



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 311**

51 Int. Cl.:
C07D 311/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04819579 .6**

96 Fecha de presentación : **05.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1689734**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2006**

54 Título: **Derivado de flavonoide.**

30 Prioridad: **05.12.2003 DE 103 57 004**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es: **Merck Patent GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Buchholz, Herwig;**
Wirth, Corinna;
Carola, Christophe y
Alves Fontes, Rosane

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

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

Derivado de flavonoide.

La invención se refiere a un nuevo derivado de flavonoide, a un extracto que contiene al derivado de flavonoide, a su empleo cosmético y farmacéutico así como para el empleo a título de complemento nutricional, a preparaciones que contienen el derivado de flavonoide o bien el extracto así como a un procedimiento para la obtención del derivado de flavonoide o bien del extracto.

La piel de los seres humanos está sometida a procesos de envejecimiento, que se deben, en parte, a procesos intrínsecos (envejecimiento cronológico -chrono-ageing-) y, en parte, a factores exógenos (medioambiente, por ejemplo foto envejecimiento -photo-ageing-). De la misma manera, pueden presentarse de manera provisional o incluso de manera permanente modificaciones del aspecto de la piel tales como, por ejemplo, acné, piel activa o seca, queratosis, rosácea, tal como la reacción sensible, inflamatoria, eritematosa, alérgica o antiinmunorreactiva como la dermatosis y la fotodermatitis.

A los factores exógenos pertenecen, de manera especial, la luz solar o las fuentes de irradiación artificiales con un espectro comparable así como los compuestos que pueden formarse mediante la irradiación tales como fotoproductos reactivos indefinidos, que pueden ser incluso de tipo radical o iónico. A éstos factores pertenecen, también, el consumo de cigarrillos y los compuestos reactivos que se forman durante el mismo tales como el ozono, los radicales libres, por ejemplo el radical hidroxilo, el oxígeno singlete y otros compuestos de oxígeno y de nitrógeno reactivos, que perturban la fisiología o la morfología natural de la piel.

Para la protección de la piel frente a la exposición a la luz pueden emplearse productos cosméticos y/o farmacéuticos, que contengan filtros para la irradiación UV. En este caso son especialmente ventajosos los productos activos, que tienen, además de una acción protectora contra la irradiación UV, también una acción antioxidante y, por lo tanto, protegen a la piel tanto mediante la disminución de la exposición a la luz así como también mediante la inactivación de los radicales libres inducidos mediante la exposición a la irradiación o formados de otra manera. En este caso se han acreditado como especialmente adecuados los flavonoides y, entre éstos, especialmente la quercetina.

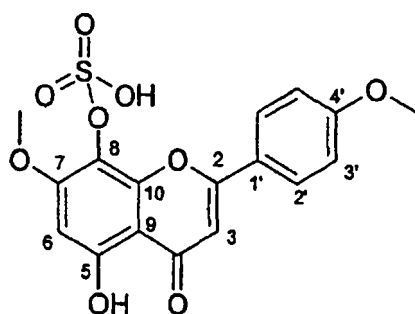
Los flavonoides presentan, sin embargo, por regla general, únicamente una pequeña solubilidad en agua y por lo tanto únicamente pueden incorporarse en formulaciones acuosas, frecuentemente, en cantidades insuficientes. De este modo, la quercetina presenta, por ejemplo, una solubilidad en agua de tan sólo 0,04 g/l.

El envejecimiento de la piel va acompañado de una disminución de los espesores de capa de ambas capas de la piel situadas de manera superpuesta constituidas por la epidermis y por la dermis y se supone que es responsable, al menos en parte, de la formación de pliegues en la piel en proceso de envejecimiento. Mientras que la epidermis de la piel, que está situada en la parte superior, proporciona, ante todo, resistencia y forma la barrera cutánea, la dermis de la piel, situada por debajo, proporciona fuerza, elasticidad y espesor.

La epidermis está constituida, de manera fundamental, por queratinocitos, que pueden subdividirse en cuatro estadios de diferenciación distintos. La diferenciación epidérmica es muy importante para la formación de las funciones cutáneas esenciales, concretamente como barrera protectora frente al medio ambiente así como para impedir la pérdida de agua por parte del cuerpo. En la última etapa de la diferenciación epidérmica se forman las membranas celulares queratinizadas (cornified cell envelope). En este caso se produce, bajo la acción de la transglutaminasa, una reticulación de la proteína constituida por la lorcrina, de las proteínas pequeñas ricas en prolina y de involucrina. Sin embargo, la activación de la transglutaminasa es también una hipótesis prometidora para mejorar la estructura de la piel y para luchar contra el envejecimiento de la piel (anti-ageing).

La tarea de la invención consistía en encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, especialmente aquellos que fuesen adecuados para el empleo en la cosmética, en farmacia así como para el suplemento de los alimentos.

El objeto de la invención es un derivado de flavonoide con la denominación química de monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico, sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables. El compuesto ha sido representado a continuación como fórmula estructural:



Las sales adecuadas son todas las sales metálicas fisiológicamente compatibles, especialmente las sales de los metales alcalinos tales como, por ejemplo, la sal de sodio o la sal de potasio, o las sales de los metales alcalinotérreos, tales como, por ejemplo, la sal de magnesio o la sal de calcio así como la sal de amonio.

Se entenderá por solvatos del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico, aquellos productos de adición de moléculas de disolventes inertes sobre el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico, que se forman como consecuencia de fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, los monohidratos o los dihidratos o los compuestos de adición con alcoholes, tal como, por ejemplo, con metanol o con etanol.

Las explicaciones precedentes, y dadas a continuación, relativas al monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico son válidas de manera correspondiente, también, para sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables.

El monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico absorbe la irradiación ultravioleta en un intervalo muy amplio y presenta en este caso, de manera simultánea, una solubilidad en agua excelente (21 g/l a 25°C). Por lo tanto, el compuesto es especialmente adecuado para el empleo como filtro para la irradiación UV y puede incorporarse de manera sencilla y en mayor cantidad en los preparados cosméticos y/o farmacéuticos, en los artículos comestibles y en los complementos nutricionales.

De manera sorprendente, el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico conduce también a una inducción de la expresión génica de la transglutaminasa. Tal como se ha descrito más arriba, la transglutaminasa participa de una manera decisiva en la formación de una envoltura especial, que rodea a las células córneas, denominada "cornified cell envelope", que se forma en la capa granular y que reemplaza a la membrana original en la capa córnea. Esto conduce, a través de un mejor anclaje de las células, a un reforzamiento de la barrera cutánea y, por lo tanto, a un aumento de la fuerza de la resistencia de la piel frente a los efectos medioambientales, tal como, por ejemplo, el resecado.

De la misma manera, se ha encontrado que el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico induce también la síntesis del precursor del inhibidor tisular de la metaloproteínasa 1 (TIMP1), lo cual conduce a una inhibición de la metaloproteínasa, a la que se hace responsable, por ejemplo, del envejecimiento de la piel prematuro en el caso de los fumadores. También de este modo se asocia un efecto antienviejecimiento "anti-ageing" al monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico.

El monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico induce, además, la expresión del gen epican (receptor del ácido hialurónico), que juega un papel importante en la diferenciación de los queratinocitos y conduce, de este modo, a una mejora de la estructura cutánea. De manera especial conduce a una formación de piel lisa.

El influjo sobre la expresión de los genes citados puede demostrarse mediante ordenamiento de ADNc.

De la misma manera el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico inhibe la cascada del ácido araquidónico y, por lo tanto, tiene también un efecto antiinflamatorio.

El monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico puede obtenerse, de manera ventajosa, mediante extracción a partir de diversas plantas. Las plantas adecuadas, que contienen el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico son *Sidastrum acuminatum*, *Sidastrum burrerense*, *Sidastrum E.G. Baker*, *Sidastrum kicranthum*, *Sidastrum lodiegense*, *Sidastrum multiflorum*, *Sidastrum micranthum*, *Sidastrum paniculatum*, *Sidastrum strictum*, *Sidastrum tehuacanum*, *Sidastrum quinquenervium*. La obtención se lleva a cabo, de manera especialmente preferente, a partir de *Sidastrum micranthum*.

Además del propio monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico, el extracto que se forma en el momento de su obtención a partir del material vegetal, presenta propiedades valiosas y puede emplearse como agente farmacéutico, cosmético, alimenticio y/o para complementos nutricionales. El objeto de la invención es, por lo tanto, el extracto que contiene el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico que puede ser obtenido por extracción de material vegetal, elegido entre *Sidastrum acuminatum*, *Sidastrum burrerense*, *Sidastrum E.G. Baker*, *Sidastrum kicranthum*, *Sidastrum lodiegense*, *Sidastrum multiflorum*, *Sidastrum micranthum*, *Sidastrum paniculatum*, *Sidastrum strictum*, *Sidastrum tehuacanum* o *Sidastrum quinquenervium*. Siendo en este caso especialmente preferente un extracto procedente de *Sidastrum micranthum*.

La obtención del extracto vegetal se lleva a cabo con ayuda de métodos usuales de la extracción de plantas o bien de partes de las plantas. Los procedimientos de extracción adecuados pueden ser: la maceración, la remaceración, la digestión, la maceración en movimiento, la extracción en lecho fluidificado, la extracción mediante ultrasonidos, la extracción a contracorriente, la percolación, la repercolación, la evacuación, la diálisis o la extracción sólido-líquido con reflujo continuo, que se lleva a cabo en un extractor de tipo Soxhlet.

ES 2 308 311 T3

Se extraen todas las partes de las planta, preferentemente las partes aéreas, de forma especialmente preferente las hojas de la planta.

Como disolventes para la extracción puede emplearse, por ejemplo, el agua o un alcohol.

El objeto de la invención está constituido, también, por un procedimiento para la obtención del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico mediante la extracción de material vegetal de los géneros *Sidastrum acuminatum*, *Sidastrum burrenense*, *Sidastrum E.G. Baker*, *Sidastrum kicranthum*, *Sidastrum lodiegense*, *Sidastrum multiflorum*, *Sidastrum micranthum*, *Sidastrum paniculatum*, *Sidastrum strictum*, *Sidastrum tehuacanum* o *Sidastrum quinquenervium*. De manera preferente encuentra aplicación como material vegetal *Sidastrum micranthum*.

