. 1.4- Detección de la citotoxicidad potencial de la molécula a ensayar

*IV. 1.4.1. Siembra de células*

5 Las células HepG2 se sembraron en medio MI en pocillos de placas de 96 pocillos a razón de 40.000 células/pocillo (volumen de 100 pL). Sólo se utilizaron los 60 pocillos centrales de las placas, y los restantes recibieron únicamente PBS.

*IV. 1.4.2. Tratamiento de células*

10 Una vez adheridas las células, se retiró el medio de cultivo. Las células se trataron con los productos de ensayo diluidos en medio de cultivo MI durante 18 horas (volumen final: 50 pL). En cada placa, los pocillos de "células de control" se trataron con medio MI que contenía el mismo porcentaje de disolvente DMSO que los pocillos tratados con las moléculas de ensayo.

Tras 18 horas de incubación, se retiraron los medios. Las células se enjuagaron una vez con 100 pl de PBS y luego se trataron con 100 pl de PBS que contenían 0,5 mg/mL de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio).

15 Tras 2,5 h de incubación a 37°C bajo 5% de CO<sub>2</sub>, se eliminó el MTT y se lisaron las células añadiendo 100pL de DMSO.

*IV. 1.4.3. Evaluación de la citotoxicidad*

La densidad óptica del azul formazán (MTT reducido por deshidrogenasas mitocondriales) se midió espectrofotométricamente a 540 nm. Esta densidad óptica es directamente proporcional al número de células metabólicamente activas.

20 *IV. 1.4.4. Procesamiento de datos*

Los resultados se expresaron como porcentaje de la densidad óptica de los pocillos tratados en comparación con la densidad óptica media del grupo de "células de control" tratadas con el mismo porcentaje del mismo disolvente.

Se calcularon las medias y las desviaciones estándar.

IV. 1.5- Evaluación de la activación de Nrf2

25 *IV. 1.5.1. Siembra de células*

Paralelamente al ensayo de citotoxicidad, también se sembraron células HepG2 en pocillos de placas de 96 pocillos (placas opacas con fondo transparente) a razón de 40.000 células/pocillo (volumen de 100 pL), en medio ML®

Sólo se utilizaron los 60 pocillos centrales de las placas, y los restantes recibieron únicamente PBS.

*IV. 1.5.2. Tratamiento de células*

30 Una vez adheridas las células, se retiró el medio de cultivo MI. Las células se procesaron (volumen final: 50 pL) con el producto de ensayo, diluido en medio de cultivo MI (n=3/concentración a ensayar, 1 concentración/producto), durante 18 horas.

En cada placa, los pocillos "sin células" y "células de control con disolvente" se trataron con medio MI que contenía 0,5% de DMSO.

35 Los pocillos "libres de células" se utilizaron para detectar la luminiscencia ligada al ruido de fondo del medio. Los pocillos de la "célula de control" se utilizaron para detectar la luminiscencia intrínseca del sistema de ensayo (sin activación).

El sulforafano a 3 pM se probó como activador de referencia.

*IV. 1.5.3. Evaluación de los efectos*

40 Al final del periodo de incubación (18 horas a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>), las células se lisaron añadiendo 100 pL de reactivo "One-step luciferase assay System". La luminiscencia emitida por la luciferasa neosintetizada se evaluó con un luminómetro Optima.

*IV. 1.5.4. Procesamiento de datos*

El procesamiento de los datos se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente protocolo:

45 Restar el valor medio de luminiscencia de los pocillos "sin células" de todos los valores de luminiscencia obtenidos en

los pocillos no tratados ("células de control") y tratados.

Luminiscencia media de los pocillos de "células de control"

El porcentaje de inducción de la luciferasa (proporcional al nivel de activación de Nrf2 por las moléculas ensayadas) se calculó según la fórmula:

$$5 \quad \frac{100 \times (\text{Luminiscencia de los pocillos tratados con moléculas})}{\text{Luminiscencia media de las "células de control con disolvente"}}$$

Se calcularon las medias y las desviaciones estándar de los porcentajes de activación.

#### **IV.2. RESULTADOS Y CONCLUSIONES**

10 Ninguna de las dosis seleccionadas de la composición según la invención indujo citotoxicidad significativa en el modelo celular estudiado.

El sulforafano, probado a 3 pM, aumentó la luminiscencia emitida por las células HepG2 tratadas en un 438% en comparación con la luminiscencia emitida por las células tratadas con el correspondiente control de disolvente. Este aumento valida la prueba.

15 El ingrediente activo acetilsinapato de trimetoxibencilo tiene una tasa de activación de Nrf2 dependiente de la dosis, con una tasa de activación del 164% a una dosis del 0,00125% en comparación con el control del disolvente correspondiente (Figura 1).

