

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 805**

51 Int. Cl.:

A61K 8/63 (2006.01)

A61K 8/68 (2006.01)

A61Q 19/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00905946 .0**

96 Fecha de presentación: **02.02.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1069883**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.01.2001**

54 Título: **COMPOSICIONES DE AUTOBRONCEADO QUE COMPRENEN SULFATO DE COLESTEROL Y DHA.**

30 Prioridad:
08.02.1999 US 246607

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.01.2012

73 Titular/es:
**COLOR ACCESS, INC.
7 CORPORATE CENTER DRIVE
MELVILLE, NEW YORK 11747, US**

72 Inventor/es:
**MAES, Daniel, H.;
MARENUS, Kenneth, D. y
FTHENAKIS, Christina, G.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 372 805 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

Composiciones de autobronceado que comprenden sulfato de colesterol y DHA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a composiciones cosméticas. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones para uso tópico para broncear artificialmente la piel que contienen sulfato de colesterol y a procedimientos de uso de las mismas para el tratamiento de la piel. Las composiciones auto-bronceadoras que comprenden DHA y colesterol se conocen a partir del documento US-A-5459165.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La capa córnea representa la principal barrera química y física entre el cuerpo y el entorno. Se forma mediante un proceso en la epidermis que implica la transformación de células germinales en células finalmente diferenciadas; el proceso de transformación dura aproximadamente un mes, momento en que las células finalmente diferenciadas se desprenden de la superficie de la piel. Las células de la capa más externa de la piel, que se están cayendo constantemente, son remplazadas por las células que son generadas mediante la actividad mitótica de la capa basal de la epidermis. Durante su migración desde las capas basales hasta los niveles superiores de la piel, estas células producen y acumulan queratina, hasta el punto de que prácticamente no queda citoplasma; entonces, la célula muere y se desprende, lo cual va seguido de otra falange de células epidérmicas en migración. El espesor de la capa córnea y de la epidermis en general varía en las diferentes regiones del cuerpo.

15 Esta barrera cornificada realiza diversas funciones. Un aspecto especialmente importante de su presencia es como barrera física, entre las capas más profundas de la piel así como los órganos internos y el entorno. La prevención o atenuación de la penetración de radiación UV, así como otros estímulos perjudiciales tales como los radicales libres, a las capas más profundas de la piel es un aspecto muy crítico de esta capa de piel. Desafortunadamente, al igual que con muchas otras funciones de la piel, la capacidad de actuación de la capa córnea disminuye progresivamente con la edad. La tasa de renovación de la capa córnea disminuye considerablemente en individuos mayores y la capa cornificada se hace gradualmente mucho más fina, reduciendo así la eficacia de esta barrera física y permitiendo una más fácil penetración de estímulos perjudiciales tales como rayos UV. Esto, a su vez, produce daños por UV en las capas dérmicas de la piel, lo que conduce a la degradación del colágeno y la elastina, conduciendo finalmente a arrugas y atrofia cutánea. Además, la disminución del espesor de la capa córnea puede producir una mayor visibilidad de las arrugas y la atrofia, cuya causa está en la dermis.

20 A pesar de la evidente importancia de la capa córnea para el mantenimiento de un aspecto joven y sano de la piel, la rehabilitación y mantenimiento de la dermis ha sido uno de los principales objetivos de la cosmética para evitar la aparición del envejecimiento; se ha prestado relativamente poca atención al desarrollo de medios cosméticos para mantener un nivel suficientemente constante de la función de la capa córnea en edades avanzadas.

Resumen de la invención

25 La invención se refiere a una composición para broncear artificialmente la piel y prolongar la retención de las células cutáneas bronceadas que comprende sulfato de colesterol y al menos un agente auto-bronceador, en la cual el sulfato de colesterol está en una cantidad en el intervalo del 0,05% al 10% y el agente auto-bronceador está presente en la composición en una cantidad en el intervalo del 2,5 al 10% cuando hay DHA y en una cantidad del 1-10% cuando también contiene imidazol, en la cual dichas cantidades están en peso de la composición total. En otra realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para broncear artificialmente y prolongar la retención de las células cutáneas bronceadas que comprende la aplicación a la piel de la composición de la invención.

