



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 156 361**

⑤① Int. Cl.⁷: A61K 7/48

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **97903339.6**

⑧⑥ Fecha de presentación : **20.02.1997**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 907 351**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.1999**

⑤④ Título: **Cosmético o composición cosmética para la tersura y el alisado de la piel en el caso de tejido adiposo conjuntivo subcutáneo trastornado, en especial en el caso de celulitis.**

③⑩ Prioridad: **29.03.1996 DE 196 12 748**

⑦③ Titular/es: **S.W. Patentverwertungs Ges. m.b.H.
Edelsbacher U. Partner
Ernst-Grein-Strasse 14a
5026 Salzburg, AT**

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.06.2001

⑦② Inventor/es: **Schmidt, Alfred y
Wieland, Heinrich**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.06.2001

⑦④ Agente: **Tavira Montes-Jovellar, Antonio**

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 (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Cosmético o composición cosmética para la tersura y el alisado de la piel en el caso de tejido adiposo conjuntivo subcutáneo trastornado, en especial en el caso de celulitis.

La presente invención se refiere a un cosmético o a una composición cosmética para la tersura y el alisado de la piel, en especial en caso de celulitis, aplicándose el cosmético o la composición cosmética por vía tópica.

Los agentes y vías para la tersura y el alisado de la piel son un importante desafío cosmético. Una consecuencia no deseada de la formación de tejido adiposo en la piel es, en especial, la celulitis.

La celulitis es la designación de una adiposidad no inflamatoria, condicionada constitucionalmente (típica del sexo), con ligera estasis linfática y escasa formación de edema (mucoide) en la zona del tejido conjuntivo (la llamada adiposidad circunscrita edematosa). La celulitis aparece especialmente entre las mujeres en la región de la cadera, los muslos y glútea. La mayoría de las veces puede reconocerse un llamado "fenómeno de colchón" (superficie recogida a modo de red por tabiques de tejido conjuntivo), así como el llamado "fenómeno de piel de cáscara de naranja" (retracciones del folículo en forma de embudo después de pellizcar). En este caso se produce un trastorno del tejido conjuntivo del subcutis y un aumento de la masa de los lípidos en las cámaras grasas. Sin embargo, el cuadro de la celulitis no tiene valor de enfermedad.

El artículo de M. Rimpler en: "Biologische Medizin", 23° año, cuaderno 5, páginas 284-286 (1994) da una sinopsis acerca de la definición, el cuadro sintomático y aplicaciones terapéuticas. En este caso se hace responsable de la aparición de la celulitis a una disminución de la función del sistema vascular como lesión esencial. El fundamento de las tandas de tratamiento propuestas es el reconocimiento de que los trastornos de la microcirculación en el estadio de la celulitis en la capa de la piel perjudican todos los procesos metabólicos y las capacidades de síntesis de subsiguientes poblaciones de células, especialmente la de los fibroplastos en el corion y la de las células epidérmicas. Según esto, el objetivo de los tratamientos debe ser el restablecimiento de una vascularización y abastecimiento suficientes del subcutis. Para lograr esto se desarrolló un sistema de masaje en el que se efectúa un tratamiento físico de la superficie de la piel con ayuda de un pequeño aparato de masaje bajo aplicación simultánea de fitoextractos escogidos (véase M. Rimpler, "Die Dermapunkturfibel", 1ª edición, págs. 93-126, editorial G. A. Ulmer, Tuningen (1993); Estudio de la celulitis, plan de estudios n° 1990-2, MHH OE 4330, Escuela Superior de Medicina de Hannover (1990); y M. Rimpler, Chr. Rimpler y S. Lemke en "Haut", cuaderno 3 (1994), páginas 1-4).

Una aplicación alternativa de la combinación de una acción mecánica y de principios activos sobre las partes de la piel afectadas por la celulitis se ha dado a conocer en la patente de EE.UU. n° 4 829 987. En este caso, las correspondientes partes del cuerpo, en especial muslos, cade-

ras y región glútea, se someten, bajo aplicación de aparatos especiales de ejercicio, a una acción dinámica isométrica, mientras que estas partes del cuerpo llevan una venda que está empapada con una solución de una sustancia mineral, por ejemplo lodo marino. Con este tratamiento deben extraerse determinados minerales de los depósitos grasos del cuerpo, para revitalizar la elastina del tejido blando.

La desventaja de tales métodos de tratamiento mecánicos resulta de que una presión externa, producida por masajes fuertes, irrita las células y provoca múltiples reacciones en las células de la piel. Como consecuencia, las células producen elastasa y colagenasa de modo reforzado. Estas enzimas, que degradan el tejido de sostén, más bien pueden relajar el tejido conjuntivo que ponerlo terso.

Junto a los sistemas de masaje han llegado al mercado muy recientemente cosméticos que contienen presuntos principios activos anticelulíticos tales como, por ejemplo, extracto de laminaria, caféina, teofilina o enzimas lipodegradantes. Otra crema contra la celulitis contiene, como principios activos, extractos de *Elizabethae*, una especie de corales, y de brezo, que deben combatir las inflamaciones en el tejido y, con ello, la formación de enzimas debilitadores del tejido, así como un componente de algas que debe activar la combustión de la grasa; junto a esto, *Centella asiatica*, las proteínas de la leche y la vitamina A refuerzan la debilitada producción de colágeno y elastina, y los ácidos de frutas deben alisar la piel.