Se supone que corresponde al conocimiento general del técnico en la materia el modo en que se llevan a cabo estas extracciones en detalle y el modo en que puede purificarse el extracto en bruto obtenido mediante métodos conocidos en general.

El extracto, de conformidad con la invención, abarca también aquellos extractos vegetales que han sido sometidos a una elaboración adicional tras la extracción para separar, por ejemplo, los productos acompañantes no deseados o para enriquecer los componentes deseados.

El extracto, de conformidad con la invención, puede contener el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico en una cantidad comprendida entre un 0,1 y un 100% en peso. De conformidad con una forma preferente de realización, el extracto contiene entre un 5 y un 100% en peso, de manera especialmente preferente entre un 30 y un 100% en peso, de forma muy especialmente preferente entre un 90 y un 100% en peso del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico.

Como consecuencia de los efectos y de las propiedades citadas, el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y el extracto, que contenga este compuesto, son adecuados de una manera excelente como componente de aquellas preparaciones que pueden ser aplicadas de manera interna y/o de manera externa, por ejemplo artículos cosméticos, comestibles y/o suplementarios de los alimentos. El objeto de la invención está constituido, por lo tanto, por preparaciones que contienen, al menos, el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o un extracto procedente de las plantas que han sido citadas precedentemente así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

Se entenderá por preparación una formulación que contenga el producto activo y/o el extracto y que esté destinada a su aplicación sobre los seres humanos o los animales, por ejemplo mediante la aplicación superficial sobre la piel, para la ingesta oral, para la inhalación, la infusión o la inyección. De conformidad con el tipo de preparación, la preparación puede contener, además del producto activo/extracto, excipientes y/o productos auxiliares, sin embargo puede estar constituida exclusivamente por el propio producto activo/extracto, por ejemplo en forma de un polvo, que puede ser ingerido o inhalado, por ejemplo, directamente por vía oral. Además del compuesto, de conformidad con la invención, o bien del extracto de conformidad con la invención, la preparación puede contener también otros productos activos.

En el caso de la extracción a partir de material vegetal, puede elaborarse ulteriormente el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico bien en forma aislada o incluso en forma no aislada, es decir que puede incorporarse en las preparaciones por ejemplo en forma de un extracto o en forma de un extracto purificado o incluso en forma de la sustancia pura, preparada a partir del extracto vegetal.

De manera preferente, la preparación contiene al monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico en forma de un extracto, de un extracto purificado o en forma de la sustancia pura, preparada a partir del extracto.

De la misma manera, el objeto de la invención consiste en el empleo del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico o bien del extracto para la obtención de la preparación, que está *caracterizada porque* ésta es una preparación farmacéutica. En este caso pueden llevarse hasta una forma de dosificación adecuada junto con, al menos, un excipiente o producto auxiliar, sólido, líquido y/o semilíquido y, en caso dado, en combinación con uno o varios productos activos adicionales.

De conformidad con una forma preferente de realización, la preparación de conformidad con la invención está *caracterizada porque* ésta es un medicamento.

Los medicamentos pueden emplearse en la medicina humana o veterinaria. Como excipientes entran en consideración sustancias orgánicas o inorgánicas, que sean adecuadas para la aplicación enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica y que no reaccionen con el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico ni, respectivamente, con el extracto, por ejemplo el agua, los aceites vegetales, los alcoholes bencílicos, los alquilenglicoles, los polietilenglicoles, el triacetato de glicerina, las gelatinas, los hidratos de carbono tales como la lactosa o los almidones, el estearato de magnesio, el talco, la vaselina. Para la aplicación oral sirven, de ma-

nera especial, las tabletas, las píldoras, las grageas, las cápsulas, los polvos, los granulados, los jarabes, los jugos o las gotas, para la aplicación rectal sirven los supositorios, para la aplicación parenteral sirven las soluciones, de manera preferente las soluciones oleaginosas o acuosas, además las suspensiones, las emulsiones o los implantes, para la aplicación tópica sirven los ungüentos, las cremas o los polvos. Los extractos vegetales pueden ser liofilizados también y emplearse los liofilizados obtenidos, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o pueden contener productos auxiliares tales como agentes lubricantes, agentes para la conservación, agentes estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, mejoradores del sabor y/o varios productos activos adicionales, por ejemplo una o varias vitaminas.

El monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico o bien el extracto se administrará, por regla general, de manera preferente en dosis comprendidas entre aproximadamente 1 y 500 mg, de manera especial comprendida entre 5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria está comprendida, de manera preferente, entre aproximadamente 0,02 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente depende, sin embargo, de los factores más diversos, por ejemplo de la actividad del compuesto especial empleado, de la edad, del peso corporal, del estado general de salud, del sexo, de la ingesta, del momento y de la vía de administración, de la velocidad de liberación, de la combinación de medicamentos y de la gravedad de la enfermedad correspondiente, a la cual va dirigida la terapia.

Las formulaciones farmacéuticas, que contienen uno o varios extractos vegetales, pueden prepararse con ayuda de técnicas que son perfectamente conocidas por el técnico en la materia.

De conformidad con otra forma preferente de realización, la preparación se *caracteriza porque* ésta es un agente cosmético.

Es especialmente preferente una preparación, que se *caracteriza porque* ésta es un agente para el tratamiento de la piel.

Un agente para el tratamiento de la piel es una preparación cosmética, dermatológica o farmacéutica, que es adecuada para la aplicación tópica. De manera típica, la preparación contiene en este caso excipientes y, en caso dado, otros agentes auxiliares y productos activos usuales, compatibles con la piel y ensayados de conformidad con la finalidad de aplicación.

Otro objeto de la presente solicitud consiste, por lo tanto, en una preparación para la aplicación tópica, que comprende

- a) el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o un extracto, como se ha descrito precedentemente,
- b) un excipiente compatible con la piel, y
- c) opcionalmente uno o varios productos activos adicionales con efecto para el tratamiento de la piel y/o para la inhibición de las inflamaciones.

Entre otras cosas, como consecuencia de la absorción de la irradiación UV, que ya ha sido citada, del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico, una preparación que contenga este compuesto y/o el extracto es adecuada también para la protección de la piel de los seres humanos o bien para la protección de las células corporales contra el estrés producido por la oxidación, es decir por ejemplo contra los deterioros provocados por los radicales, como los que se generan debido a la irradiación solar. La protección contra la irradiación ultravioleta mediante la preparación de conformidad con la invención puede reforzarse todavía más mediante la incorporación de uno o de varios filtros para la irradiación UV adicionales.

El objeto de la invención está constituido por lo tanto, también, por una preparación, que se *caracteriza porque* ésta contiene, además, uno o varios filtros para la irradiación UV.

En principio entran en consideración para una combinación todos los filtros para la irradiación UV. Son especialmente preferentes aquellos filtros para la irradiación UV, cuya inocuidad fisiológica haya sido ya demostrada. Se cumple tanto para los filtros para la irradiación UV-A así como también para la irradiación UV-B, que existe una gran cantidad de sustancias, conocidas por la literatura especializada, y acreditadas, por ejemplo

los derivados de bencilidenalcanfor tales como

- el 3-(4'-metilbenciliden)-dl-alcanfor (por ejemplo Eusolex[®] 6300),

- el 3-bencilidenalcanfor (por ejemplo Mexoryl[®] SD),

- los polímeros de N-[(2 y 4)-[(2-oxoborn-3-iliden)metil]bencil]-acrilamida (por ejemplo Mexoryl[®] SW),

ES 2 308 311 T3

- el metilsulfato de N,N,N-trimetil-4-(2-oxoborn-3-ilidenmetil)anilinio (por ejemplo Mexoryl® SK) o
- el ácido α -(2-oxoborn-3-iliden)tolueno-4-sulfónico (por ejemplo Mexoryl® SL),

los benzoilmetanos o los dibenzoilmetanos tales como

- la 1-(4-terc.-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propan-1,3-diona (por ejemplo Eusolex® 9020) o

- el 4-isopropildibenzoilmetano (por ejemplo Eusolex® 8020),

las benzofenonas tales como

- la 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (por ejemplo Eusolex® 4360) o

- el ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico y su sal de sodio (por ejemplo Uvinul® MS-40),

los ésteres del ácido metoxicinámico tales como

- el éster de octilo del ácido metoxicinámico (por ejemplo Eusolex® 2292),

- el éster de isopentilo del ácido 4-metoxicinámico, por ejemplo como mezcla de los isómeros (por ejemplo Neo Heliopan® E 1000),

los derivados de salicilato tales como

- el salicilato de 2-etilhexilo (por ejemplo Eusolex® OS),

- el salicilato de 4-isopropilbencilo (por ejemplo Megasol®) o

- el salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo (por ejemplo Eusolex® HMS),

los ácidos 4-aminobenzoicos y derivados tales como

- el ácido 4-aminobenzoico,

- el éster de 2-etilhexilo del ácido 4-(dimetilamino)benzoico (por ejemplo Eusolex® 6007),

- el éster de etilo del ácido 4-aminobenzoico etoxilado (por ejemplo Uvinul® P25),

los derivados de bencimidazol tales como

- el ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico así como sus sales de potasio, de sodio y de trietanolamina (por ejemplo Eusolex® 232),

- el ácido 2,2'-(1,4-fenilen)bis-(1H-bencimidazol-4,6-disulfónico, sal monosódica) (CAS-Nr. 180 898-37-7),

- el ácido 2,2'-(1,4-fenilen)bis-(1H-bencimidazol-5-sulfónico) así como sus sales de potasio, de sodio y de trietanolamina,

y otras sustancias tales como

- el éster de 2-etilhexilo del ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico (por ejemplo Eusolex® OCR),

- el ácido 3,3'-(1,4-fenilendimetilen)-bis-(7,7-dimetil-2-oxobicyclo-[2.2.1]hept-1-ilmetanosulfónico) así como sus sales (por ejemplo Mexoryl® SX),

- la 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etilhexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina (por ejemplo Uvinul® T 150),

- el 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(2-metil-3-(1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsililoxi)disiloxanil)propil)fenol (por ejemplo Silatrizole®),

ES 2 308 311 T3

- el éster de 2-etilhexilo del ácido 4,4'-[(6-[4-((1,1-dimetiletil)aminocarbonil)fenilamino]-1,3,5-triazin-2,4-diil)diimino]bis(benzoico) (por ejemplo Uvasorb[®] HEB),

- el α -(trimetilsilil)- ω -[trimetilsilil]oxi]poli[oxi(dimetil [y aproximadamente un 6% de metil[2-[p-[2,2-bis(etoxycarbonil)vinil]fenoxi]-1-metilenetilo] y aproximadamente un 15% de metil[3-[p-[2,2-bis(etoxycarbonil)vinil]fenoxi)-propenilo] y desde un 0,1 hasta un 0,4% de (metilhidrógeno)silileno]] (n $\approx$ 60) (CAS-Nr. 207574-74-1),

- el 2,2'-metilen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol) (CAS-Nr. 103 597-45-1),

- la 2,4-bis-[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxil]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (CAS-Nr. 103 597-45-, 187 393-00-6).