Breve descripción de las figuras

30 La figura 1 ilustra el estado del espesor de la capa córnea con diferentes pautas de tratamiento con sulfato de colesterol, como se describe en el ejemplo I: (A) control (sin tratamiento); (B) 1% control vehículo de etanol; (C) sulfato de colesterol 0,01 µg/ml; (D) sulfato de colesterol 0,1 µg/ml; (E) sulfato de colesterol 1 µg/ml; (F) sulfato de colesterol 10 µg/ml.

La figura 2 ilustra la duración de la acción de auto-bronceado de la DHA con y sin sulfato de colesterol.

La figura 3 ilustra la duración de la acción de auto-bronceado de la DHA con y sin sulfato de colesterol y mezcla lipídica.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención, en sus diversas realizaciones, se basa en la observación de que el sulfato de colesterol, cuando se aplica vía tópica a la piel, mejora la cohesión de la capa córnea produciendo una retención más prolongada de las capas de la capa córnea. Específicamente, se ha observado que la aplicación de sulfato de colesterol a las células de la piel produce un marcado aumento, dependiente de la dosis, del espesor de las capas de la capa córnea,

como se muestra en las figuras 1C-F. La observación es importante para diversas aplicaciones diferentes; una aplicación especialmente significativa es el mantenimiento de la textura de la piel madura. Un medio actual común para mejorar la suavidad de la piel es favorecer la exfoliación. Sin embargo, la exfoliación implica necesariamente una elevada tasa de renovación de la capa córnea y la consiguiente disminución de espesor de esta capa de la piel. Aunque no supone un problema en pieles jóvenes, la descamación en pieles maduras puede, en algunos casos, simplemente exacerbar un problema ya existente, concretamente la disminución natural del espesor observada con la edad. Por tanto, la aplicación de sulfato de colesterol para retrasar la descamación y mantener el espesor de la capa córnea representa una dirección completamente nueva en el tratamiento y mantenimiento de pieles maduras con disminución del espesor. Una capa córnea más gruesa ayuda a prevenir o retrasar la aparición de las líneas finas y arrugas que tan frecuentemente caracterizan las pieles con disminución del espesor. Al mismo tiempo, la cohesión mejorada de la capa córnea produce un reforzamiento eficaz de la barrera lipídica protectora que de forma natural se encuentra presente en la misma.

Para lograr este efecto, el sulfato de colesterol o sales del mismo se puede aplicar en cualquier tipo de vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable para aplicación tópica con el cual el componente activo sea compatible, p. ej., un gel, una crema, una loción, una pomada, una espuma, un espray, una barrita sólida, polvos, una suspensión, una dispersión y similares. Sin embargo, preferiblemente, el sulfato de colesterol no se proporciona en una formulación con liposomas y se formula en una formulación que contenga niveles relativamente bajos de emulsificantes. Las técnicas de formulación de diversos tipos de vehículos son muy conocidas por los expertos en la materia y se pueden encontrar, por ejemplo, en las obras *Chemistry and Technology of the Cosmetics and Toiletries Industry*, Williams and Schmitt, eds., Blackie Academic and Professional, Segunda Edición, 1996, y *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición, 1990, cuyo contenido se incorpora al presente documento como referencia. El sulfato de colesterol es eficaz para la función reivindicada cuando se proporciona en la composición en una cantidad del 0,05 al 10%, preferiblemente del 0,5 al 5%, lo más preferible del 1 al 3%, todas en peso de la composición total.

El aumento del espesor y la cohesión de la capa córnea también proporcionan otros beneficios que, en determinadas aplicaciones específicas, se pueden apreciar en individuos de todas las edades. La capa córnea representa una importante barrera física entre el entorno y las capas más profundas de la piel, así como los órganos internos. La presencia de esta capa más gruesa proporcionará, por tanto, un nivel de protección mayor al que es posible con una capa córnea flácida y escamada. Aunque esta propiedad puede ser aprovechada de diversas formas, quizás la más importante es la auto-protección mejorada frente a los rayos UV. La capa córnea más gruesa significa un aumento en la Dosis Eritematosa Mínima de UV que producirá quemaduras solares o daños cutáneos más graves. En relación con este aspecto, el sulfato de colesterol puede combinarse de forma beneficiosa con uno o más filtros solares para una composición protectora frente a los UV mejorada que proporcione protección tanto a corto como a largo plazo.