En "Journal of Applied Cosmetology", tomo 13 (1995) pág. 220 se describe el ensayo experimental de la utilización de un nuevo sistema de aplicación, a saber el llamado sistema cosmético de suministro transdermal "transdermal delivery cosmetic system (TDCS)" para el tratamiento de la celulitis. En este caso, el principio activo se pone en contacto con un emplastro con la parte afectada de la piel. Para la investigación se emplean agentes celulíticos tradicionales, entre otros fucosterol, que se aisló del alga marina (*Tang*) "Quercia marina". Se emplean, además, triterpeno-saponinas, así como aglucona extraída de la planta "*Centella asiatica* L."

Sin embargo, ninguno de los métodos de tratamiento de la celulitis hasta ahora disponibles es satisfactorio.

Es, por tanto, misión de la presente invención mejorar localmente la estructura del tejido adiposo conjuntivo subcutáneo, trastornada típicamente por la celulitis, y volver a poner así la piel tersa y lisa.

El problema se resuelve por una composición cosmética que comprende una o varias sustancias que inhibe o inhiben la formación y/o la acción de estrógenos, para su aplicación tópica en el tejido adiposo conjuntivo subcutáneo trastornado, en especial en el caso de celulitis.

Otros objetos de la presente invención consisten en el empleo de la o las sustancias antes citadas como cosmético para su aplicación local tópica en el tejido adiposo conjuntivo subcutáneo trastornado, en especial en el caso de celulitis, así como en el procedimiento para el tratamiento cosmético de la celulitis, en el que se aplica una

composición cosmética, citada con anterioridad, a la piel que se ha de tratar.

Las figuras 1 y 2 muestran la eficacia de la composición de acuerdo con la invención en la reducción de la celulitis en comparación con un placebo, presentando la fig. 1 el perfil de todos los criterios de evaluación y la fig. 2 la evaluación total en las zonas problemáticas muslo-glúteas.

La composición cosmética o el cosmético inhibe, después de su aplicación, la formación y/o la acción de estrógenos en el tejido adiposo hipodérmico (subcutis). En el caso de aplicación local tópica, es decir la aplicación de la composición cosmética o del cosmético citado sobre la piel, en la que se encuentra el tejido adiposo, se consigue que se suprima la formación y/o la acción de los estrógenos en el tejido adiposo subcutáneo. Con ello puede lograrse una favorable reestructuración de las escleroproteínas con reticulación de los cordones de tejido conjuntivo. En el grupo de mujeres objeto de observación se determina, con esta reestructuración, que en el tipo "femenino" de la estructura del tejido conjuntivo del subcutis (en el que cordones de tejido conjuntivo penetran perpendicularmente en profundidad desde la dermis, de modo que el tejido adiposo en el subcutis se subdivide aproximadamente en cámaras con forma de columnas) surja la tendencia a la formación del tipo "masculino" de la estructura del tejido conjuntivo del subcutis. Como consecuencia, los caminos de tejido conjuntivo en el subcutis transcurren más planos y están más fuertemente reticulados que antes, de modo que se forma un sinnúmero de "cámaras de grasa" más pequeñas. Por esto, sobre la piel se distribuyen fuerzas de tracción y compresión que actúan de acuerdo con las leyes de la física (paralelogramo de las fuerzas) sobre zonas significativamente más grandes que antes de la aplicación de la citada sustancia. En virtud de la reestructuración, después de la aplicación aparecen pocas huellas o irregularidades superficiales como las que pueden designarse como "fenómeno de colchón" o "fenómeno de piel de cáscara de naranja", o ya no aparecen en absoluto. Base de la acción cosmética es el relleno retardado y reducido y la neoformación de células adiposas manteniendo el metabolismo celular fisiológico en el tejido adiposo. Esto también conduce, en efecto, a la reducción del grado de relleno en las células adiposas que componen el tejido adiposo del subcutis. Consecuentemente, esta "eliminación de espasmos" del tejido adiposo conduce a que se mejoren la irrigación sanguínea local trastornada y el transporte, obstaculizado, de linfa y agua de tejido (edema).

La aparición del efecto y, por tanto, también la reconstitución de las estructuras del tejido conjuntivo del tejido adiposo del subcutis tiene lugar al aplicar permanente, local y tópicamente (por ejemplo, 1 ó 2 veces al día) sobre las zonas cosméticas con problemas ya en el transcurso de pocas semanas.

En especial pueden reconocerse en la celulitis las ventajas de la presente invención. La superficie de la piel, en el transcurso de la aplicación de la composición cosmética o del cosmético, que inhibe la formación y/o la acción de los estrógenos en las zonas tratadas del tejido adiposo de la piel,

se vuelve lisa y tersa de modo creciente, mientras que el "fenómeno de colchón" no deseado disminuye continuamente. Esto se muestra, ante todo, en la problemática zona de las caderas, glúteos y muslos de la mujer.