Los compuestos, que han sido enumerados en la lista, deben ser considerados únicamente a título de ejemplos. Evidentemente pueden emplearse, también, otros filtros para la irradiación UV. Estos filtros orgánicos para la irradiación UV se incorporarán, por regla general, en una cantidad comprendida entre un 0,5 y un 20% en peso, de manera preferente en una cantidad comprendida entre un 1 y un 15% en peso y, de manera especialmente preferente, en cantidades comprendidas entre un 2 y un 8% en peso según la sustancia individual en las preparaciones de conformidad con la invención, especialmente en formulaciones cosméticas. En tanto en cuanto la preparación de conformidad con la invención contenga, además del monoéster de 5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-6-ilo] del ácido sulfónico y/o del extracto de conformidad con la invención, otros filtros orgánicos para la irradiación UV, éstos estarán contenidos, con relación al peso total de la formulación, de manera especial en las formulaciones cosméticas, usualmente en una cantidad de hasta un 40% en peso inclusive, de manera preferente en una cantidad comprendida entre un 5 y un 25% en peso.

Como filtros inorgánicos para la irradiación UV pueden imaginarse aquellos del grupo de los dióxidos de titanio tal como por ejemplo el dióxido de titanio revestido (por ejemplo Eusolex[®] T-2000, Eusolex[®] T-AQUA), de los óxidos de cinc (por ejemplo Sachtotec[®]), de los óxidos de hierro o incluso de los óxidos de cerio. Estos filtros inorgánicos para la irradiación UV, con relación al peso total de la formulación, de manera especial en el caso de las formulaciones cosméticas, por regla general en una cantidad comprendida entre un 0,5 y un 20% en peso, de manera preferente en una cantidad comprendida entre un 2 y un 10% en peso.

Cuando se utilicen diversos filtros inorgánicos u orgánicos para la irradiación UV, éstos podrán emplearse prácticamente en cualquier proporción mutua. De manera usual la proporción de las sustancias individuales entre sí se encuentra en el intervalo comprendido entre 1:10-10:1, de manera preferente en el intervalo comprendido entre 1:5 y 5:1 y, de forma especialmente preferente, en el intervalo comprendido entre 1:2 y 2:1. Cuando se utilicen filtros para la irradiación UV-A y para la irradiación UV-B, es ventajoso para la mayoría de las aplicaciones que la proporción de los filtros para la irradiación UV-B sea preponderante y que la proporción entre los filtros para la irradiación UV-A: filtros para la irradiación UV-B se encuentre en el intervalo comprendido entre 1:1 y 1:10.

Los compuestos preferentes con propiedades filtrantes de la irradiación UV, que pueden estar contenidos de manera preferente en la preparación de conformidad con la invención, especialmente cuando ésta sea una preparación cosmética, son el 3-(4'-metilbenciliden)-dl-alcanfor, la 1-(4-terc.-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona, el 4-isopropildibenzoilmetano, la 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, el éster de octilo del ácido metoxicinámico, el salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo, el éster de 2-etilhexilo del ácido 4-(dimetilamino)benzoico, el éster 2-etilhexilo del ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico.

Tal como se ha descrito precedentemente el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico o bien el extracto, que contenga este compuesto, tienen, entre otras cosas, los siguientes efectos: éstos aumentan la fuerza de la resistencia de la piel frente a los influjos medioambientales, tales como, por ejemplo, el resaca, se oponen al envejecimiento de la piel, conducen a una mejora de la estructura de la piel, especialmente a la formación de piel lisa y son de efecto antiinflamatorio. Por lo tanto el objeto de la invención está constituido, también, por el empleo del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o del extracto, que contenga este compuesto, para la obtención de una preparación farmacéutica y/o cosmética para aumentar la fuerza de la resistencia de la piel frente a los influjos medioambientales, especialmente el resaca, para evitar el envejecimiento de la piel, para mejorar la estructura de la piel, especialmente para la formación de piel lisa.

El monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico o bien el extracto, que contenga este compuesto, actúan también como captadores de radicales y se oponen, por lo tanto, al estrés provocado por la oxidación. De la misma manera, presentan un efecto antialérgico y antiirritante y pueden emplearse, por lo tanto, para el tratamiento o para el tratamiento profiláctico de las alergias, de las inflamaciones y de las irritaciones, especialmente de la piel. Por lo tanto, el objeto de la invención está constituido también por el empleo del monoéster de 5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-6-ilo] del ácido sulfónico y/o del extracto, que contenga este compuesto, para la obtención de una preparación farmacéutica y/o cosmética para la protección contra el estrés provocado por la oxidación así como para la lucha contra las alergias, las inflamaciones y las irritaciones. Son preferentes las preparaciones para la aplicación tópica sobre la piel.

Con el fin de que el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico o bien el extracto, que contenga este compuesto, puedan desarrollar sobre la piel, de forma especialmente buena, su efecto positivo como captadores de radicales, puede ser ventajoso dejar que éstos penetren en las capas profundas de la piel. En tanto en cuanto no sea suficiente la profundidad de penetración en las capas epidérmicas, ésta podrá aumentarse mediante agentes de transporte adecuados, por ejemplo liposomas, que posibiliten un transporte del compuesto a través de las capas externas de la piel. Finalmente puede imaginarse también un transporte sistémico del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico. La preparación se configura entonces por ejemplo de tal manera que sea adecuada para una administración oral.

Tal como ya se ha citado, el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico o bien el extracto, que contenga este compuesto, actúan como captadores de radicales. Tales radicales no solamente se generan debido a la luz solar sino que también se forman bajo diversas condiciones. Ejemplos son la anoxia, que bloquea el flujo electrónico ascendente de las citocromoxidasas y que condiciona la formación de iones superóxidoradicales; las inflamaciones, que van acompañadas, entre otras cosas, por la formación de aniones superóxido a través de la membrana-NADPH-oxidasa de los leucocitos, que participa sin embargo también en la formación de los radicales hidroxilo y de otras especies reactivas, que participan normalmente en el fenómeno de una fagocitosis (mediante disproporción en presencia de iones hierro (II)); así como la autooxidación de lípido que se inicia, en general, mediante un radical hidroxilo y que proporciona radicales alcoxi de tipo lípido e hidroperóxidos.

Como consecuencia de su efecto, el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico o bien el extracto, que contenga este compuesto, son adecuados, también, para la obtención de preparaciones para la inmunoprotección y para la protección del ADN y del ARN. Las preparaciones obtenidas son adecuadas de manera especial para la protección del ADN y del ARN contra los ataques por oxidación, contra los radicales y contra los deterioros producidos por la irradiación, especialmente por la irradiación UV. En tanto en cuanto el compuesto/el extracto se utilice en forma de preparaciones para la aplicación sobre la piel, se produce un doble efecto protector frente a la irradiación UV: mediante la absorción de la irradiación UV, que impide su acción sobre la piel, así como mediante la acción como captador de radicales, que se opone a los radicales inducidos por la irradiación UV que penetra de todos modos.

De la misma manera el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico o bien el extracto, que contenga este compuesto, son adecuados para la obtención de preparaciones para la protección celular, especialmente para la protección de las células de Langerhans contra los deterioros producidos por los influjos precedentemente citados. Así pues, el objeto expreso de la presente invención consiste, también, en el empleo de una preparación que contiene el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o el extracto, que contenga este compuesto, para las finalidades citadas.

La preparación, de conformidad con la invención, es adecuada también para el tratamiento de enfermedades de la piel, que están relacionadas con la perturbación de la queratinización, que se refiere a la diferenciación y a la proliferación celular, especialmente para el tratamiento del acné vulgar, del acné comedónico, del acné polimórfico, el acné rosácea, del acné nodular, del acné conglobata, del acné condicionado por la edad, de los acnés que se presentan como efecto secundario, tal como el acné solar, el acné dependiente de los medicamentos o el acné profesional, para el tratamiento de otros trastornos de la queratinización, especialmente de la ictiosis, de los estados ictiosiformes, de la enfermedad de Darrier, de la queratosis de la palma de la mano, de las leucoplasias, de los estados leucoplasiformes, de las manchas de la piel y de las mucosas (bucal) (liquen) para el tratamiento de otras enfermedades de la piel, que van acompañadas de un trastorno de la queratinización y que tienen un componente inflamatorio y/o inmunológico y, especialmente, todas las formas de la psoriasis, que conciernen a la piel, a las mucosas y a los dedos y a las uñas de los dedos de la piel, y del reuma psoriático y de las atopias cutáneas, tales como eccemas o de la atopia respiratoria o incluso de la hipertrofia de las encías, pudiéndose emplear los compuestos además en el caso de algunas inflamaciones, que no dependen de un trastorno de la queratinización, para el tratamiento de todas las proliferaciones benignas o malignas de la dermis o de la epidermis, que en caso dado son de origen vírico, tales como la Verruca vulgaris, la Veruca plana, la epidermodisplasia verruquiforme, la papilomatosis oral, la papilomatosis florida y las proliferaciones, que pueden estar provocadas por la irradiación UV, especialmente del epiteloma baso-celular y del epiteloma espinocelular, para el tratamiento de otras enfermedades de la piel, tales como la dermatitis bullosa y de las enfermedades relacionadas con el colágeno, para el tratamiento de determinadas enfermedades oculares, especialmente de las enfermedades de la córnea, para el tratamiento de o para combatir el envejecimiento de la piel condicionado por la luz y acompañado por el envejecimiento, para reducir las pigmentaciones y la queratosis actínica y para el tratamiento de todas las enfermedades, que dependen del envejecimiento normal o del envejecimiento debido a la luz, para la profilaxis o para la curación de heridas/cicatrices de atrofia de la epidermis y/o de la dermis, que han sido provocadas por corticosteroides aplicados por vía local o sistémica y todos los demás tipos de atrofia cutánea, para la profilaxis o para el tratamiento de los trastornos de la curación de las heridas, para evitar o eliminar las estrías del embarazo o también para favorecer la curación de las heridas, para combatir los trastornos de la producción de sebo, tales como hiposeborrea en el caso del acné o de la seborrea simple, para combatir o para la profilaxis de estados cancerosos o de estados precancerógenos, especialmente de las leucemias promielocíticas, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, tal como la artritis, para el tratamiento de todas las enfermedades de la piel condicionadas por los virus o de otras zonas del cuerpo, para la profilaxis o para el tratamiento de la alopecia, para el tratamiento de las enfermedades de la piel o de las enfermedades de otras zonas del cuerpo con un componente inmunológico, para el tratamiento de enfermedades cardíacas/circulatorias, tales como la arteriosclerosis o la presión sanguínea elevada,

