



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 939**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/07 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07290076 .4**

96 Fecha de presentación : **19.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1946798**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2008**

54

Título: **Composiciones que contienen retinoide y derivados de cromenona.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.04.2011

73

Titular/es: **JOHNSON & JOHNSON CONSUMER
FRANCE S.A.S.**
1, rue Camille Desmoulins
92787 Issy les Moulineaux Cédex, FR

72

Inventor/es: **Oddos, Thierry;**
Von Stetten, Otto;
Brillouet, Anne-Sophie y
Issachar, Nathalie

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 356 939 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La piel humana está sometida a ciertos procesos de envejecimiento, algunos de ellos se pueden atribuir a procesos intrínsecos (por ejemplo, el cronoenvejecimiento) y algunos de ellos se pueden atribuir a factores exógenos (por ejemplo, el fotoenvejecimiento). Además, se pueden producir cambios temporales o incluso duraderos en la piel, tales como acné, piel grasa o seca, queratosis, rosácea, reacción sensible a la luz, inflamatoria, eritematosa, y alérgica o autoinmunitaria reactiva, tal como dermatosis y fotodermatitis.

10 Las consecuencias de los procesos de envejecimiento mencionados anteriormente pueden incluir el adelgazamiento de la piel, entrecruzamiento más débil de epidermis y dermis y una reducción en el número de células y los vasos sanguíneos de suministro. A menudo esto da como resultado la formación de líneas finas y arrugas y se pueden producir defectos en la pigmentación.

15 Los retinoides, tales como ácido retinoico, retinol y ésteres de los mismos y tazoroteno, actúan en la diferenciación de las células epiteliales y por lo tanto se emplean para la profilaxis y el tratamiento de numerosos fenómenos que perjudican el estado de la piel. Por ejemplo se ha descrito uso contra acné, soriasis, queratosis senil, decoloración de la piel y arrugas. Véanse, por ejemplo, Solicitudes de Patente PCT N.º WO 93/19743 y WO 02/02074.

20 Ciertos derivados de cromenona han mostrado presentar ciertos efectos antienvjecimiento. Véase la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2005/0043398. Sin embargo, se sugirieron tales derivados de cromenona no combinados con retinoides (Solicitud de Patente de los Estados Unidos 20050043398, párrafo 63). Los solicitantes han encontrado sorprendentemente que tales derivados de cromenona potencian de manera efectiva realmente la eficacia tópica de los retinoides.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición que incluye al menos un retinoide y al menos un derivado de cromenona y al uso de los mismos para la preparación de un artículo a usarse para la aplicación tópica a piel, pelo o uñas.

25 Otras características y ventajas de la presente invención serán patentes a partir de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30 Se cree que un experto en la técnica puede, en base a la descripción en el presente documento, utilizar la presente invención en su extensión más plena. Las siguientes realizaciones específicas pueden interpretarse como meramente ilustrativas y no limitantes del resto de la revelación de ninguna manera en absoluto.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos científicos y técnicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Definiciones

35 Como se usan en el presente documento, "aplicación tópica" y "aplicando tópicamente" quiere decir directamente poniendo sobre o extendiendo sobre la piel, pelo o uña, por ejemplo, por el uso de las manos o de un aplicador tal como una toallita.

40 Como se usa en el presente documento, "cosméticamente aceptable" significa que los agentes cosméticamente activos, los ingredientes inertes o la composición que describe el término son adecuados para usar (por ejemplo, como un producto cosmético o farmacéutico) en contacto con tejidos (por ejemplo, la piel) sin demasiada toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcionalmente a una relación beneficio/riesgo razonable.