A fin de que pueda lograrse la deseada acción tópica descrita, la composición cosmética o el cosmético debe comprender una o varias sustancias que causen la correspondiente inhibición de la formación y/o de la acción de estrógenos en el tejido adiposo subcutáneo, habiendo de entenderse por estrógenos todas las hormonas sexuales femeninas, naturales, con acción estrógena. Como sustancias que inhiben la formación y/o acción con referencia a los estrógenos, entran en consideración, conforme a la presente invención, en especial dos clases de sustancias, que a continuación se describen más detalladamente.

Por una parte, éstas son sustancias que reducen el contenido en estrógenos porque se inhibe la biosíntesis de los estrógenos. Puesto que la aromatasa es un enzima central en la vía de la biosíntesis del estrógeno, entran aquí en consideración, en especial, inhibidores de la aromatasa esteroideos y no esteroideos.

Además, éstas son anti-estrógenos, es decir sustancias que bloquean los receptores de estrógeno y, por tanto, como antagonistas, inhiben la acción del estrógeno.

Sustancias preferidas que, de acuerdo con la invención, se incorporan en el cosmético que se ha de emplear, son las de los inhibidores de aromatasa. Se supone que los inhibidores de aromatasa, a través de la inhibición de la neoformación local de estrógenos en el tejido adiposo afectado, ejercen una influencia eficaz sobre la reconstitución cosméticamente ventajosa de las estructuras del tejido conjuntivo del tejido adiposo subcutáneo, tal como antes se ha descrito y, por tanto, contrarrestan, por ejemplo, la celulitis.

Ejemplos de inhibidores de aromatasa son las sustancias 4-hidroxiandrost-4-en-3,17-diona (Formestan[®]), 6-metilen-androstra-1,4-dien-3,17-diona (Exemestan[®]), 10-(2-propinil)estr-4-en-3,17-diona (MDL 18962) y derivados de androstendiona sustituidos en 7 α como ejemplos de inhibidores esteroideos de aromatasa, así como los derivados de imidazol y triazol como ejemplos de inhibidores de aromatasa no esteroideos, tales como 6-[(4-clorofenil)(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-1-metil-1H-benzotriazol (Vorazol[®]), 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenilen]bis(2-metilpropionitrilo) (Arimidex[®]), 4-[1-(cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]benzonitrilo (Letrozol[®]), monohidrocloruro de [4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,5a]-piridin-5-il)benzonitrilo (Fadrozol[®]) y piridoglutetimida (Rogletimid[®]).

Respecto de las designaciones de estas sustancias así como de su disponibilidad véase, por ejemplo, "Rote Liste", Editio Cantor, Aulendorf (DE), (1985).

Tales inhibidores de aromatasa son en sí conocidos, pero en un campo completamente diferente, a saber como principios activos empleados sistémicamente para el tratamiento médico-terapéutico del cáncer de mama. A este respecto, se hace referencia al artículo recopilativo de A. M.

H. Brodi en: "J. Steroid Biochem, Molec. Biol.", vol. 49, n° 4-6, págs. 281-287 (1994), así como P. E. Goss y K. M. E. H. Gwyn en: "Journal of Clinical Oncology", vol. 12, n° 11, págs. 2460-2470 (1994). Para la determinación de la inhibición de aromatasa y de la subsiguiente reducción de estrógenos, se hace referencia a otras fuentes bibliográficas indicadas en los citados artículos recopilativos, véase por ejemplo A. M. H. Brodi et al., en: "J. Steroid Biochem. Molec. Biol.", vol. 7, págs. 787-793 (1976), y D. A. Marsh et al., en: "J. Med. Chem.", vol. 28, págs. 788-795 (1985).

En el documento EP-A-0 575 210 se describen, además, derivados especiales del azol y su acción inhibidora de la aromatasa y antimicótica.

Se ha demostrado, de modo sorprendente, que en las glicinas de soja (nombre INCI según el sistema de Linneo) están contenidas sustancias con propiedades inhibidoras de la aromatasa, y que estos inhibidores de la aromatasa procedentes de las glicinas de soja pueden emplearse en el marco de la presente invención. Estos inhibidores de la aromatasa procedentes de las glicinas de soja pueden obtenerse fácilmente mediante tratamiento de la glicina de soja (aceite o extracto de haba de soja o esteroles de soja) y subsiguiente aislamiento del componente con acción inhibidora de la aromatasa a través de métodos corrientes de separación, tales como la cromatografía de líquidos, en especial por medio de la HPLC.

Se ha comprobado, además, que se puede aumentar la acción inhibidora de la aromatasa de la glicina de soja, si ésta se trata de modo oxidante.

La preparación de esta forma oxidada procedente de la glicina de soja se efectúa de forma fácil por oxidación de la glicina de soja (aceite o extracto de haba de soja o esteroles de soja) y subsiguiente aislamiento del componente con acción inhibidora de la aromatasa a través de métodos corrientes de separación, tales como la cromatografía de líquidos, en especial por medio de la HPLC.