así como de la diabetes insulino dependiente, para el tratamiento de los problemas de la piel, que son provocados por la irradiación UV.

- El efecto protector contra el estrés provocado por la oxidación o bien contra la acción de los radicales puede mejorarse todavía más si la preparación de conformidad con la invención contiene uno o varios antioxidantes adicionales. Otro objeto de la invención consiste, por lo tanto, en una preparación, que está *caracterizada porque* contiene uno o varios antioxidantes adicionales.

Existe un gran número de sustancias conocidas por la literatura y acreditadas, que pueden estar contenidas como antioxidantes, por ejemplo los aminoácidos (por ejemplo la glicina, la glicina, la histidina, la tirosina, el triptofano) y sus derivados, los imidazoles (por ejemplo el ácido urocánico) y sus derivados, los péptidos tales como la D,L-carnosina, la D-carnosina, la L-carnosina y sus derivados (por ejemplo la anserina), los carotinoides, las carotinas (por ejemplo la α -carotina, la β -carotina, la lycopina) y sus derivados, el ácido clorogénico y sus derivados, el ácido lipónico y sus derivados (por ejemplo el ácido dihidrolipónico), la aurotioglucosa, el propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo la tioredoxina, la glutatióna, la cisteína, la cistina, la cistamina y sus ésteres de glicosilo, de N-acetilo, de metilo, de etilo, de propilo, de amilo, de butilo y de laurilo, de palmitoilo, de oleilo, de γ -linoleilo, de colesterilo y de glicerilo) así como sus sales, el tiodipropionato de diaurilo, el tiodipropionato de diestearilo, el ácido tiodipropiónico y sus derivados (los ésteres, los éteres, los péptidos, los lípidos, los nucleótidos, los nucleósidos y las sales) así como los compuestos de sulfoximina (por ejemplo la butioninsulfoximina, la homocisteinsulfoximina, la butioninsulfona, la pentationinsulfoximina, la hexationinsulfoximina, la heptationinsulfoximina) en dosificaciones compatibles muy pequeñas (por ejemplo pmol hasta μ mol/kg), además quelatores (metálicos) (por ejemplo los ácidos α -hidroxigrasos, el ácido palmítico, el ácido fitínico, la lactoferrina), los α -hidroxiácidos (por ejemplo el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido málico), el ácido humínico, el ácido biliar, los extractos biliares, la bilirrubina, la biliverdina, el EDTA, el EGTA y sus derivados, los ácidos grasos insaturados y sus derivados, la vitamina C y derivados (por ejemplo el palmitato de ascorbilo, el ascorbilfosfato de magnesio, el acetato de ascorbilo), los tocoferoles y derivados (por ejemplo el acetato de vitamina-E), la vitamina A y derivados (por ejemplo el palmitato de vitamina-A) así como el benzoato de coniferilo de la goma benjuí, el ácido rutínico y sus derivados, la α -glicosilrutina, el ácido ferúlico, el furfurilidenglucitol, la carnosina, e butilhidroxitolueno, el butilhidroxianisol, el ácido nordohidroguayarático, la trihidroxibutirofenona, la quercitina, el ácido úrico y sus derivados, la manosa y sus derivados, el cinc y sus derivados (por ejemplo el ZnO, el ZnSO₄), el selenio y sus derivados (por ejemplo la seleniometonina), el estilbeno y sus derivados (por ejemplo el óxido de estilbeno, el óxido de trans-estilbeno).

Del mismo modo son adecuadas para el empleo en la preparación de conformidad con la invención las mezclas de antioxidantes. Las mezclas conocidas y que pueden ser adquiridas son, por ejemplo, mezclas que contienen como componentes activos la lecitina, el palmitato de L-(+)-ascorbilo y el ácido cítrico (por ejemplo (por ejemplo Oxynex® AP), los tocoferoles naturales, el palmitato de L-(+)-ascorbilo, el ácido L-(+)-ascórbico y el ácido cítrico (por ejemplo Oxynex® K LIQUID), los extractos de tocoferol procedentes de fuentes naturales, el palmitato de L-(+)-ascorbilo, el ácido L-(+)-ascórbico y el ácido cítrico (por ejemplo Oxynex® L LIQUID), el DL- α -tocopherol, el palmitato de L-(+)-ascorbilo, el ácido cítrico y la lecitina (por ejemplo Oxynex® LM) o el butilhidroxitolueno (BHT), el palmitato de L-(+)-ascorbilo y el ácido cítrico (por ejemplo Oxynex® 2004).

De manera preferente, la preparación de conformidad con la invención contiene a título de otro o de otros antioxidantes uno o varios flavonoides y/o una o varias cumaranonas, mejorándose considerablemente su protección contra la irradiación UV y/o contra el estrés producido por la oxidación. Así pues, el objeto de la invención está constituido, también, por una preparación, *caracterizada porque* contiene uno o varios compuestos adicionales, elegidos entre el grupo de los flavonoides y/o de las cumaranonas.

Como flavonoides se agrupan los glicósidos de flavononas, las flavonas, las 3-hidroxi flavonas (= flavonoles), las auronas, las isoflavonas y los rotenoides [Römpp Chemie Lexikon, tomo 9, 1993]. En el ámbito de la presente invención se entenderán bajo este concepto sin embargo, también, las agliconas, es decir los componentes exentos de azúcar, y los derivados de los flavonoides y de las agliconas. Del mismo modo, se entenderá en el ámbito de la presente invención por el concepto de flavonoide también la antocianidina (cianidina). En el ámbito de la presente invención se entenderá por cumaranonas también sus derivados.

Los flavonoides preferentes se derivan de las flavanonas, de las flavonas, de las 3-hidroxi flavonas, de las auronas y de las isoflavonas, especialmente de las flavanonas, de las flavonas, de las 3-hidroxi flavonas y de las auronas.

Los flavonoides son elegidos, de manera preferente, entre los compuestos siguientes: la 4,6,3',4'-tetrahidroxiaurona, la quercetina, la rutina, la isoquercetina, el eriodictiol, la taxifolina, la luteolina, la trishidroxietilquercetina (troxequercetina), la trishidroxietilrutina (troxerutina), la trishidroxietilisoquercetina (troxeisoquercetina), la trishidroxietilluteolina (troxeluteolina) así como sus sulfatos y fosfatos. Entre los flavonoides son especialmente preferentes la rutina y la troxerutina. La troxerutina es preferente de una manera completamente extraordinaria.

Entre las cumaranonas es preferente la 4,6,3',4'-tetrahidroxibencilcumaranona-3.

La proporción en uno o varios antioxidantes en la preparación de conformidad con la invención, de manera especial en la formulación cosmética, está comprendida entre un 0,001 y un 5% en peso, de forma especialmente preferente está comprendida entre un 0,01 y un 2% en peso referido al conjunto de la formulación.

La preparación de conformidad con la invención puede contener vitaminas a título de otros componentes. De manera preferente, están contenidas en las formulaciones cosméticas, de conformidad con la invención, vitaminas y derivados de vitaminas elegidos entre la vitamina A, el propionato de vitamina A, el palmitato de vitamina A, el acetato de vitamina A, el retinol, la vitamina B, el hidrocloreto de cloruro de tiamina (vitamina B₁), la riboflavina (vitamina B₂), la amida del ácido nicotínico, la vitamina C (ácido ascórbico), la vitamina D, el ergocalciferol (vitamina D₂), la vitamina E, el DL- α -tocoferol, el acetato de tocoferol-E, el hidrógenosuccinato de tocoferol, la vitamina K₁, la esculina (producto activo de la vitamina P), la tiamina (vitamina B₁), el ácido nicotínico (niacina), la piridoxina, el piridoxal, la piridoxamina (vitamina B₆), el ácido pantoténico, la biotina, el ácido fólico y la cobalamina (vitamina B₁₂), de manera especialmente preferente el palmitato de vitamina A, la vitamina C, el DL- α -tocoferol, el acetato de tocoferol E, el ácido nicotínico, el ácido pantoténico y la biotina.

La preparación, de conformidad con la invención, especialmente la formulación cosmética o farmacéutica, puede contener además como componente también la ectoína [el ácido (S)-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-4-pirimidincarboxílico] y puede ejercer una protección de las células de la piel, especialmente una protección de las células de Langerhans.

El efecto inhibidor de la inflamación de la preparación de conformidad con la invención, que contiene el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o un extracto, que contenga este compuesto, que ya ha sido descrito, puede mejorarse todavía más si está o están contenidos además una o varias 1-(2-hidroxiaril)-alcan-1-on-oximas (como se describen por ejemplo en la publicación EP 0 149 242), preferentemente la 2-hidroxi-5-metil-laurofenonoxima. Son especialmente ventajosas las formulaciones que contienen el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o un extracto, que contenga este compuesto, y la 2-hidroxi-5-metillaurofenonoxima, estando contenidas las sustancias citadas en la proporción en peso comprendida entre 1:10 y 10:1. Las formas de aplicación de tales formulaciones son, por ejemplo, preparaciones para después del baño de sol (after-sun).