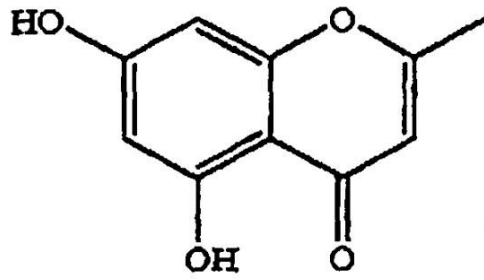
Retinoides

45 Las composiciones de la presente invención contienen uno o más retinoides. Los ejemplos de retinoides incluyen, pero no se limitan a, retinol, ácido retinoico, retinal y sales y ésteres de los mismos, tales como palmitato de retinilo, propionato de retinilo y acetato de retinilo. En una realización, la composición contiene retinol, tal como todo-trans-retinol. Otros retinoides se describen en la Patente de los Estados Unidos N.º 5,051,449. Por supuesto, todas las mezclas de dos, tres o más retinoides se pueden usar con las composiciones de la presente invención.

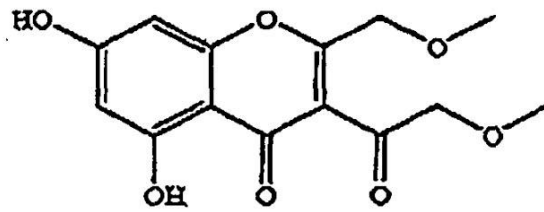
50 En una realización, la composición incluye una cantidad cosméticamente aceptable del retinoide. El retinoide estará típicamente presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% en peso, en particular en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 2% en peso, tal como de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%.

Derivado de Cromenona

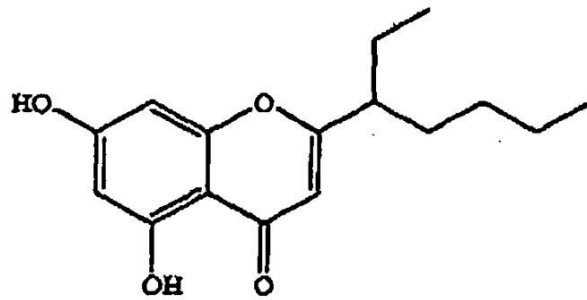
Las composiciones de la presente invención contienen uno, dos, tres o más derivados de cromenona que se seleccionan de las siguientes compuestos