El sulfato de colesterol se usa según la invención para la mejora y prolongación de los productos auto-bronceadores. Una de las limitaciones conocidas de los auto-bronceadores, que generalmente se basan en dihidroxiacetona (DHA) como el componente activo, es que el bronceado de la piel solo dura mientras las células de la piel que reciben la DHA permanecen en su lugar. En condiciones normales, un bronceado auto-aplicado generalmente no dura más de 5 días, es decir, lo que tarda la capa córnea a la que se ha aplicado la DHA en renovarse completamente. Cuando se combina sulfato de colesterol con DHA, o cualquier otro agente auto-bronceador, en una formulación autobronceadora típica, sin embargo, la tasa de renovación de la capa córnea a la cual se ha aplicado la composición disminuye, permitiendo así una mayor tasa de retención de las células "bronceadas" y, por tanto, prolongando el periodo de tiempo durante el cual el bronceado permanece visible en la piel. Por tanto, la invención proporciona una composición auto-bronceadora que comprende del 0,05% al 10% de sulfato de colesterol y una cantidad eficaz de un agente auto-bronceador. El auto-bronceador es DHA, que es aplicado en una cantidad del 2,5 al 10% en peso de la formulación. El auto-bronceador también puede ser imidazol, en combinación con DHA, en una cantidad de aproximadamente el 1-10%, preferiblemente de aproximadamente el 1,5-7,5%.

Además de su uso en productos terapéuticos, el sulfato de colesterol también se puede añadir de forma beneficiosa a productos cosméticos con color. En este sentido, se pueden añadir cantidades eficaces de sulfato de colesterol a formulaciones de productos de maquillaje tales como bases de maquillaje, coloretes, barras de labios y brillos, rayas de ojo, sombras de ojo y similares. Con tales formulaciones se puede obtener una ventaja concreta porque el retraso de la descamación puede mejorar la retención del producto de maquillaje en la piel a la que se ha aplicado. La combinación de filtro solar / sulfato de colesterol también se puede usar de forma eficaz en tales productos.

En todas las formulaciones en las cuales se usa sulfato de colesterol es preferible que el sulfato de colesterol se combine con otros componentes de la barrera lipídica presente de forma natural. En una realización especialmente preferible de la composición para broncear artificialmente el sulfato de colesterol se combina con al menos uno de cada uno de ácidos grasos, ceramidas y un esteroles, preferiblemente colesterol. Los ácidos grasos pueden ser de hasta 24 átomos de carbono de longitud. Ejemplos de ácidos grasos preferibles incluyen ácido butírico, ácido caproico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido tetradecanoico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoléico y ácido oléico. Son especialmente preferibles ácidos grasos con una longitud de cadena de C_{12} a C_{20} .

Las ceramidas a emplear en las composiciones de la invención son esfingolípidos, con una esfingosina o esqueleto central con una molécula relacionada, con ácidos grasos o ácidos grasos -esterificados unidos a un grupo

amino en la esfingosina y, en algunos casos, con restos sacáridos unidos al hidroxilo terminal de la esfingosina. En concreto, las composiciones pueden contener ceramidas ω -esterificadas o acilceramidas, cerebrósidos, cerebrósidos ω -esterificados o acilglicosil esfingolípidos. Tipos especialmente preferibles de ceramidas para las presentes composiciones son ceramida III y cerebrósidos.

5 En dichas composiciones en las que el sulfato de colesterol se combina con estos lípidos, cada uno de los componentes lipídicos se puede usar en una cantidad de aproximadamente el 0,05 al 10%, preferiblemente del 0,5 a aproximadamente el 5%, lo más preferible de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 3%, todas en peso de la composición total. El sulfato de colesterol y los componentes lipídicos pueden estar presentes en básicamente cantidades iguales en la composición. Se sobreentenderá de lo anterior que el componente lipídico no necesita ser un
10 lípido puro, sino más bien pueden ser extractos naturales que contengan uno o más lípidos deseables y se usa en las cantidades correspondientes para lograr las concentraciones anteriormente recomendadas.