En la preparación de conformidad con la invención, especialmente en la formulación cosmética y/o farmacéutica, pueden incorporarse otros productos activos, por ejemplo:

- la hidroxiectoína [ácido (S,S)-1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-metil-4-pirimidincarboxílico],
- los productos activos, que puedan servir para el tratamiento de las heridas, tales como por ejemplo la alantoína,
- los repelentes de los insectos, tal como, por ejemplo, el éster de etilo del ácido 3-[N-n-butil-N-acetil]-aminopropiónico [CAS-Nr. 52304-36-6],
- la sorbita para el cuidado de la piel [por ejemplo Karion®F líquida o Karion®FP líquida],
- la biotina,
- los productos anti envejecimiento (anti-ageing) tales como por ejemplo las mezclas que contienen hidroxiprolina o derivados de hidroxiprolina, por ejemplo mezclas que contienen lecitina, dipalmitato de hidroxiprolina, sitosterol, ácido linoleico, tocoferol, ascorbato de sodio, manita, fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, agua [por ejemplo RonaCare™ ASC III®] o por ejemplo las mezclas que contienen lecitina, lecitina hidroxilada, L-hidroxiprolina, disulfato de rutinilo disódico, fenoxietanol, manita, ascorbilfosfato de magnesio, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, sitosterol, tocoferol, ascorbato de sodio, agua [por ejemplo RonaCare™ VTA],
- el bisabolol.

El monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico o bien el extracto, que contenga este compuesto, pueden incorporarse de manera usual en la preparación de conformidad con la invención. Son preferentes las formulaciones para una aplicación externa, por ejemplo en forma de crema, de loción, de gel o en forma de solución, que puede pulverizarse sobre la piel. En este caso es preferente que la preparación contenga al menos una fase oleaginoso y al menos una fase acuosa.

Como formas de aplicación para las preparaciones de conformidad con la invención pueden citarse, por ejemplo: las soluciones, las emulsiones, las emulsiones PIT, las suspensiones, las pastas, los ungüentos, los geles, las cremas, los jabones, los preparados para limpieza que contienen tensioactivos, las lociones, los aceites, los polvos, los sprays y los aerosoles. Otras formas de aplicación son, por ejemplo, las barras, los champúes y los baños para ducha. Además del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o del extracto, que contenga este compuesto, pueden aportarse a la formulación los excipientes usuales de cualquier tipo, los productos auxiliares y, en caso dado, otros productos activos.

Los productos auxiliares preferentes proceden del grupo de los productos para la conservación, los antioxidantes, los estabilizantes, los solubilizantes, las vitaminas, los colorantes, los mejoradores del olor, los formadores de película, los agentes espesantes, los agentes para la retención de la humedad.

ES 2 308 311 T3

Las soluciones y las emulsiones pueden contener los excipientes usuales tales como los disolventes, los solubilizantes y los emulsionantes, por ejemplo el agua, el etanol, el isopropanol, el carbonato de etilo, el acetato de etilo, el alcohol bencílico, el benzoato de bencilo, el propilenglicol, el 1,3-butilglicol, los aceites, especialmente el aceite de semillas de algodón, el aceite de cacahuete, el aceite de semillas de maíz, el aceite de oliva, el aceite de ricino y el
5 aceite de sésamo, los ésteres de glicerina de los ácidos grasos, los polietilenglicoles y los ésteres de los ácidos grasos del sorbitán o mezclas de estos productos.

Estas emulsiones pueden presentarse en diversas formas. De este modo pueden representar, por ejemplo, una emulsión o microemulsión del tipo agua-en-aceite (W/O), o del tipo aceite-en-agua (O/W), o una emulsión múltiple,
10 de manera típica del tipo agua-en-aceite-en-agua (W/O/W).

La preparación puede presentarse también como formulación dispersa, exenta de emulsionante. Ésta puede representar, por ejemplo, una hidrodispersión o una emulsión de Pickering.

15 La preparación puede presentarse también en forma de emulsión PIT o como hidrogel, y puede contener también liposomas, que encierran, por ejemplo, productos activos.

Las suspensiones pueden contener los excipientes usuales tales como diluyentes líquidos, por ejemplo el agua, el etanol o el propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo los isoestearilalcoholes etoxilados, los ésteres de polioxietilensorbita y los ésteres de polioxietilensorbitán, la celulosa microcristalina, el metahidróxido de aluminio, la bentonita, el agar-agar y el tragacanto o mezclas de estos productos.

20 Las pastas, los ungüentos, los geles y las cremas pueden contener los excipientes usuales, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidones, tragacanto, derivados de la celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de estos productos.

Los jabones pueden contener los excipientes usuales tales como las sales alcalinas de los ácidos grasos, las sales de los semiésteres de los ácidos grasos, los hidrolizados de albúmina de los ácidos grasos, los isotionatos, la lanolina, los alcoholes grasos, los aceites vegetales, los extractos vegetales, la glicerina, los azúcares o mezclas de estos
30 productos.

Los productos de limpieza que contienen tensioactivos pueden contener los excipientes usuales tales como las sales de los sulfatos de los alcoholes grasos, los étersulfatos de los alcoholes grasos, los semiésteres del ácido sulfosuccínico, los hidrolizados de albúmina de los ácidos grasos, los isotionatos, los derivados de imidazolinio, los metiltauratos, los sarcosinatos, los étersulfatos de amidas de ácidos grasos, las alquilamidobetainas, los alcoholes grasos, los glicéridos de los ácidos grasos, las dietanolamidas de los ácidos grasos, los aceites vegetales y sintéticos, los derivados de la lanolina, los ésteres de glicerina de los ácidos grasos etoxilados o mezclas de estos productos.

40 Los aceites para el rostro y para el cuerpo pueden contener los excipientes usuales tales como los aceites sintéticos tales como los ésteres de los ácidos grasos, los alcoholes grasos, los aceites de silicona, los aceites naturales tales como los aceites vegetales y los extractos vegetales oleaginosos, los aceites de parafina, los aceites de lanolina o mezclas de estos productos.

45 Los polvos y los sprays pueden contener los excipientes usuales, por ejemplo la lactosa, el talco, el ácido silícico, el hidróxido de aluminio, el silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estos productos. Los sprays pueden contener además los agentes propulsores usuales, por ejemplo los hidrocarburos clorofluorados, el propano/butano o el dimetiléter.

50 Otras formas de aplicación de la preparación de conformidad con la invención son, también, las barras para labios, las barras para el cuidado de los labios, el rimel, el delineador de ojos, las sombras para los párpados, el carmín, el maquillaje en polvo, en emulsión y en cera así como los preparados para la protección contra el sol, para antes del baño de sol y para después del baño de sol.

55 Todos los compuestos o componentes, que pueden ser empleados en la preparación de conformidad con la invención, son o bien conocidos y pueden ser adquiridos en el comercio o bien pueden sintetizarse según procedimientos conocidos.

60 La formulación puede contener adyuvantes, que sean empleados usualmente para este tipo de preparaciones, tales como por ejemplo los agentes espesantes, los agentes plastificantes, los agentes humectantes, los agentes tensioactivos, los emulsionantes, los agentes para la conservación, los agentes contra la formación de espuma, los perfumes, las ceras, la lanolina, los agentes propulsores, los colorantes y/o los pigmentos, que proporcionen un color al propio agente o a la piel y otros ingredientes empleados usualmente en cosmética.

65 Como agentes de dispersión o bien solubilizantes pueden emplearse un aceite, una cera u otros cuerpos grasos, un monoalcohol inferior o un poliol inferior o mezclas de los mismos. Pertenecen a los monoalcoholes o a los polioles, que son especialmente preferentes, el etanol, el i-propanol, el propilenglicol, la glicerina y la sorbita.

Una forma preferente de realización de la invención es una emulsión, que se presente como crema o como leche protectora y que comprenda alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, especialmente triglicéridos de ácidos grasos, lanolina, aceites naturales o sintéticos o ceras y emulsionantes en presencia de agua, además del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o de un extracto, que contenga este compuesto y, en caso dado, también otros filtros protectores contra la luz.

Otras formas preferentes de realización están representadas por las lociones oleaginosas a base de aceites naturales o sintéticos y ceras, lanolina, ésteres de ácidos grasos, especialmente triglicéridos de ácidos grasos, o las lociones oleaginosas-alcohólicas a base de un alcohol inferior, tal como el etanol, o de un glicol, tal como el propilenglicol, y/o de un poliol, tal como la glicerina, y aceites, ceras y ésteres de ácidos grasos, tales como los triglicéridos de los ácidos grasos.

La preparación, de conformidad con la invención, puede presentarse también en forma de gel alcohólico, que comprenda uno o varios alcoholes o polioles inferiores, tales como el etanol, el propilenglicol o la glicerina, y un agente espesante tal como la tierra silíceas. Los geles oleaginoso-alcohólicos contienen, además, aceites naturales o sintéticos o ceras.

Las barras sólidas están constituidas por ceras naturales o sintéticas y por aceites, alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, lanolina y otros cuerpos grasos.

Cuando se confeccione una preparación en forma de aerosol, se emplearán, por regla general, los agentes propulsores usuales tales como los alcanos, los flúoralcenos y los cloroflúoralcenos.

La formulación puede emplearse, también, para la protección del cabello contra los deterioros fotoquímicos para impedir las modificaciones de las tonalidades del color, un desteñido o deterioros de tipo mecánico. En este caso es adecuada una confección en forma de champú, de loción, de gel o de emulsión para el enjuagado, aplicándose superficialmente la formulación correspondiente antes o después de la aplicación del champú, antes o después del teñido o del desteñido o bien antes o después del ondulado permanente. De la misma manera puede elegirse también una formulación a modo de loción o de gel para el peinado y el tratamiento, como loción o gel para el cepillado o la aplicación de un ondulado al agua, como laca capilar, agente para el ondulado permanente, agente para el teñido y el desteñido del cabello. La formulación puede contener adyuvantes empleados en este tipo de agente además del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o de un extracto, que contenga este compuesto, y otros filtros para la irradiación UV diferentes, tales como agentes tensioactivos, agentes espesantes, polímeros, agentes plastificantes, agentes para la conservación, estabilizantes de la espuma, electrolitos, disolvente orgánicos, derivados de silicona, aceites, ceras, antiengrasantes, colorantes y/o pigmentos, que proporcionen color al propio agente o al cabello u otros ingredientes empleados usualmente para el cuidado del cabello.