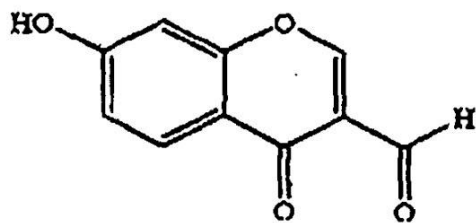
Compuesto 1



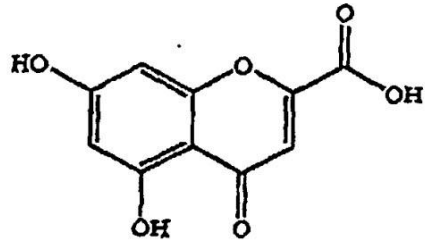
Compuesto 2



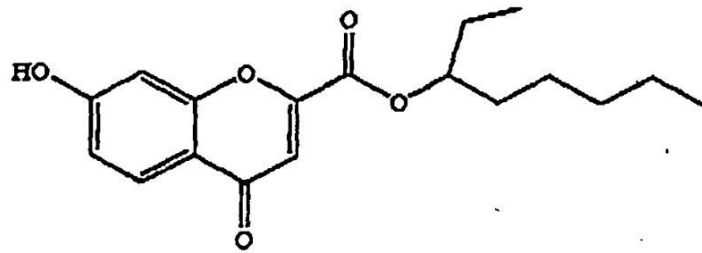
Compuesto 3



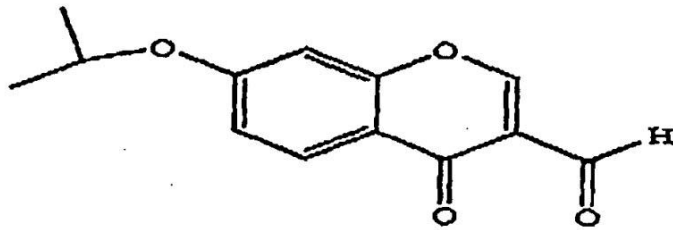
Compuesto 4



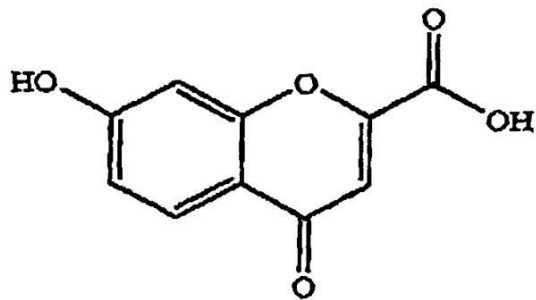
Compuesto 5



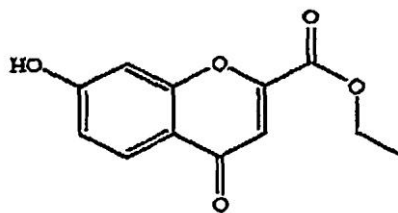
Compuesto 6



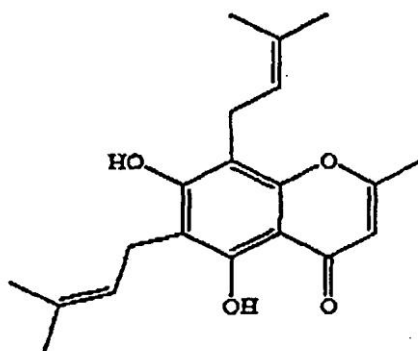
Compuesto 7



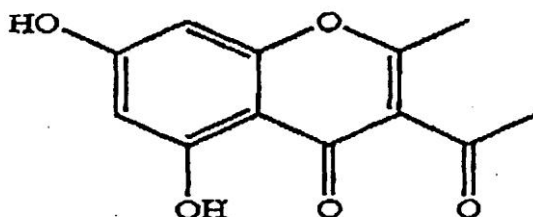
Compuesto 8



Compuesto 9



Compuesto 10



Compuesto 11

5 Los compuestos de la presente invención tales como los retinoides y/o los derivados de cromenona pueden también estar presentes en forma de sales cosméticamente aceptables. Para usar en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales cosméticamente aceptables" no tóxicas, sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas cosméticamente aceptables. Sales ácidas/aniónicas cosméticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresoreinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato y trietiyoduro. Sales básicas/catiónicas farmacéutica o cosméticamente aceptables incluyen y no se limitan a, aluminio, benzatina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, meglumina, potasio, procaína, sodio y cinc. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales cosméticamente aceptables. Ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

15 Los derivados de cromenona de la presente invención se pueden sintetizar por alguien de habilidad ordinaria en la técnica. Ejemplos de tal síntesis se revelan en la Solicitud de Patente 2005/0043398, que se incorpora en el presente documento por referencia.

20

5 En una realización, la composición incluye una cantidad cosméticamente aceptable del derivado de cromenona. En una realización el/los derivado(s) de cromenona puede(n) estar presente(s) en la composición en una cantidad desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 5% en peso, en particular en una cantidad desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 2% en peso, tal como desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,5%.

Composiciones

La composición y los productos que contienen tales composiciones de la presente invención se pueden preparar usando metodología que se conoce bien por un trabajador de habilidad ordinaria.

10 Las composiciones útiles en la presente invención implican formulaciones adecuadas para administrar a los tejidos objetivo, tales como piel de mamífero tal como piel humana. En una realización, la composición contiene una cantidad cosméticamente aceptable de (i) un retinoide, tal como retinol, (ii) un derivado de cromenona, tal como Compuesto 1 y (iii) un vehículo cosméticamente aceptable, tal como una emulsión.