#### **BIBLIOGRAFÍA**

20 Braun S., Hanselmann C., Gassmann M.G., Auf dem Keller U., Bom-Berclaz C., Chan K., Kan Y.W., Wemer S. (2002) Nrf2 transcription factor, a novel target of keratinocyte growth factor action which regulates gene expression and inflammation in the healing skin wound. *Mol Cell Biol.* 22(15):5492-5505.

Copple I.M., Goldring C.E., Kitteringham N.R., Park B.K. (2008) The Nrf2-Keap1 defence pathway: role in protection against drug-induced toxicity. *Toxicología.* 246(1):24-33.

Danovaro R., Bongioni L., Corinaldesi C., Giovannelli D., Damiani E., Astolfi P., Greci L. Pusceddu A. (2008) Sunscreens cause coral bleaching by promoting viral infections. *Environ Health Perspect* 116(4):441-447.

25 Dinkova-Kostova, AT. Holtzclaw WD, Cole, R.N. Itoh, K., Wakabayashi, N., Katoh, Y. Yamamoto, M., Talalay. P. (2002). Pruebas directas de que los grupos sulfhidrilo de Keap1 son los sensores que regulan la inducción de enzimas de fase 2 que protegen contra carcinógenos y oxidantes. *Proc Natl Acad Sci U SA.* 99(18): 11908-11913.

30 Dinkova-Kostova A.T., Jenkins S.N., Fahey J.W., Ye L., Wehage S.L., Liby K.T., Stephenson K.K. Wade K.L., Talalay P. (2006) Protection against UV-light-induced skin carcinogenesis in SKH-1 high-risk mice by sulforaphane-containing broccoli sprout extracts. *Cancer Lett.* 240(2):243-252.

Gorriñi C., Baniasadi P.S., Harris ES., Silvester J., Inoue S., Snow B., Joshi P.A., Wakeham A., Molyneux S.D., Martin B., Bouwman P., Cescon D.W., Elia A.J., Winterton-Perks Z., Cruickshank J., Brenner D., Tseng A., Musgrave M., Berman H.K., Khokha R., Jonkers J., Mak T.W., Gauthier M.L. (2013) BRCA1 interactúa con Nrf2 para regular la señalización antioxidante y la supervivencia celular. *JExp Med* **210(8)**: 1529-1544.

35 Kawachi Y., Xu X., Taguchi S., Sakurai H., Nakamura Y., Ishii Y., Fujisawa Y., Furuta J., Takahashi T., Itoh K., Yamamoto M., Yamazaki F., Otsuka F. (2008) Attenuation of UVB-induced sunburn reaction and oxidative DNA damage with no alterations in UVB-induced skin carcinogenesis in Nrf2 gene-deficient mice. *JInvest Dermatol.* **128(7)**: 1773-1779.

40 Lee, J.M. et. Johnson J.A. (2004) Un papel importante de la vía Nrf2-ARE en el mecanismo de defensa celular. *JBiochem Mol Biol.* 37(2): 139-143.

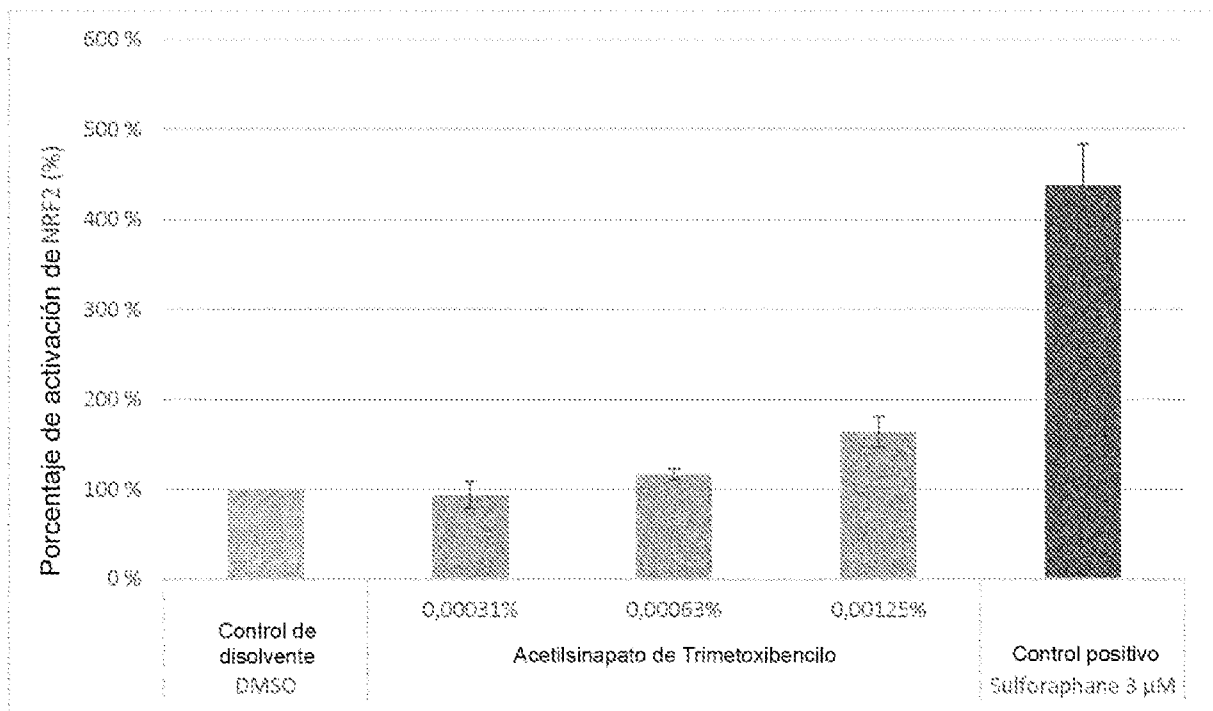
Lloyd, S.A. (1993) Agotamiento del ozono estratosférico. *Lancet.* 342(8880): 1156-8.