La preparación de conformidad con la invención puede prepararse con ayuda de técnicas que son perfectamente conocidas por el técnico en la materia.

Para la protección de la piel y/o del cabello natural o sensibilizado contra la irradiación solar se aplica superficialmente sobre la piel o sobre el cabello una preparación cosmética que contenga el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o un extracto, que contenga este compuesto. En este caso se entenderá por cabello sensibilizado aquél cabello que haya sido sometido a un tratamiento químico, tal como a un tratamiento de ondulado permanente, a un proceso de teñido o a un proceso de desteñido.

De la misma manera el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o el extracto, que contenga este compuesto, actúan también de manera estabilizante sobre la formulación. Cuando se emplean en productos correspondientes, éstos permanecen estables, por lo tanto, también durante un tiempo mayor y no modifican su aspecto. De manera especial se mantiene la actividad de los componentes, por ejemplo de las vitaminas, incluso en el caso de una aplicación de larga duración o bien de un almacenamiento durante un tiempo prolongado. Esto es especialmente ventajoso en el caso de las composiciones para la protección de la piel contra el efecto de las irradiaciones UV, puesto que estos cosméticos están sometidos a solicitudes especialmente elevadas como consecuencia de la irradiación UV.

Las propiedades ventajosas del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico o bien del extracto, que contenga este compuesto, pueden aprovecharse por ejemplo, también, en el caso de su aplicación en artículos comestibles o como complementos nutricionales o como alimento funcional ("functional food"). A título de ejemplo, el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o el extracto, que contenga este compuesto, pueden proteger, así mismo, a los compuestos que están contenidos en los artículos comestibles, en los complementos nutricionales o en el alimento funcional ("functional food") o incluso a los organismos, frente a la oxidación o bien frente a los efectos de los radicales.

Un objeto de la invención consiste, por lo tanto, en un artículo comestible, que está enriquecido con el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o con un extracto, que contenga este compuesto.

Otro objeto de la invención está constituido por un complemento nutricional que contiene el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o un extracto, que contenga este compuesto. Los complementos nutricionales son, de manera preferente, preparaciones en el sentido de la definición general dada precedentemente y se administran, de manera preferente, por vía oral.

Las explicaciones dadas además con relación a los artículos comestibles son válidas, de igual manera, para los complementos nutricionales y para el alimento funcional ("functional food"). Los artículos comestibles, que pueden ser enriquecidos según la presente invención con el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o con un extracto, que contenga este compuesto, abarcan todos los materiales que sean adecuados para ser consumidos por los animales o que sean adecuados para ser consumidos por los seres humanos, por ejemplo vitaminas y provitaminas de las mismas, grasas, minerales o aminoácidos. Los artículos comestibles, que pueden ser enriquecidos según la presente invención con el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o con un extracto, que contenga este compuesto son, por ejemplo, también artículos comestibles que procedan de una sola fuente natural, tales como, por ejemplo, los azúcares, los jugos no edulcorados, los néctares o los purés de una sola especie vegetal, tal como por ejemplo el jugo de manzana no edulcorado (por ejemplo incluso una mezcla de jugos de manzana de variedades diferentes), el jugo de pomelo, el jugo de naranja, la compota de manzana, el néctar de albaricoque, el jugo de tomate, la salsa de tomate, el puré de tomate, etc. Otros ejemplos de artículos comestibles, que pueden ser enriquecidos según la presente invención con el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o con un extracto, que contenga este compuesto, son los granos o los cereales de una sola especie vegetal y los materiales, que se preparan a partir de tales especies vegetales, tales como, por ejemplo, el jarabe de cereales, el harina de centeno, el harina de trigo o el salvado de avena. También son adecuadas las mezclas de tales artículos comestibles para ser enriquecidas, de conformidad con la presente invención, con el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o con un extracto, que contenga este compuesto, por ejemplo los preparados multivitamínicos, las mezclas de productos minerales o el jugo azucarado. Como ejemplos de otros artículos comestibles, que pueden ser enriquecidos, según la presente invención, con el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o con un extracto, que contenga este compuesto, pueden citarse las preparaciones de artículos comestibles, por ejemplo los cereales preparados, las galletas, las bebidas mixtas, especialmente los artículos comestibles preparados para niños tales como el yogurt, los artículos comestibles para dieta, los artículos comestibles pobres en calorías o el pienso para los animales.

Así pues, los artículos comestibles que pueden ser enriquecidos, según la presente invención, con el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o con un extracto, que contenga este compuesto, abarcan todas las combinaciones comestibles de hidratos de carbono, de lípidos, de proteínas, de elementos inorgánicos, de elementos en trazas, de vitaminas, de agua y de metabolitos activos de plantas y de animales.

Los artículos comestibles, que pueden enriquecerse según la presente invención con el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o con un extracto, que contenga este compuesto, así como los complementos nutricionales, que contienen el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o con un extracto, que contenga este compuesto, se aplicarán de manera preferente por vía oral, por ejemplo en forma de comidas, de pastillas, de tabletas, de cápsulas, de polvos, de jarabes, de soluciones o de suspensiones.

Tal como se ha descrito, pueden prepararse valiosas preparaciones cosméticas, preparaciones farmacéuticas, artículos comestibles y/o complementos nutricionales mediante el empleo/la incorporación del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o del extracto, que contenga este compuesto, en preparaciones farmacéuticas y/o cosméticas, en artículos comestibles y/o en complementos nutricionales. Por lo tanto, el objeto de la invención está constituido también expresamente por el empleo del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o de un extracto, que contenga este compuesto, para la obtención de una preparación cosmética, de una preparación farmacéutica, de un artículo comestible y/o de un complemento nutricional.

En tanto en cuanto la preparación de conformidad con la invención contenga el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico como sustancia pura, este compuesto estará contenido, con relación al conjunto de la preparación, en las cantidades siguientes:

- en el caso en que la preparación sea una formulación cosmética y/o farmacéutica, en una cantidad comprendida entre un 0,001 y un 100% en peso, de manera preferente en una cantidad comprendida entre un 0,01 y un 30% en peso, de forma especialmente preferente en una cantidad comprendida entre un 0,1 y un 10% en peso,
- en el caso en que la preparación sea un artículo comestible, en una cantidad comprendida entre un 0,00001 y un 20% en peso, de manera preferente en una cantidad comprendida entre un 0,001 y un 10% en peso, y
- en el caso en que la preparación sea un complemento nutricional, preferentemente en una cantidad comprendida entre un 0,1 y un 80% en peso referido al conjunto del complemento nutricional.

ES 2 308 311 T3

En tanto en cuanto la preparación de conformidad con la invención contenga un extracto, que comprenda el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico, éste estará contenido, con relación al conjunto de la preparación, en las cantidades siguientes:

- en el caso en que la preparación sea una formulación cosmética y/o farmacéutica, en una cantidad comprendida entre un 0,01 y un 100% en peso, de manera preferente en una cantidad comprendida entre un 0,1 y un 60% en peso, de forma especialmente preferente en una cantidad comprendida entre un 1 y un 30% en peso,
- en el caso en que la preparación sea un artículo comestible, en una cantidad comprendida entre un 0,01 y un 20% en peso, de manera preferente en una cantidad comprendida entre un 0,1 y un 10% en peso, y
- en el caso en que la preparación sea un complemento nutricional, preferentemente en una cantidad comprendida entre un 0,1 y un 80% en peso referido al conjunto del agente suplementario de los artículos alimentos.

Los artículos comestibles, que están enriquecidos con el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico y/o con un extracto, que contenga este compuesto, pueden prepararse con ayuda de técnicas que son perfectamente conocidas por el técnico en la materia.

De la misma manera se supondrá, sin otras explicaciones, que un técnico en la materia puede aprovechar la descripción precedente en su máxima amplitud. Las formas preferentes de realización deben ser consideradas por lo tanto, únicamente como divulgación descriptiva pero, en ningún caso, debe ser considerada como divulgación limitadora en la manera que sea.

En esta solicitud se ha incluido como referencia la completa divulgación de todas las solicitudes y publicaciones, que se han indicadas en lo que precede y que se indicarán a continuación.

Todos los compuestos o componentes, que pueden ser empleados en las preparaciones de conformidad con la invención, o bien son conocidos y pueden ser adquiridos o bien pueden sintetizarse según métodos conocidos.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 308 311 T3

Los nombres INCI de las materias primas empleadas son los siguientes (los nombres INCI se indican por definición en lengua inglesa):

Materia prima	Denominación INCI
Abil WE 09	Polyglyceryl-4-Isostearate, Cetyl Dimethicone Copolyol, Hexyl Laurate
Antaron V-220	PVP/Eicosene Copolymer
Arlacel 80	Sorbitan Oleate
Arlacel 165 V	Glyceryl Stearate, PEG-100 Stearate
Aceite de aguacate	Persea Gratissima
Cera de abejas	Beeswax
Biobase™ EP	Glyceryl Stearate, Cetearyl Alcohol, Sodium Stearoyl Lactylate, Lecithin
Carbopol ETD 2050	Carbomer
Cetiol V	Decyl Oleate
Alcohol cetílico	Cetyl Alcohol
Isononanoato de cetilo	Cetyl Isononanoate
Cutina HR	Hydrogenated Castor Oil
Dimeticona	Dimethicone
Eusalex® 232	Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid
Eusalex® 2292	Octyl Methoxycinnamate, BHT
Eusalex® 6300	4-Methylbenzylidene Camphor
Eusalex 8300	4-Methylbenzylidene
Eusalex® 9020	Butyl Methoxydibenzoylmethane