15 Las composiciones se pueden elaborar en una amplia variedad de artículos que incluyen pero no se limitan a lociones, cremas, geles, barras, pulverizadores, ungüentos, baños líquidos de lavado y pastillas sólidas, champúes y acondicionadores de cabello, pastas, espumas, polvos, espumas en aerosol, cremas de afeitado, toallitas, tiras, parches, parches eléctricos, apósitos para heridas y vendas adhesivas, hidrogeles, productos de formación de películas, mascarillas faciales y para piel, maquillaje tal como bases, perfiladores de ojos y sombras de ojos y similares. Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de vehículos cosméticamente aceptables incluyendo, pero no limitados a soluciones, suspensiones, emulsiones tales como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos y liposomas. 20 Tales artículos pueden distribuirse como un producto farmacéutico, una medicación sin receta, o un producto cosmético. Los siguientes son ejemplos no limitativos de tales vehículos. Los expertos en la técnica pueden formular otros vehículos.

25 Las composiciones útiles en la presente invención se pueden formular como soluciones. Las soluciones incluyen normalmente un disolvente orgánico o acuoso (por ejemplo, desde un 50% hasta un 99,99% o desde un 90% hasta un 99% de un disolvente acuoso u orgánico cosméticamente aceptable). Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen pero no se limitan a propilenglicol, polietilenglicol (por ejemplo, 200-600), polipropilenglicol (por ejemplo, 425-2025), glicerol, 1,2,4-butanotriol, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol y mezclas de los mismos.

30 Se puede preparar una loción a partir de una solución tal. Las lociones contienen normalmente desde aproximadamente un 1% hasta aproximadamente un 20% (por ejemplo, desde aproximadamente un 5% hasta aproximadamente un 10%) de un emoliente/de emolientes y desde aproximadamente un 50% hasta aproximadamente un 90% (por ejemplo, desde aproximadamente un 60% hasta aproximadamente un 80%) de agua. Tal como se usa en el presente documento, "emolientes" se refiere a materiales usados para la prevención o el alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel o del cabello. Ejemplos de emolientes incluyen, pero no se limitan a, los que se exponen en International 35 Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, eds. Wenninger y McEwen, páginas 1656-61, 1626 y 1654-55 (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc., Washington, D.C., 7ª edición, 1997) (a continuación en el presente documento "ICI Handbook").

40 Otro tipo de producto que se puede formular a partir de una solución es una crema. Una crema contiene típicamente desde aproximadamente un 5% hasta aproximadamente un 50% (por ejemplo, desde aproximadamente un 10% hasta aproximadamente un 20%) de un emoliente/de emolientes y desde aproximadamente un 45% hasta aproximadamente un 85% (por ejemplo, desde aproximadamente un 50% hasta aproximadamente un 75%) de agua.

45 Aún otro tipo de producto que se puede formular a partir de una solución es un ungüento. Un ungüento puede contener una base simple de aceites animales, vegetales o sintéticos o hidrocarburos semisólidos. Un ungüento puede contener desde aproximadamente un 2% hasta aproximadamente un 10% de un emoliente/de emolientes más desde aproximadamente un 0,1% hasta aproximadamente un 2% de un agente espesante/de agentes espesantes. Ejemplos de agentes espesantes incluyen, pero no se limitan a, los que se exponen en el ICI Handbook, páginas 1693-1697.

50 Las composiciones útiles en la presente invención también se pueden formular como emulsiones. Si el vehículo es una emulsión, desde aproximadamente un 1% hasta aproximadamente un 10% (por ejemplo, desde aproximadamente un 2% hasta aproximadamente un 5%) del transportador contiene un emulsionante/emulsionantes. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos, catiónicos o híbridos. Ejemplos de emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, los que se exponen en el ICI Handbook, páginas 1673-1686.