La oxidación puede efectuarse de forma enzimática, por ejemplo según el método descrito por Y. Fujimoto et al. en: "J. Am. Chem. Soc.", vol. 104, págs. 4718-4720 (1982), o por vía química tal como, por ejemplo, según el método descrito por P. Welzel en: "Tetrahedron", vol. 41, n° 20, págs. 4509-4517 (1985).

Como ejemplos de sustancias de la clase anti-estrógeno han de mencionarse, en especial, los antagonistas de estrógeno no esteroideos Tamoxifen (Z-2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)-fenoxi]-N,N-dimetilamina) y aminoglutetimida (3-(4-aminofenil)-3-etil-2,6-piperidin-diona), así como sus análogos y derivados, por ejemplo el 3-hidroxitamoxifen, el 4-hidroxitamoxifen, así como el análogo 7 α -alquil-sulfinil-tamoxifen (ICI 182,780).

Desde el punto de vista de las designaciones de estas sustancias así como de su disponibilidad véase, por ejemplo, "Rote Liste", Editio Cantor, Aulendorf (DE), (1985).

El documento EP-A 0 240 131 da a conocer una composición farmacéutica, que contiene tamoxifen, para la aplicación tópica contra la psoriasis. Por lo demás, hasta ahora los anti-estrógenos siempre se han descrito sólo en relación

con el tratamiento sistémicamente terapéutico del cáncer de mama.

Se supone que la base de la acción de los inhibidores de aromatasa, esteroideos y no esteroideos, así como la de los anti-estrógenos para su aplicación de acuerdo con la invención en la celulitis, es que la inhibición local de la aromatasa, es decir la inhibición in situ de la formación de estrógenos o la acción anti-estrógenos conduce a una disminución duradera del contenido en estrógenos de las células adiposas subcutáneas. Así se inhibe, según la presente invención, a través de la afluencia local del principio activo tópicamente empleado, de hecho sólo la formación o acción de los estrógenos en el tejido adiposo subcutáneo periférico. Una acción andrógena no ha de esperarse, ni tampoco podía detectarse. Las sustancias empleadas de acuerdo con la invención sólo actúan localmente, esto es, no sistémicamente. En ninguna de las mujeres tratadas aparecieron incompatibilidades de ninguna clase.

A fin de que puedan completarse e influirse recíprocamente de modo favorable los mecanismos de acción para la solución de los problemas cosméticos, se emplea, según una forma de realización preferida, un cosmético para la aplicación sobre la piel, que comprende uno o varios inhibidores de la aromatasa combinados con uno o varios anti-estrógenos. La relación cuantitativa que ha de emplearse en la combinación no es crítica en este caso, y puede adaptarse a las respectivas necesidades. Así, por ejemplo, puede predominar en cada caso una clase de sustancia o la otra, según qué vía de acción se pretenda preferentemente. La relación cuantitativa ponderal de inhibidor de la aromatasa a anti-estrógeno está, por ejemplo, en un intervalo de 90/10 a 10/90, en especial en un intervalo de 60/40 a 40/60.

La composición cosmética de acuerdo con la invención o el cosmético de acuerdo con la invención con las sustancias activas inhibidoras de estrógeno es también, por ello, muy apropiado para la aplicación tópica, porque las sustancias activas que entran en consideración presentan, por lo regular, una capacidad de resorción percutánea de buena a muy buena. Si en casos particulares la resorción percutánea ocasiona dificultades, o en caso de que se deba lograr un aumento de la resorción percutánea, pueden emplearse preferentemente agentes adicionales para fomentar la resorción percutánea en el cosmético que se ha de utilizar. Tales agentes para fomentar la resorción percutánea son conocidos. Por ejemplo, son apropiados para ello los hialuronidatos, dimetilsulfóxido (DMSO) y similares.

Para la aplicación tópica puede elegirse una formulación apropiada para ello de la sustancia que ha de emplearse, p. ej. una pomada, una crema, un gel, una emulsión (loción), un polvo o un aceite, etc. Para este fin, la composición cosmética o el cosmético comprende aditivos que son habituales para la correspondiente formulación como pomada, crema, gel, emulsión o aceite. Agentes para el cuidado de la piel tradicionales, descritos así como habituales en el comercio, son óptimamente apropiados en las respectivas formulaciones para su empleo en la presente

invención. Como aditivos habituales para tales formulaciones sirven, por ejemplo, aceites vegetales tales como el aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de hueso de melocotón, aceite de cacahuete, aceite de ricino y similares, extractos de plantas, aceites esenciales, aceites de vitaminas, grasas y sustancias semejantes a grasas, lípidos, fosfátidos, hidrocarburos tales como parafina, vaselina, lanolina, ceras y similares, detergentes, otros principios activos para la piel tales como lecitina, alcoholes de grasa de lana, caroteno y similares, sustancias nutritivas de la piel, perfumes, alcoholes, glicerol, glicoles, urea, talco, agentes conservantes, protectores del sol, colorantes tales como el blanco de titanio y blanco de zinc, antioxidantes, etc. Como sustancia de base sirve en general el agua, de modo que - habitualmente bajo el empleo de emulsionantes tales como sulfatos de alcohol graso, jabones alcalinos, lecitina, trietanolamina y similares - se obtiene una emulsión de aceite/agua o de agua/aceite.