Saw C.L., Huang M.T., Liu Y., Khor T.O., Conney A.H., Kong A.N. (2011) Impacto de Nrf2 en la inflamación/fotoprotección de la piel inducida por UVB y efecto fotoprotector del sulforafano. *Mol Carcinog.* 2011 50(6):479-486.

45 Yamaguchi Y., Passeron T., Hoashi T., Watabe H., Rouzaud F., Yasumoto K., Hara T., Tohyama C., Katayama I., Miki T., Hearing V.J. Dickkopf 1 (2009) DKK1 regula la pigmentación y el grosor de la piel afectando a la señalización Wnt/beta-catenina en los queratinocitos. *FASEB J.* (22) 1009-1020.

## REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende acetilsinapato de trimetoxibencilo y al menos un filtro UV.
2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada porque** el acetilsinapato de trimetoxibencilo representa entre el 0,001% y el 10% en peso total de la composición, ventajosamente entre el 0,01% y el 1%.
- 5 3. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** el filtro se selecciona del grupo siguiente: tris bifenil triazina, bis etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol, dietilhexil butamido triazona y mezclas de los mismos, ventajosamente bis etilhexiloxifenol metoxifenil triazina.
- 10 4. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** el filtro UV representa del 0,1% al 30% en peso total de la composición, ventajosamente del 0,5% al 20%, aún más ventajosamente del 1% al 15%.
5. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** comprende además un ingrediente seleccionado del siguiente grupo:
  - 15 - un agente amplificador del factor de protección solar;
  - un agente fotoestabilizador;
  - un agente capaz de filtrar la luz visible, en particular la luz azul;
  - un extracto de la bacteria *Arthrobacter agilis*, ventajosamente rico en carotenoides;
  - al menos un poliol seleccionado entre xilitol, ramnosa, sorbitol y manitol;
  - 20 - un extracto de las algas *Laminaria ochroleuca*, *Blidingia minima* o *Laminaria saccharina*;
  - un extracto de la planta *Zanthoxylum alatum*;
  - pantenol;
  - vitamina E o uno de sus derivados hidrófilos o lipofílicos, o una de sus sales, ventajosamente tocotrienol o tocoferol;
  - ácido salicílico o uno de sus derivados;
  - 25 - extracto de madera de cade;
  - un extracto de Boldo;
  - un extracto de Reina de los prados;
  - ácido glicirretínico o uno de sus derivados o sales;
  - un agente limitador de la inmunosupresión, ventajosamente vitamina PP,
  - 30 - un agente protector de la proteína p53, ventajosamente el galato de epigallocatequina (EGCG);
  - un extracto de aceite de karanja de *Pongamia glabra*;
  - parafinas lineales;
  - ATP (adenosina-5 trifosfato) o un precursor de ATP, por ejemplo Gp<sub>4</sub>G (diguanosina tetrafosfato), o Ap<sub>4</sub>A (diadenosina tetrafosfato);
  - 35 - un agente que limite la acción de los iones de hierro implicados en la formación de radicales libres, ventajosamente EDTA;
  - un extracto peptídico de soja y/o trigo;
  - un aminoácido o derivado de aminoácido seleccionado del grupo formado por ectoína, creatina, ergotioneína, camosina, tirosina, decarboxicamosina, glutamina y sus sales;
  - 40 - un agente bronceador o autobronceador;
  - un agente despigmentante;
  - un agente curativo;
  - un agente sebocorrector, queratolítico, seborregulador y/o antiacné.
6. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** comprende manitol y ectoína.
- 45 7. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** se presenta en forma de crema, loción, solución, emulsión, gel, aceite, stick, espuma, spray o niebla.
8. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de las alteraciones de las células de la piel, labios, cabello y/o mucosas causadas por la radiación solar, en particular la radiación UV.
- 50 9. Composición para uso según la reivindicación 8, **caracterizada porque** la composición se aplica sobre la piel, los labios, el cabello y/o las mucosas.



**Figura 1**