55 Las lociones y las cremas se pueden formular como emulsiones. Típicamente tales lociones contienen desde aproximadamente un 0,5% hasta aproximadamente un 5% de un emulsionante/de emulsionantes, mientras que tales cremas podrían contener típicamente desde aproximadamente un 1% hasta aproximadamente un 20% (por ejemplo, desde aproximadamente un 5% hasta aproximadamente un 10%) de un emoliente/de emolientes; desde aproximadamente un 20% hasta aproximadamente un 80% (por ejemplo, desde un 30% hasta aproximadamente un 70%) de agua; y desde aproximadamente un 1% hasta aproximadamente un 10% (por ejemplo, desde aproximadamente un 2% hasta aproximadamente un 5%) de un emulsionante/de emulsionantes.

- Preparaciones de cuidado de la piel de emulsión única, tales como lociones y cremas, del tipo aceite en agua y del tipo agua en aceite se conocen bien en la técnica y son útiles en la invención sujeto, incluyendo pero no limitados a emulsiones de silicona en agua y emulsiones de agua en silicona. Composiciones de emulsión de multifase, tales como el tipo agua en aceite en agua o el tipo aceite en agua en aceite, también son útiles en la invención de referencia. En general, tales emulsiones multifase o únicas contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales.
- Las composiciones de esta invención también se pueden formular como un gel (por ejemplo, un gel acuoso, de alcohol, de alcohol/agua, o de aceite usando un agente/agentes gelificante(s) adecuado(s)). Agentes gelificantes adecuados para geles alcohólicos y/o acuosos incluyen, pero no se limitan a, gomas naturales, copolímeros y polímeros de ácido acrílico y acrilato y derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa). Agentes gelificantes adecuados para aceites (tales como aceite mineral) incluyen, pero no se limitan a, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado y copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Tales geles contienen típicamente entre aproximadamente un 0,1% y un 5%, en peso, de tales agentes gelificantes.
- Las composiciones de la presente invención también se pueden formular en una formulación sólida (por ejemplo, una barra a base de cera, una composición de pastilla de jabón, un polvo y una toallita que contiene polvo).
- La composición de la presente invención se puede formular también como una suspensión, incluyendo pero no limitada a, una suspensión de partículas nanonizadas lipídicas sólidas.
- Las composiciones útiles en la invención de referencia pueden contener, además de los componentes mencionados anteriormente, una amplia variedad de materiales solubles en aceite y/o materiales solubles en agua adicionales, usados convencionalmente en composiciones para usar sobre la piel en sus niveles establecidos en la técnica.
- Agentes Activos Cosméticamente Adicionales
- En una realización, la composición tópica incluye adicionalmente agente cosméticamente activo adicional. Lo que se quiere decir por "agente cosméticamente activo" es un compuesto que tienen un efecto cosmético o terapéutico en la piel, pelo, o uñas, por ejemplo, agentes aclaradores, agentes oscurecedores tales como agentes autobronceadores, agentes actiacné, agentes de control de brillo, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes antimicóticos, agentes antiparasitarios, analgésicos externos, filtros solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes/tensioactivos, humectantes, nutrientes, vitaminas, potenciadores de energía, agentes antitranspirantes, astringentes, desodorantes, eliminadores de vello, agentes reafirmantes, agentes anticallósidades y agentes para acondicionamiento del pelo, las uñas y/o la piel. Los agentes cosméticamente activos incluyen agentes activos farmacéuticos.
- En una realización, el agente cosméticamente activo se selecciona de, pero no se limita a, el grupo constituido por hidroxiácidos, peróxido de benzoílo, resorcinol de azufre, cafeína, ácido ascórbico, D-pantenol, hidroquinona, metoxicinnimato, dióxido de titanio, salicilato de octilo, homosalato, avobenzona, productos polifenólicos, carotenoides, neutralizadores de radicales libres, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas, inhibidores de enzimas, minerales, hormonas tales como estrógenos, esteroides tales como hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre tales como cloruro de cobre, coenzima Q10, ácido lipoico, aminoácidos tales como una polina y tirosina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetil-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones tales como NADH y FADH2 y otros extractos botánicos tales como aloe vera, tanaceto, soja, hiedra trepadora (*Hedera helix*), árnica (*Arnica Montana*), romero (*Rosmarinus officinalis N*), salvia (*Salvia officinalis N*), ginseng (*Panax ginseng*), hipérico (*Hypericum perforatum*), rusco (*Ruscus aculatus*), reina de los prados (*Filipendula ulmaria L*) y ortosifón (*Ortosifon stamincus Benth*), Forskolina y derivados y mezclas de los mismos. El agente cosméticamente activo estará presente en la composición de la invención en una cantidad de desde aproximadamente un 0,001% hasta aproximadamente un 20% en peso de la composición, por ejemplo, de aproximadamente un 0,01% hasta aproximadamente un 10% tal como de aproximadamente un 0,1% hasta aproximadamente un 5%.
- Ejemplos de vitaminas incluyen, pero no se limitan a, vitaminas B (tales como vitamina B3, vitamina B5 y vitamina B12), vitamina C, vitamina K y vitamina E y derivados de las mismas.
- En una realización, la composición contiene también un antioxidante. Ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes solubles en agua tales como compuestos sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetil-cisteína), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, resveratrol, lactoferrina, ácido ascórbico y derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo y polipéptido de ascorbilo). Antioxidantes solubles en aceite adecuados para usar en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado, tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferilo), tocotrienoles y ubiquinona. Extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para usar en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Ejemplos de tales extractos naturales incluyen semillas de uva, té verde, corteza de pino y própolis. Otros ejemplos de antioxidantes se pueden encontrar en las páginas 1612-13 del ICI Handbook.