Las concentraciones de la sustancia activa para la inhibición de la formación o acción de estrógenos en tales formulaciones no son críticas y pueden adaptarse al respectivo caso de aplicación. Es apropiada, por ejemplo, una concentración de principio activo en la composición cosmética total de 0,0001 a 10 por ciento en peso (% en peso), preferentemente de 0,001 a 1 % en peso y en especial, de 0,01 a 0,5 % en peso.

El contenido del agente fomentador de la resorción que eventualmente se haya de emplear es función, en primer término, de la clase del agente fomentador de la resorción. Los valores de contenido en cada caso empleados tradicionalmente son en este caso completamente apropiados. Los hialuronidatos, por ejemplo, pueden emplearse en una concentración de 0,01 a 1 % en peso, en especial de 0,05 a 0,2 % en peso. Para el DMSO es apropiado otro intervalo de contenidos, por ejemplo de 1 a 25 % en peso, en especial de 5 a 10 % en peso.

Los otros aditivos eventualmente presentes pueden emplearse en las cantidades habituales para las respectivas formulaciones.

Para el tratamiento cosmético de trastornos del tejido adiposo subcutáneo femenino, en especial para el tratamiento cosmético de las formas de celulitis, el cosmético o la composición cosmética descritos necesita únicamente aplicarse de modo regular sobre las partes de la piel que se han de tratar, en especial en la zona de las caderas, muslos y glúteos, y hacerlos penetrar por un ligero masaje (por ejemplo, una o dos veces al día). Mediante el método de tratamiento de acuerdo con la invención se logra ya después de algunas semanas un alisado y una tersura de las partes tratadas de la piel, sin que aparezcan o puedan aparecer efectos secundarios sistémicos.

El método de tratamiento cosmético según la presente invención garantiza según esto una acción cosmética efectiva, sin que se requiera de un costoso tratamiento mecánico, tal como es necesario en los métodos mecánicos de tratamiento contra la celulitis descritos al principio. Al contrario de los remedios contra la celulitis de la piel, reseñados al efecto, que se encuentran recientemente en el mercado, el cosmético de acuerdo con

la invención posee una extraordinaria acción en el caso de la celulitis.

La presente invención se explica más detalladamente a continuación con ayuda de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Se mezclaron conjuntamente para la preparación de una crema los siguientes componentes:

10	Urea	10,0 g
	Óxido de titanio	15,0 g
	Vaselina	25,0 g
	Palmitato de isopropilo	10,0 g
15	Aceite de cacahuete endurecido	10,0 g
	Tween 80	5,0 g
	Glicina de soja oxidada con acción	
	inhibidora de la aromataza	0,35 g
20	Agua desionizada, c. s. para	100,0 g

Comprobación clínica de la actividad de la crema anti-celulitis de acuerdo con la invención

Descripción del ensayo

La influencia de la crema designada con anterioridad sobre el grado de acentuación del fenómeno de piel de naranja en voluntarias (24 mujeres de edades comprendidas entre 20 y 62 años) con celulitis en el estadio II-III se ensayó en el marco de un estudio clínico aleatorio doble ciego en comparación con un placebo. Como placebo sirvió la base de crema sin sustancia activa. El estudio se realizó como ensayo de medio lado; es decir, cada voluntaria ha tratado un lado del cuerpo con la composición de crema de acuerdo con la invención y el segundo lado del cuerpo con placebo. La ordenación de ambos tratamientos para el lado derecho o izquierdo del cuerpo se efectuó con ayuda de una lista aleatoria establecida antes del comienzo del estudio. Ambas cremas, durante el transcurso total del estudio, se aplicaron una vez al día sobre las regiones corporales afectadas y se hicieron penetrar con un ligero masaje. Acerca de la cantidad que había de aplicarse decidieron las mujeres según propia sensación subjetiva. Después del ensayo de introducción se efectuaron en el transcurso del tratamiento dos ensayos de control a intervalos de cuatro semanas. Antes del comienzo del tratamiento se formuló junto a la calificación de la celulitis una anamnesis que comprendía los parámetros posibles que influían en la celulitis.

Criterios de evaluación

Para la clasificación de la celulitis se evaluó el cuadro sintomático macroscópico de la piel en las tres zonas problemáticas muslos, glúteos y la zona de transición muslos-glúteos por medio de una escala de cuatro grados previamente definida con los valores: 0 = ninguna piel de naranja y 1 = pequeña, 2 = moderada, 3 = fuerte acentuación del fenómeno de piel de naranja. La evaluación se efectuó tanto en decúbito como también de pie, con musculatura relajada y contraída. Además, se comprobó si, y con cuanta intensidad, se podía iniciar el fenómeno de piel de naranja por aproximación de la piel. Así se documentaron en total 12 valores de observación, tanto para el lado del cuerpo tratado con la composición de acuerdo con la invención como también para el tratado con el

placebo. Para la comprobación de la actividad se formó una evaluación global como suma de todos los 12 valores de observación.