Materia prima	Denominación INCI
Eusolex [®] HMS	Homosalate
Eusolex T-Aqua	Aqua (Water), Titanium Dioxide, Alumina, Sodium Metaphosphate, Phenoxyethanol, Sodium Methylparaben
Eutanol G	Octyldodecanol
Germaben II	Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methylparaben, Propylparaben
Germaben II-E	Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea, Methylparaben, Propylparaben
Glicerina	Glycerin
Glicerina (87 %)	Glycerin
Glicerina (pureza 87 %)	Glycerin
Glicerina, anhidra	Glycerin
Hetester PHA	Propylene Glycol Isoceteth-3 Acefate
Laurato de hexilo	Hexyl Laurate
Imwitor 960 K en escamas	Glyceryl Stearate SE
Isolan PDI	Diisostearoyl Polyglyceryl-3-Diisostearat
Miristato de isopropilo	Isopropyl Myristate
Palmitato de isopropilo	Isopropyl Palmitate
Aceite de jojoba	Buxus Chinensis (Jojoba Oil)
Karion F líquido	Sorbitol
Keltrol RD	Xanthan Gum

Materia prima	Denominación INCI
Sulfato de magnesio	Magnesium Sulfate
Heptahidrato de sulfato de magnesio	Magnesium Sulfate
Hidroxibenzoato de metilo-4	Methylparaben
Miglyol 812	Caprylic/Capric Triglyceride
Miglyol 812 N	Caprylic/Capric Triglyceride
Miglyol 812, aceite neutro	Caprylic/Capric Triglyceride
Mirasil CM5	Cyclomethicone
Mirasil DM 350	Dimethicone
Montanov 68	Cetearyl Alcohol, Cetearyl Glucoside
Cloruro de sodio	Sodium Chloride
Lejía de hidróxido de sodio, al 10 %	Sodium Hydroxide
Oxyne [®] K	PEG-8, Tocopherol, Ascorbyl Palmitate, Ascorbic Acid, Citric Acid
Panthenol-D	Panthenol
Paracera M	Microwax
Aceite de parafina, líquido	Mineral Oil
Esencia perfumante TND-2417	Parfum
Pemulen TR-1	Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer
Pemulen [®] TR-2	Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer

Materia prima	Denominación INCI
Performa® V 825	Synthetic Wax
Dipolihidroxiestearato de poliglicerilo-2	Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate
Prisorine 2021	Isopropyl Isostearate
Propanodiol-1,2	Propylene Glycol
Hidroxibenzoato de propilo-4	Propylparaben
Rhodicare S	Xanthan Gum
RonaCare™ ASC III	Aqua, Lecithin, Dipalmitoyl Hydroxyproline, Phenoxyethanol, Tall Oil Sterol, Linoleic Acid, Tocopherol, Sodium Ascorbate, Mannitol, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Butylparaben
RonaCare™ Bisabolol	Bisabolol
RonaCare™ Ectoin	Ectoin
RonaCare™ LPO	Lauryl p-Cresol Ketoxime
RonaCare™ acetato de tocoferol	Tocopheryl Acetate
Sepigel 305	Polyacrylamide, C ₁₃₋₁₄ Isoparaffin, Laureth-7
SFE 839	Cyclopentasiloxane, Dimethicone/Vinyldimethicone Crosspolymer
Manteca de karité	Shea Butter
Steareth-2	Steareth-2
Steareth-10	Steareth-10
Ácido esteárico	Stearic Acid

Materia prima	Denominación INCI
Acetato de DL- α -tocoferol	Tocopherol Acetate
Trietanolamina	Triethanolamine
Trietanolamina pura	Triethanolamine
Agua, desmineralizada	Aqua (Water)
Estearato de cinc	Zinc Stearate

Los ejemplos explican la invención, sin que ésta quede limitada por los mismos.

Ejemplo 1

Demostración de la actividad antiinflamatoria

Las propiedades antiinflamatorias del monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico pueden demostrarse en el modelo de queratinocitos-monocapa-PGE₂. Para la inducción de la inflamación se incuban queratinocitos durante 24 horas en placas de 96 pocillos (15.000 células/pocillo) con la sustancia de acción pro-inflamatoria constituida por el miristatoacetato de Phorbol (PMA). Las células preincubadas (concentración final de PMA 0,1 μ g/ml) se incuban durante 24 horas con indometacina 10⁻⁶ M (control positivo) o bien con el monoéster [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico 0,2 mM. Como control negativo sirvió un cultivo de control, que no contenía PMA. Tras incubación se determina en las tres muestras el contenido en prostaglandina E₂ (PGE₂) mediante el estuche ELISA.

Ejemplo 2

Extracción

Se extraen 10 kg de material en hoja de *Sidastrum micranthum* con 120 litros de etanol 2x en caliente. Los extractos reunidos se concentran por evaporación hasta 10 litros, se agitan con 5 kg de hielo y 5 litros de agua fría durante 2 horas por debajo de 10°C, y se filtra. El filtrado (20 litros) se concentra por evaporación hasta 8 litros bajo calentamiento a presión reducida.

Tras el enfriamiento por debajo de 25°C se efectúa una separación por filtración. El filtrado obtenido se concentra por evaporación adicionalmente hasta un contenido total en materia sólida del 10% y se separa por filtración a 35°C para retirar el flavonoide acompañante. El filtrado obtenido se concentra por evaporación adicionalmente hasta un contenido total en materia sólida del 20% y se separa por filtración a 35°C. La torta obtenida con el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico se lava con 70% de etanol. El filtrado se concentra para aumentar el rendimiento hasta un contenido en materia sólida del 45%. Una vez que se ha alcanzado la temperatura ambiente se separa por filtración y la torta con el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico se lava igualmente con 70% de etanol.

El monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico se obtiene con un rendimiento del 1,2% en peso con relación a las hojas secas.

Datos ¹³C NMR:

δ [ppm] (en DMSO): 55,43 (OCH₃), 56,38 (OCH₃), 95,90 (C-6), 102,70 (C-3); 103,69 (C-9), 114,27 (C-5', C-3'), 122,58 (C-8), 123,00 (C-1'), 129,06 (C-2-, C-6'), 149,33 (C-10), 156,93 (C-5), 159,02 (C-7), 162,29 (C-4'), 163,92 (C-2), 182,13 (C=O)

ES 2 308 311 T3

Datos ^1H NMR:

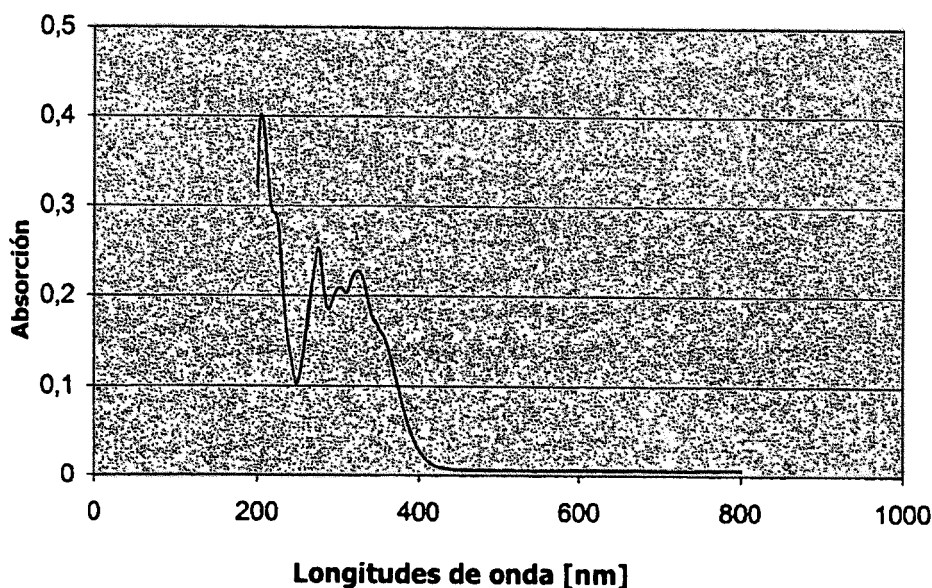
δ [ppm], 3,90 (s, 3H, CH_3), 3,95 (s, 3H, CH_3), 6,55 (s, 1H, H-6), 6,85 (s, 1H, H-3), 7,1 (d, 2H, H-5', H-3'), 8,1 (d, 2H, H-2', H-6'), 12,9 (s, 1H, OH).

Espectro de masas

Maldi/MS: 824,9 (2M+K), 392,9 (M-H)⁻, 152,9

Espectro de absorción de los UV

Concentración: 1 mg/100 ml



Ensayos

Expresión del gen de transglutaminasa

El medio de cultivo se reemplaza en los cultivos celulares (queratinocitos humanos) por medio de cultivo con sustancia activa (ensayo) o bien sin sustancia activa (control). Las células se someten a un cultivo adicional durante un tiempo definido, se recolectan y se congelan a -80° .

Se extrae el ARN, conteniendo cada cultivo aproximadamente 200 μg de ARN. La solución se ajusta a 1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de ARN y se trata con DNasa I para eliminar todos los restos de ADN. La cantidad de ARN se ajusta a 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El ARNm se transcribe sobre muestras de ADNc marcado con ^{32}P y se purifica por medio de cromatografía.

Las secuencias de ADN se inmovilizan sobre membranas de obleas para ADNc y se someten a hibridación (durante la noche a 68°C). Las membranas se lavan intensamente y se mide la radioactividad de cada punto de medida. Un aumento de la radioactividad significa una regulación de los ARN correspondientes en comparación con los controles.

Determinación de la transglutaminasa mediante RCP (reacción en cadena de polimerasa)

Se incuban queratinocitos humanos con la sustancia de ensayo y se extrae el ARN con reactivo Tri. El ARN de la transglutaminasa se transcribe con oligo(dT) biotinilizado y con transcriptasa inversa Superscript II. La medida se lleva a cabo con un dispositivo LightCycler (Roche), midiéndose permanentemente la fluorescencia durante los ciclos de la RCP. A partir de la relación entre la "fluorescencia" y el número de ciclos de la RCP se deduce la expresión relativa de la transglutaminasa ARN.