Otros materiales

5 Pueden estar presentes en los productos de cuidado de la piel diversos otros agentes cosméticamente activos. Estos incluyen, pero no se limitan a, protectores de la piel, humectantes y emolientes. La composición puede incluir también agentes quelantes (por ejemplo EDTA), conservantes (por ejemplo, parabenos), pigmentos, tinciones, opacificadores (por ejemplo, dióxido de titanio) y fragancias.

La composición y los productos que contienen tales composiciones de la presente invención se pueden preparar usando metodología que se conoce bien por un trabajador de habilidad ordinaria.

Usos

10 La composición de acuerdo con la invención puede usarse para tratar una diversidad de afecciones de pelo, uñas y piel, tales como (i) reducir la aparición de los signos de envejecimiento (por ejemplo, reducir la aparición de las arrugas y líneas finas), celulitis, estrías, áreas claras u oscuras, poros y grasa en la piel y (ii) tratar piel seca y acné y (iii) potenciar la firmeza y/o la elasticidad de la piel.

Ejemplo 1: Composiciones Tópicas

Las cuatro composiciones tópicas expuestas en la Tabla 1 se elaboraron como sigue.

15 Primero, se añadieron al agua el polímero reticulado de acrilatos de alquilo C₁₀₋₃₀ y EDTA disodio y la mezcla se dejó espesar durante 15 min. La mezcla se trató después a 75°C y la mezcla de hidróxido de sodio se añadió formando Fase A. Después, el metilparabeno, el propilparabeno y el fenoxi etanol se mezclaron conjuntamente y se añadieron a la Fase A.

20 Se mezclaron conjuntamente el estearato de glicerilo (y) estearato de PEG, isononanoato de isononilo, alcohol cetílico y BHT y se calentaron a 85°C durante la Fase B. La Fase B se añadió después a Fase A y la mezcla resultante se enfrió. El etanol, el PEG-8 y el butilenoglicol (con o sin el Compuesto 1) se añadieron a la mezcla enfriada. Finalmente, el ácido ascórbico y opcionalmente el retinol se añadieron a la mezcla enfriada.