Resultados

En la investigación inicial no se observaron, en relación con la acentuación de la celulitis, diferencias entre el lado del cuerpo tratado de acuerdo con la invención o el tratado con placebo. La acentuación más fuerte del cuadro típico de celulitis de la piel se observó de pie con musculatura contraída. En la figura 1 están representados los valores medios para la calificación en decúbito, de pie, con musculatura relajada y contraída, así como para el ensayo de desplazamiento, por cada una de las tres zonas problemáticas como perfil gráfico sobre todas las variables en el transcurso del tratamiento. la gráfica de la izquierda muestra el perfil para el tratamiento de acuerdo con la invención, la gráfica de la derecha el perfil para el tratamiento con placebo, en cada caso con una curva para el ensayo inicial y otra para el segundo ensayo de control. La curva para el segundo ensayo de control del lado del cuerpo tratado de acuerdo con la invención está desplazada claramente hacia la izquierda en la zona inferior de valores, mientras que ambas curvas, para el lado del cuerpo tratado con placebo, transcurren casi con igual recorrido.

Determinación de la actividad

La comprobación de la actividad de la composición de crema de acuerdo con la invención se basa en la reducción de la evaluación global, es decir de la diferencia de la evaluación global al comienzo del tratamiento menos la evaluación global en el segundo ensayo de control. Los valores esperados de ambos grupos de tratamiento se calcularon por análisis de la varianza según el método de los mínimos cuadrados y presentan una clara superioridad (altamente significativa $p < 0,001$) de la crema de acuerdo con la invención (véase la figura 2).

Compatibilidad

En ninguna de las voluntarias se observó en ninguno de los dos lados del cuerpo un empeoramiento del cuadro de la piel en el transcurso del estudio. Hechos clínicamente sorprendentes, que han de atribuirse eventualmente a una reacción alérgica en las regiones tratadas del cuerpo, no aparecieron durante el tratamiento en el marco del estudio.

Ejemplo 2

Se mezclaron los siguientes componentes para la preparación de un gel:

Etanol al 90 %	7,0 g
Carbopol 934P	0,7 g
Trietanolamina	0,2 g
Polysorbat 80	5,0 g
Glicerol	3,0 g

Glicina de soja oxidada con acción inhibidora de la aromatasas	0,35 g
Agua desionizada c. s. para	100,0 g

5 El gel se aplicó y se hizo penetrar con ligero masaje dos veces al día (mañana y tarde) sobre muslos y glúteos en una voluntaria con celulitis, en la que se presentaba, de pie, un "fenómeno de colchón".

10 Después de un tiempo de tratamiento de seis semanas apareció la superficie de la piel, en las zonas aplicadas, lisa; el "fenómeno de colchón" estaba considerablemente menos acentuado.

Ejemplo 3

15 Se mezclaron los siguientes componentes para la preparación de una crema:

Propilenglicol	25,0 g
Miristato de isopropilo	6,0 g
20 Monoestearato de sorbitano	1,0 g
Polysorbat 80	2,0 g
Alcohol cetilestearílico	6,0 g
Alcohol estearílico	2,0 g
25 Monoestearato de glicerol	1,0 g
Ácido hialurónico	0,1 g
Glicina de soja oxidada con acción inhibidora de la aromatasas	0,35 g
30 Agua desionizada c. s. para	100,0 g

La crema se aplicó y se hizo penetrar con ligero masaje dos veces al día (mañana y tarde) sobre muslos y glúteos en una voluntaria con celulitis, en la que se presentaba, de pie, un "fenómeno de colchón".

35 Después de un tratamiento de 4 semanas, la superficie de piel tratada era lisa y tersa. Las formas de la celulitis estaban significativamente reducidas.

Ejemplo 4

45 Se preparó y aplicó una crema según el Ejemplo 1, pero con la diferencia de que, en lugar de 0,35 g de glicina de soja oxidada con acción inhibidora de la aromatasas, se empleó 1 mg de 4-hidroxi-tamoxifen.

Después del tratamiento de seis semanas estaba la superficie tratada lisa y tersa. Los síntomas del "fenómeno de colchón" estaban fuertemente reducidos.

Ejemplo 5

50 Se preparó y aplicó una crema según el Ejemplo 1, pero con la diferencia de que, en lugar de 0,35 g de glicina de soja oxidada con acción inhibidora de la aromatasas, se emplearon 0,025 g de 4-hidroxi-tamoxifen.

Ya después de un tratamiento de cuatro semanas estaban fuertemente reducidos los fenómenos de celulitis en las superficies tratadas de la piel.

REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética para aplicación tó-
pica en el tejido adiposo conjuntivo subcutáneo
trastornado, en especial en el caso de celulitis, **ca-**
racterizado porque la composición comprende
y/o la acción de estrógenos, estando excluido el
tamoxifen como sustancia.

2. Composición cosmética según la reivindi-
cación 1, **caracterizada** porque la sustancia o
sustancias está o están escogidas del grupo cons-
tituido por los inhibidores de aromatasas y anti-
estrógenos.