15 Las composiciones de la invención se aplican a la piel de una forma adecuada según el resultado final pretendido. Por ejemplo, para fomentar de forma general la apariencia de piel joven y sana mediante el retraso de la descamación y el mantenimiento de la capa córnea, los mejores resultados se logran tras una aplicación regular durante un periodo de tiempo. Un procedimiento preferible para obtener los beneficios de la composición es mediante una aplicación tópica crónica de una cantidad segura y eficaz de una composición que contenga sulfato de colesterol. Se ha sugerido, como un ejemplo, que una aplicación tópica de la composición, en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/cm² a 2 mg/cm² de piel, se realice de aproximadamente una vez a la semana a aproximadamente 4 ó 5 veces al día, preferiblemente de aproximadamente 3 veces a la semana a aproximadamente 3 veces al día, lo más preferible
20 aproximadamente una o dos veces al día. Aplicación "crónica" significa, en el presente documento, que el periodo de aplicación tópica puede ser toda la vida del usuario, preferiblemente durante un periodo de al menos aproximadamente un mes, más preferiblemente de aproximadamente 3 meses a aproximadamente veinte años, más preferiblemente de aproximadamente seis meses a aproximadamente diez años, aún más preferiblemente de aproximadamente un año a aproximadamente cinco años, logrando así el tratamiento o prevención de los signos externos del fotoenvejecimiento o
25 envejecimiento cronológico.

La composición se aplica en cantidades similares, sobre la parte de la piel que se desea broncear, con repetición, de nuevo, según la necesidad.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos:

Ejemplo I

30 Este ejemplo ilustra la capacidad del sulfato de colesterol para retrasar la descamación y mantener el espesor de la capa córnea.

Los equivalentes para la piel de Matek se obtienen y preparan para uso según el protocolo del suministrador. Las pieles equilibradas se tratan tópicamente con diluciones de sulfato de colesterol. El sulfato de colesterol se solubiliza 1 mg/ml en etanol y se diluye en serie 10 veces para proporcionar dosis de 0,01, 0,1, 1 y 10 μ g/ml. Cada dosis se aplica tópicamente en un equivalente usando un volumen de 100 μ l. El tratamiento se repite a diario con sustitución del medio durante un periodo de tres días. Una muestra se trata con 1% de etanol, lo que representa un control de
35 vehículo. Tras el tratamiento, los equivalentes se fijan según un protocolo estándar y se envían para preparaciones histológicas. Las figuras 1A-F muestran secciones teñidas de las dos muestras de control más las de tratamiento. Las figuras muestran una organización muy descohesionada de la capa córnea en el medio de control, con un aumento gradual en la organización y cohesión de la capa córnea observada en las muestras de tratamiento, que aumenta con la cantidad de sulfato de colesterol del tratamiento. Se observa algo de compactación en la muestra tratada con etanol, la cual se cree que es debida a la deshidratación de la muestra combinada con la eliminación de lípidos.

Ejemplo II

La siguiente es una composición según la presente invención:

Material	% en peso
Fase I	
alcohol de isocetilo	2,5
hidroxiestearato de octilo	2,0
ácido alfa hidroxilaurico	0,5
Fase II	
agua purificada	CS

ES 2 372 805 T3

ciclodextrina	1,0
Fase III	
etoxidiglicol	5,0
laureth-23	1,5
dipropilen glicol	1,0
hialuronato de sodio (1%)	1,2
pantetina	0,1
Fase IV	
sacarosa	2,0
dihidroxiacetona	5,0
Fase V	
ciclometicona	12,0
dimeticona	3,0
ciclometicona/dimeticona	2,0
citrato de tricaprililo	1,5
dimeticona	3,0
Fase VI	
extracto de malváceas	0,2
fragancia	0,4
acetato de tocoferilo	0,1
extracto de salvado de trigo	0,2
ácido linoléico	0,2
sulfato de colesterol de sodio	0,2
Fase VII	
nailon-12	2,0
Fase VIII	
policuaternium-37/propilen glicol	1,2

Ejemplo III

Se realiza un estudio para determinar el efecto del sulfato de colesterol sobre la descamación de la piel, como un indicador de su efecto sobre la reducción de la descamación. Se seleccionan quince sujetos con edades entre los 21 y los 65 años para el estudio. Los sujetos se presentan para el estudio sin hidratantes o cualquier otro producto en sus manos y se realizan mediciones de su línea base. A los sujetos se les proporciona un producto que contiene el 0,5% de