Tabla 1

Nombre INCI	COMPUESTO 1 (0,1%)	Retinol (0,04%) y COMPUESTO 1 (0,1%)	Retinol (0,04%)	Retinol (0,1%)
Agua	c.s. 100	c.s. 100	c.s. 100	c.s. 100
Polímero reticulado de acrilatos de alquilo C ₁₀₋₃₀	0,4	0,4	0,4	0,4
EDTA disodio	0,1	0,1	0,1	0,1
Metilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno	0,15	0,15	0,15	0,15
Fenoxietanol	0,50	0,50	0,50	0,50
Hidróxido de sodio al 10%/Agua al 90%	1	1	1	1
Estearato de glicerilo (y) estearato de PEG	2	2	2	2
BHT	0,1	0,1	0,1	0,1
Alcohol cetílico	1	1	1	1
Isononanoato de isononilo	7	7	7	7
PEG8	4	4	4	4
Butilenoglicol	4	4	4	4
Alcohol	4	4	4	4

Compuesto 1	0,1	0,1	-	-
Acido Ascórbico	0,05	0,05	0,05	0,05
Retinol al 40%/Polisorbato 20 al 60%	0	0,1	0,1	0,24

Ejemplo 2: Estudio Clínico

Las composiciones del Ejemplo 1 que contienen retinol, Compuesto 1, o una combinación de los mismos se evaluaron en un estudio clínico de doble ciego, llevado a cabo en 34 voluntarios femeninos entre 42 y 59 años de edad.

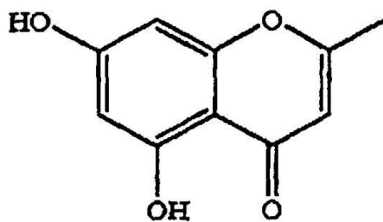
- 5 Los productos se aplicaron una vez al día en la mitad de la cara de las voluntarias. El estudio se llevó a cabo en condiciones de doble ciego. Las arrugas del área bajo el ojo se analizaron por valoración clínica de expertos al inicio del estudio y después de 12 semanas de aplicación. Los resultados obtenidos con cada producto después de 12 semanas se compararon con los resultados obtenidos en la iniciación del estudio ("Línea Base").
- 10 Los resultados (resumidos en la Tabla 2 más adelante) muestran que la combinación de retinol y Compuesto 1 fue capaz de dar una reducción significativa en la aparición de arrugas del área bajo el ojo, una mejora inesperada por encima de siete veces comparada con la misma concentración de retinol solo. La combinación dio incluso un nivel más alto de eficacia que la composición que contiene una concentración mucho más alta de retinol, teniendo en cuenta así la reducción de nivel de retinol en productos (por ejemplo, para reducir cualquier irritación inducida por retinol) sin pérdida en eficacia del producto.

Tabla 2

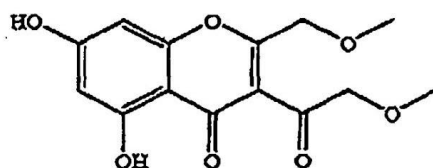
Producto de Prueba	Mejora en % frente a la Línea Base
0,04% de Retinol	2
0,1% de Retinol	12*
0,1% de Compuesto 1	0
0,04% de retinol y 0,1% de Compuesto 1	15*
*Diferencia significativa frente a placebo	

REIVINDICACIONES

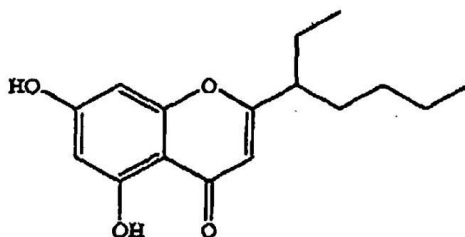
1. Una composición que comprende (i) al menos un retinoide y (ii) al menos un derivado de cromenona, en la que dicho derivado de cromenona es