3. Composición cosmética según la reivindi-
cación 1, **caracterizada** porque comprende un
inhibidor de la aromatasas.

4. Composición cosmética según la reivindi-
cación 1, **caracterizada** porque la sustancia pro-
cede de glicina de soja.

5. Composición cosmética según la reivindi-
cación 4, **caracterizada** porque la sustancia pro-
cedente de glicina de soja se trata de modo oxidante.

6. Composición cosmética según la reivindi-
cación 1, **caracterizada** porque comprende tanto
un inhibidor de aromatasas como también un an-
ti-estrógeno.

7. Composición cosmética según la reivindi-
cación 1, **caracterizada** porque comprende, ade-
más, un agente fomentador de la resorción percu-
tánea.

8. Composición cosmética según la reivindi-
cación 1, **caracterizada** porque está formulada
como pomada, crema, gel o emulsión o loción.

9. Composición cosmética según la reivindi-
cación 8, **caracterizada** porque comprende ad-
itivos que son habituales para la correspondiente
formulación como pomada, crema, gel, emulsión
o loción.

10. Empleo de una sustancia que inhibe la for-
mación y/o la acción de estrógenos para la aplica-
ción cosmética, local tópica, en caso de tejido adi-
poso conjuntivo subcutáneo trastornado, en espe-
cial en la celulitis.

11. Empleo según la reivindicación 10, **carac-**
terizado porque la sustancia está escogida del
grupo constituido por inhibidores de aromatasas y
anti-estrógenos.

12. Empleo según la reivindicación 10, **carac-**
terizado porque la sustancia es un inhibidor de
aromatasas.

13. Empleo según la reivindicación 10, **carac-**
terizado porque la sustancia procede de glicina
de soja.

14. Empleo según la reivindicación 13, **carac-**
terizado porque la sustancia procedente de gli-
cina de soja está tratada de modo oxidante.

15. Procedimiento para el tratamiento cosmé-
tico de la celulitis, en el que se aplica sobre la piel
que debe tratarse una composición cosmética se-
gún una de las reivindicaciones 1 a 8, no estando
excluido el tamoxifen como sustancia.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva
del art. 167.2 del Convenio de Patentes Euro-
peas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD
2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación
del Convenio de Patente Europea, las patentes euro-
peas que designen a España y solicitadas antes del
7-10-1992, no producirán ningún efecto en España
en la medida en que confieran protección a produc-
tos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o
no incluida en la mencionada reserva.