5 sulfato de colesterol en una base de emulsión de agua y aceite para llevarse a casa y auto-administrárselo solo en su mano derecha, dos veces al día, por la mañana después de lavarse y por la noche al menos 15 minutos antes de irse a dormir, durante cuatro semanas. La mano izquierda sirve como la zona de control sin tratar. A los sujetos solo se les permite usar el producto del ensayo y anotar específicamente su uso en un diario todos los días. Tras dos y cuatro semanas los sujetos vuelven para el ensayo sin haberse aplicado el producto durante al menos 12 horas y se vuelven a evaluar en las mismas condiciones.

10 La evaluación de la descamación se determina mediante el método de los discos D-Squame y análisis de imágenes. Brevemente, se ejerce presión firme con cuatro discos D-Squame sobre el dorso de cada mano con cada mano sujeta con un dispositivo de presión uniforme y se retiran separándolos con cuidado de la piel. Los discos D-Squame se montan sobre portaobjetos de microscopio transparentes y se etiquetan según el nombre y la visita del sujeto. La descamación se evalúa a partir de los discos D-Squame mediante el analizador de imágenes. La evaluación de la piel se lleva a cabo antes del tratamiento y después de dos y cuatro semanas de tratamiento.

15 Se usa un analizador de imágenes OPTIMA para evaluar la descamación de la piel. Las muestras de D-Squame que contienen los corneocitos de la capa se sitúan bajo una cámara en la parte superior de una mesa de luz y cada imagen es importada al analizador de imágenes. Se mide el Valor de Grises medio correspondiente a la densidad de la muestra. Cuanto más densa es la muestra, mayor es la diferencia del Valor de Grises. La piel tratada muestra una disminución del 22,5% en la descamación respecto a la línea base después de dos semanas y una disminución del 24,1% después de 4 semanas. La disminución en la descamación aparentemente es debida al efecto observado en la cohesión de la capa córnea.

20 Ejemplo IV

Este ejemplo ilustra la eficacia de la adición del sulfato de colesterol a la DHA para mejorar la duración del auto-bronceado. Se preparan dos productos para el ensayo, uno una formulación de control que contiene el 5% de DHA y el segundo la formulación de ensayo que contiene el 5% de DHA y el 0,2% de sulfato de colesterol de sodio. En el estudio participan un total de 10 expertos. La formulación de control se aplica en el brazo derecho y la formulación de ensayo en el otro. Se administran y extienden hasta su absorción cantidades iguales de los productos (800 µl).

Las mediciones de color se obtienen con un colorímetro antes del tratamiento, 24 horas después del tratamiento y 4 días y 5 días. Se calcula la disminución en la reflectancia y el aumento en la coloración roja y la coloración amarilla (ΔL^* , Δa^* , Δb^*) obtenidas con el colorímetro en comparación con el color de la piel de la línea base. Se calcula el cambio total del color ΔE^* para cada momento de tiempo como se indica a continuación:

$$30 \quad \Delta E^* = \text{raíz cuadrada de } (\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2$$

Los resultados, mostrados en la figura 2, demuestran que hay una disminución en la reflectancia de la piel y un aumento en la rojez y la coloración amarilla debido al efecto auto-bronceador de los productos. El cambio total en los valores de color (ΔE^*) observado en la gráfica muestra que hay un color un 10% más oscuro sobre los brazos tratados con la formulación que contiene sulfato de colesterol en comparación con los tratados solo con DHA. Después de 4 y 5 días, todavía hay un bronceado un 20% y un 25% más oscuro sobre la zona tratada con DHA y sulfato de colesterol en comparación con la zona tratada solo con DHA. Estos datos muestran que la adición de sulfato de colesterol a la DHA produce un bronceado más duradero.

40 Ejemplo V

Este ejemplo ilustra la eficacia de una composición que contiene DHA en combinación con sulfato de colesterol y una mezcla lipídica para mejorar la intensidad y duración del auto-bronceado. Se ensayan dos productos: un producto de ensayo que contiene el 5% de DHA, el 0,2% de sulfato de colesterol de sodio, el 0,2% de ácido linoléico y el 0,2% de complejo SC, que contiene extracto de salvado de trigo y extracto de aceite de oliva, y un producto de auto-bronceado estándar que contiene solo el 5% de DHA como control.