ES 2 308 311 T3

Actividad enzimática de la transglutaminasa en cultivos celulares

Se cultivan queratinocitos humanos. Una muestra se incuba con 50 μ M de sustancia de ensayo y se cultiva durante 96 horas. Como control positivo se utiliza CaCl_2 1,5 mM, como control negativo se utiliza retinol 1 μ M. Como control sirve una muestra no tratada. Se extrae la TGk de las células. La actividad enzimática se mide mediante el enlace covalente de la ^3H -putrescina sobre caseína. La caseína se precipita con ácido tricloroacético y se mide, tras purificación y secado, por medio de escintilación líquida.

10 Ejemplo 3

Loción agua-en-aceite (W/O) para aplicación sobre la piel

		% en peso
15	A Dipolihidroxiestearato de poliglicerilo-2	5,0
20	Cera de abejas	0,5
	Estearato de cinc	0,5
25	Laurato de hexilo	9,0
	Isononanoato de cetilo	6,0
30	Manteca de karité	0,5
	Acetato de DL- α -tocoferol	1,0
35	Monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxi-fenil)-4-oxo-4H-cromen-6-ilo] del ácido sulfónico	0,5
40		
45	B Glicerina	5,0
	Heptahidrato de sulfato de magnesio	1,0
50	Agente para la conservación	q.s.
	Agua, desmineralizada	hasta 100

55 Preparación

La fase A se calienta hasta 75°C y la fase B hasta 80°C. La fase B se añade lentamente a la fase A, bajo agitación. Tras la homogeneización, se enfrían bajo agitación. Se añaden productos perfumantes a una temperatura de 40°C.

60 Como agentes para la conservación se emplean:

0,05% de 4-hidroxibenzoato de propilo

65 0,15% de 4-hidroxibenzoato de metilo

ES 2 308 311 T3

Ejemplo 4

Loción (W/O) para aplicación sobre la piel

		% en peso
A	Dipolihiidroxiestearato de poliglicerilo-2	5,0
	Cera de abejas	0,5
	Estearato de cinc	0,5
	Laurato de hexilo	9,0
	Isononanoato de cetilo	6,0
	Manteca de karité	0,5
	Acetato de DL- α -tocoferol	1,0
B	Monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxi-fenil)-4-oxo-4H-cromen-6-ilo] del ácido sulfónico	1,0
	Glicerina	5,0
	Heptahidrato de sulfato de magnesio	1,0
	Agente para la conservación	q.s.
	Agua, desmineralizada	hasta 100

Preparación

La fase A se calienta hasta 75°C y la fase B hasta 80°C. La fase B se añade a la fase A lentamente, bajo agitación. Tras la homogeneización, se enfrían bajo agitación. Se añaden productos perfumantes a una temperatura de 40°C.

A título de agentes para la conservación se emplean:

0,05% de 4-hidroxibenzoato de propilo

0,15% de 4-hidroxibenzoato de metilo

ES 2 308 311 T3

Ejemplo 5

Loción agua-en-aceite (W/O) para aplicación sobre la piel

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

		% en peso
A	4,6,3',4'-Tetrahidroxibencilcumarana-3	1,0
	Dipolihiidroxiestearato de poliglicerilo-2	5,0
	Cera de abejas	0,5
	Estearato de cinc	0,5
	Laurato de hexilo	9,0
	Isononanoato de cetilo	6,0
	Manteca de karité	0,5
	Acetato de DL- α -tocoferol	1,0
	Monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxi-fenil)-4-oxo-4H-cromen-6-ilo] del ácido sulfónico	1,0
B	Glicerina	5,0
	Heptahidrato de sulfato de magnesio	1,0
	Agente para la conservación	q.s.
	Agua, desmineralizada	hasta 100

Preparación

55

La fase A se calienta hasta 75°C y la fase B hasta 80°C. La fase B se añade a la fase A lentamente, bajo agitación. Tras la homogeneización, se enfrían bajo agitación. Se añaden productos perfumantes a una temperatura de 40°C.

A título de agentes para la conservación se emplean:

60

0,05% de 4-hidroxibenzoato de propilo

0,15% de 4-hidroxibenzoato de metilo

65

ES 2 308 311 T3

Ejemplo 6

A partir de los componentes siguientes se fabrica una crema (O/W), que contiene ectoína:

			% en peso
A	Parafina, de baja viscosidad	(1)	8,0
	Miristato de isopropilo	(1)	4,0
	Mirasil CM5	(2)	3,0
	Ácido esteárico	(1)	3,0
	Arlacel 165 V	(3)	5,0
	Monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxi-fenil)-4-oxo-H-cromen-6-ilo] del ácido sulfónico		1,0
B	Glicerina (87 %)	(1)	3,0
	Germaben II	(4)	0,5
	Agua, desmineralizada		hasta 100
C	RonaCare™ ECTOÍNA	(1)	1,0

Preparación

En primer lugar, las fases A y B se calientan, independientemente, hasta 75°C. A continuación la fase A se añade a la fase B lentamente, bajo agitación, y se continúa agitando hasta que se forme una mezcla homogénea. Tras la homogeneización, la emulsión se enfría bajo agitación hasta 30°C. A continuación se calienta hasta 35°C, se añade la fase C y se agita hasta la homogeneización.

Proveedores

- (1) Merck KGaA
- (2) Rhodia
- (3) Uniqema
- (4) ISP

ES 2 308 311 T3

Ejemplo 7

Composición tópica a título de emulsión W/O

5

10

15

20

25

30

35

40

45

			% en peso
A	Isolan PDI	(2)	3,0
	Aceite de parafina, líquido	(1)	17,0
	Miristato de isopropilo		5,0
	Cera de abejas		0,2
	Cutina HR	(2)	0,3
	Monoéster de[5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxi-fenil)-4-oxo-H-cromen-6-ilo] del ácido sulfónico		1,0
B	Agua, desmineralizada		hasta 100
	Glicerina (87 %)		4,0
	Sulfato de magnesio		1,0
	Germaben II-E	(3)	1,0
C	RonaCare™ LPO	(1)	2,0

50 Preparación

Las fases A y B se calientan hasta 75°C. La fase B se añade a la fase A mediante agitación. A continuación la mezcla se homogeneiza con el Turrax a 9.000 revoluciones por minuto durante 2 minutos. La mezcla obtenida se enfría desde 30 hasta 35°C, y C se incorpora bajo agitación.

55

Proveedores

(1) Merck KGaA

60

(2) Goldschmidt AG

(3) ISP

65

REIVINDICACIONES

1. Monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico, sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables.
2. Extracto que contiene el monoéster de [5-hidroxi-7-metoxi-2-(4'-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-8-ilo] del ácido sulfónico, sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, que puede ser obtenido mediante extracción de material vegetal, elegido entre *Sidastrum acuminatum*, *Sidastrum burrerense*, *Sidastrum E.G. Baker*, *Sidastrum kicranthum*, *Sidastrum lodiense*, *Sidastrum multiflorum*, *Sidastrum micranthum*, *Sidastrum paniculatum*, *Sidastrum strictum*, *Sidastrum tehuacanum* o *Sidastrum quinquenervium*.
3. Extracto según la reivindicación 2, que puede ser obtenido mediante extracción de material vegetal de la especie *Sidastrum micranthum*.
4. Preparación que contiene, al menos, el compuesto según la reivindicación 1 y/o un extracto según la reivindicación 2 o 3 así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.
5. Preparación según la reivindicación 4, **caracterizada** porque ésta es un medicamento.
6. Preparación según la reivindicación 4, **caracterizada** porque ésta es un agente cosmético.
7. Preparación según la reivindicación 5 o 6, **caracterizada** porque ésta es un agente para el tratamiento de la piel.
8. Preparación para la aplicación tópica, que comprende
 - a) el compuesto según la reivindicación 1 y/o un extracto según la reivindicación 2 o 3,
 - b) un excipiente compatible con la piel y
 - c) de manera opcional, uno o varios productos activos adicionales con actividad para el cuidado de la piel y/o inhibidora de la inflamación.
9. Preparación según la reivindicación 7 y 8, **caracterizada** porque ésta contiene, además, uno o varios filtros para la irradiación UV.
10. Preparación según una o varias de las reivindicaciones 4 a 9, **caracterizada** porque ésta contiene uno o varios antioxidantes adicionales.
11. Preparación según una o varias de las reivindicaciones 4 a 10, **caracterizada** porque contiene uno o varios compuestos adicionales, elegidos entre el grupo formado por los flavonoides y/o las cumaranonas.
12. Artículo comestible, **caracterizado** porque éste está enriquecido con el compuesto según la reivindicación 1 y/o con un extracto según la reivindicación 2 o 3.
13. Complemento nutricional, **caracterizado** porque éste contiene al compuesto según la reivindicación 1 y/o un extracto según la reivindicación 2 o 3.
14. Empleo del compuesto según la reivindicación 1 y/o de un extracto según la reivindicación 2 o 3 para la obtención de una preparación cosmética, de una preparación farmacéutica, de un artículo comestible según la reivindicación 11 y/o de un complemento nutricional.
15. Empleo del compuesto según la reivindicación 1 y/o del extracto según la reivindicación 2 o 3 para la obtención de una preparación farmacéutica y/o cosmética para aumentar la fuerza de la resistencia de la piel frente a los influjos medioambientales, de manera especial para evitar el envejecimiento de la piel, para mejorar la estructura de la piel, de manera especial para la formación de piel lisa.
16. Empleo del compuesto según la reivindicación 1 y/o del extracto según la reivindicación 2 o 3 para la obtención de una preparación farmacéutica y/o cosmética para la protección contra el estrés producido por la oxidación así como para combatir las alergias, las inflamaciones y/o las irritaciones.
17. Procedimiento para la obtención del compuesto según la reivindicación 1 mediante la extracción de material vegetal de los géneros *Sidastrum acuminatum*, *Sidastrum-burrerense*, *Sidastrum E.G. Baker*, *Sidastrum-kicranthum*, *Sidastrum lodiense*, *Sidastrum multiflorum*, *Sidastrum micranthum*, *Sidastrum paniculatum*, *Sidastrum strictum*, *Sidastrum tehuacanum* o *Sidastrum quinquenervium*.
18. Procedimiento según la reivindicación 17, **caracterizado** porque como material vegetal encuentra aplicación *Sidastrum micranthum*.