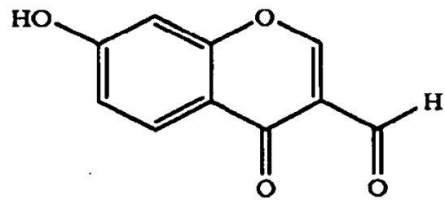
(Compuesto 1),



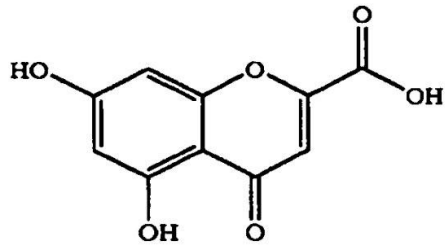
(Compuesto 2),



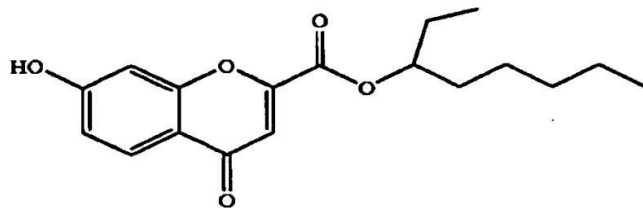
(Compuesto 3),



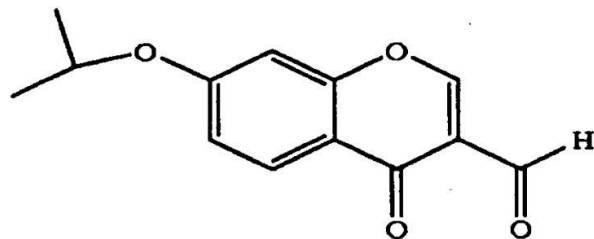
(Compuesto 4),



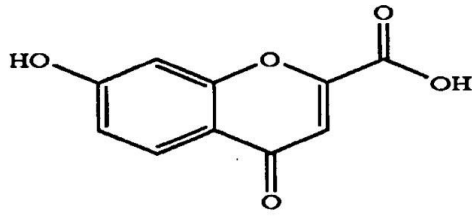
(Compuesto 5),



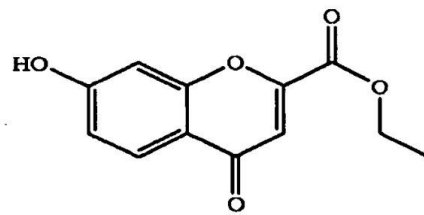
(Compuesto 6),



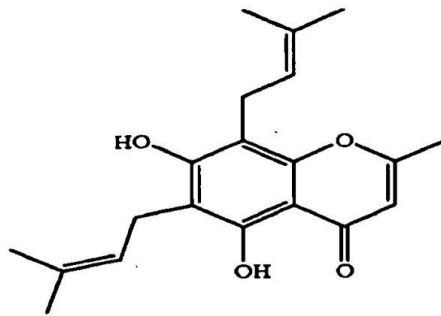
(Compuesto 7),



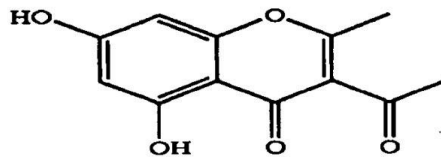
(Compuesto 8),



(Compuesto 9),

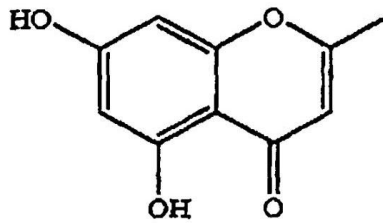


(Compuesto 10), o



(Compuesto 11)

2. Una composición según la reivindicación 1, en la que dicho derivado de cromenona es



Compuesto 1 .

3. Una composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho retinoide es retinol.
4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición comprende desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 2% en peso de dicho retinoide y desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 2% en peso de dicho derivado de cromenona.
5. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la preparación de un artículo farmacéutico a usarse para la aplicación tópica a la piel.
6. Uso de la reivindicación 5 para la preparación de un artículo a usarse para la aplicación tópica a la piel en necesidad de tratamiento para acné.
7. Uso de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la aplicación tópica a la piel que necesita reducir la aparición de arrugas, líneas finas, estrías o celulitis.