45 En el estudio participan un total de 22 expertos, divididos en dos grupos de 11 cada uno. El control se aplica en el brazo derecho y el producto de ensayo se aplica en el brazo izquierdo. Se administran y extienden hasta su absorción cantidades iguales de producto (800 µl).

Se realizan mediciones de color como se describió en el ejemplo IV. Los resultados, mostrados en la figura 3, demuestran que hay una disminución en la reflectancia de la piel y un aumento en la rojez y la coloración amarilla debido al efecto auto-bronceador de los productos. El producto con el 5% de DHA con la mezcla lipídica parece retener el color de forma más eficaz durante todo el periodo de siete días del estudio en comparación con el producto de control.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para broncear artificialmente la piel y prolongar la retención de las células cutáneas bronceadas que comprende sulfato de colesterol y al menos un agente auto-bronceador, en la cual el sulfato de colesterol está presente en una cantidad en el intervalo del 0,05% al 10% y el agente auto-bronceador está presente en la composición en una cantidad en el intervalo del 2,5% al 10% cuando hay DHA y en una cantidad de aproximadamente el 1-10% cuando también contiene imidazol, en la cual dichas cantidades están en peso de la composición total.
- 10 2. La composición la reivindicación 1, en la cual la composición comprende del 1% al 3% de sulfato de colesterol.
3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende del 0,05% al 10% de al menos uno de cada de ácidos grasos, ceramidas y un esteroles.
4. La composición la reivindicación 3, en la cual el ácido graso es un ácido graso C₁₂-C₂₀.
5. La composición la reivindicación 3 ó 4, en la cual la ceramida es ceramida III o un cerebrósido.
- 15 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que comprende sulfato de colesterol, un ácido graso C₁₂-C₂₀, ceramida III o un cerebrósido y colesterol.
7. Un procedimiento para broncear artificialmente la piel y prolongar la retención de las células cutáneas bronceadas que comprende la aplicación a la piel de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 20 8. El procedimiento de la reivindicación 7, para retrasar la descamación y mejorar el espesor de la capa córnea.

1/4



FIG. 1A



FIG. 1B



FIG. 1C

2/4



FIG. 1D



FIG. 1E



FIG. 1F

FIG. 2

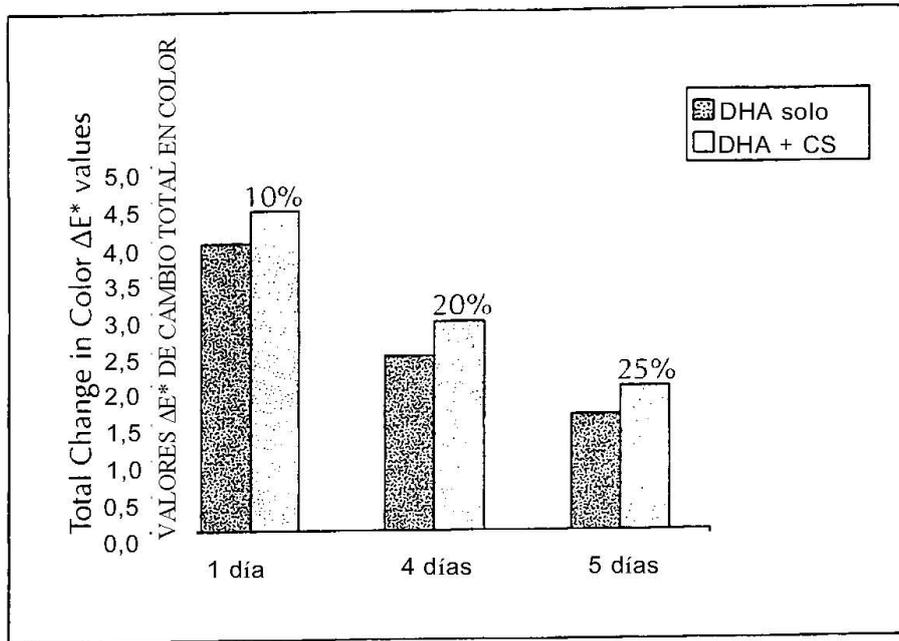


FIG. 3