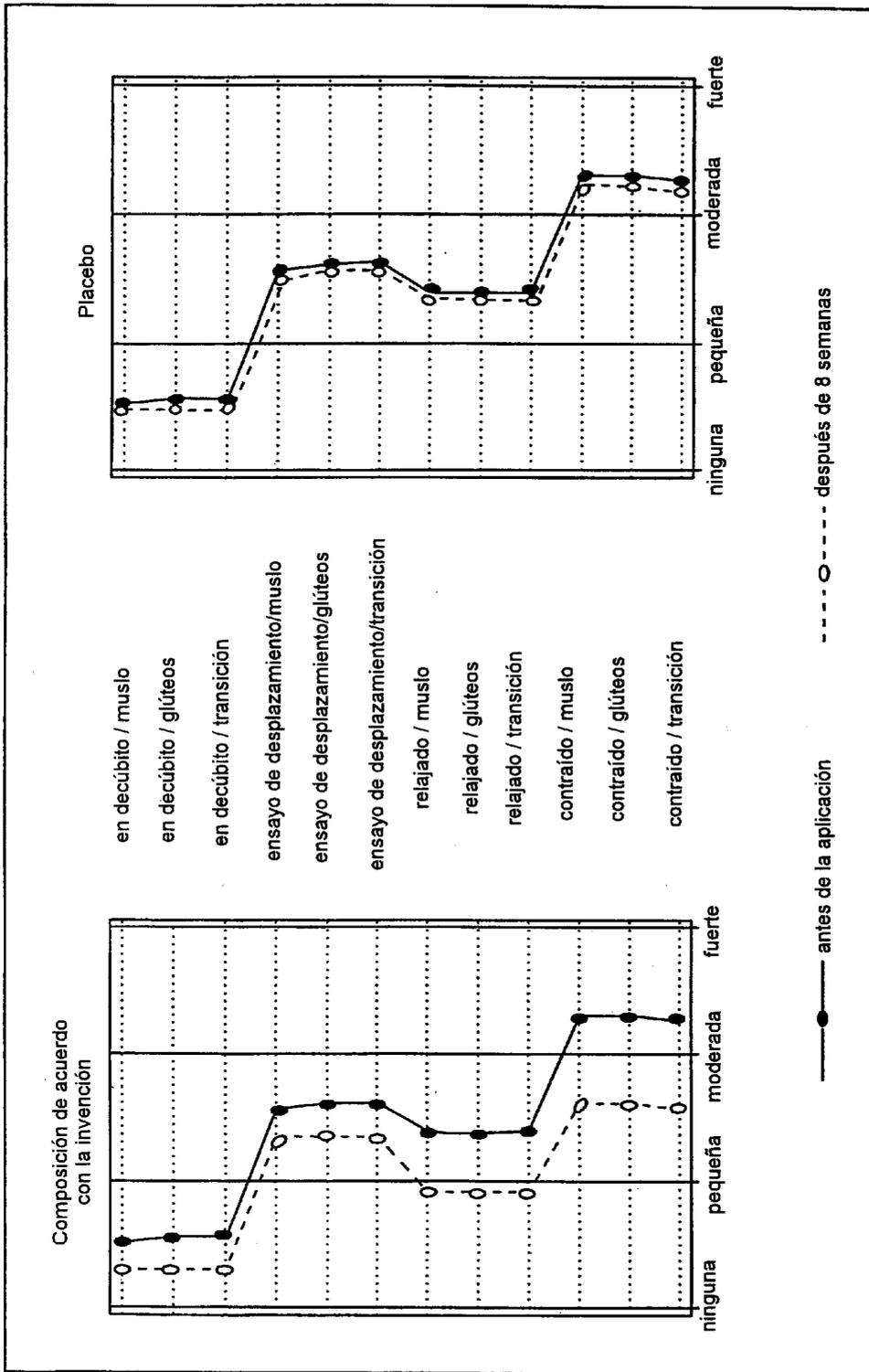


FIG. 1

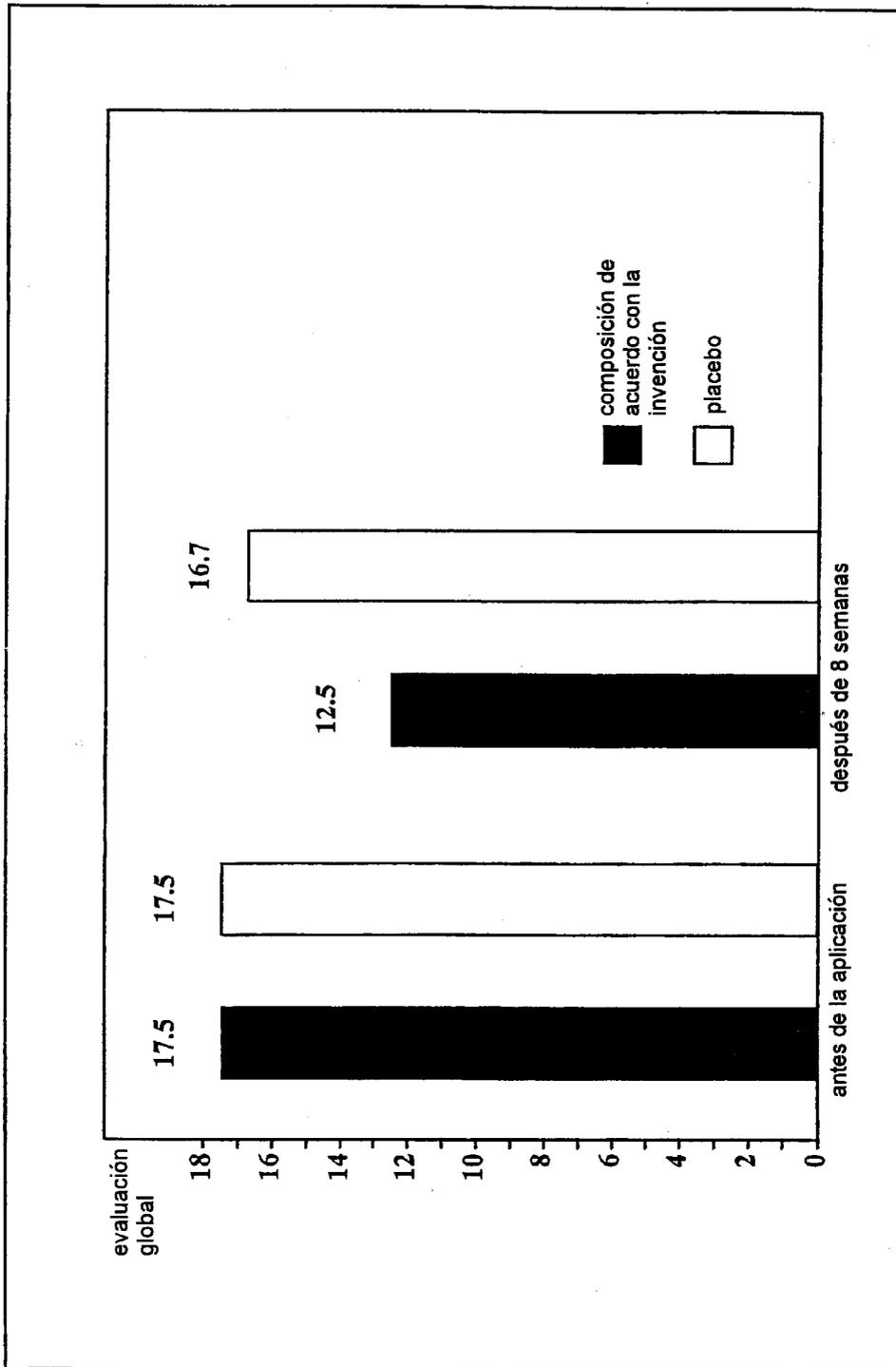


FIG. 2