

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 423**

51 Int. Cl.:

A61K 8/63 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/567 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2003 E 03741632 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 1511498**

54 Título: **Método para tratar la piel humana y una composición para el cuidado de la piel para su uso en tal método**

30 Prioridad:

11.06.2002 EP 02077273

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

01.04.2013

73 Titular/es:

**PANTARHEI BIOSCIENCE B.V. (100.0%)
P.O. BOX 464
3700 AL ZEIST, NL**

72 Inventor/es:

**COELINGH BENNINK, HERMAN, JAN, TIJMEN;
BUNSCHOTEN, EVERT, JOHANNES y
HOLINKA, CHRISTIAN, FRANZ**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 399 423 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

Método para tratar la piel humana y una composición para el cuidado de la piel para su uso en tal método

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un método cosmético de tratamiento de piel humana mediante la aportación de un componente estrogénico a dicha piel. Más particularmente, la invención se refiere a tal método que comprende la aplicación a la piel de una composición que contiene un componente estrogénico y un vehículo cosméticamente aceptable.

[0002] Otro aspecto de la invención se refiere a un método terapéutico de tratamiento o prevención de la sequedad vaginal o el acné y un método terapéutico de estimulación de la cicatrización de una herida, estos métodos incluyen la entrega de un componente estrogénico al epitelio cutáneo o vaginal.

[0003] Otro aspecto de la invención se refiere a una composición para el cuidado de la piel que incluye un componente estrogénico y un vehículo cosméticamente aceptable.

20 Antecedentes de la invención

[0004] La piel humana consiste en dos estratos principales, el estrato inferior más espeso (dermis) y el estrato superior más fino (epidermis). La dermis es el estrato que proporciona la resistencia, la elasticidad y el espesor a la piel.

[0005] El tipo de célula principal de la dermis es el fibroblasto, que es responsable de la síntesis y de la secreción de todos los componentes de matriz dérmica tales como colágeno, elastina y glicosaminoglicanos. El colágeno proporciona la resistencia, la elastina la elasticidad y los glicosaminoglicanos la humedad y la gordura de la piel. Con el envejecimiento, el espesor del estrato dérmico se reduce y se cree que es parcialmente responsable de la formación de arrugas en la piel que envejece. El estrato superior de la piel humana o la epidermis que proporciona la resiliencia y las propiedades de barrera de la piel, está compuesto por muchos tipos de células diferentes, incluyendo queratinocitos, melanocitos y células de Langerhans. El queratinocito es el tipo de célula principal de la epidermis (75-80% del número total de células de la epidermis humana). Richards *et al.* informó de que el estrógeno estimula la secreción de una proteína, prolactina, por células de fibroblasto dérmico humano y que la prolactina luego estimula la proliferación de queratinocitos (Richards *et al.*, Human Dermal Fibroblasts Express Prolactin In vitro., J. Invest. Dermatol. (1996), 106: 1250).

[0006] Los estrógenos y los compuestos sintéticos que actúan como estrógenos se conocen por aumentar el espesor del estrato dérmico y por reducir la formación de arrugas en la piel que envejece. Los cambios en la piel tales como sequedad cutánea, pérdida de elasticidad y gordura cutánea que se producen después de la menopausia se atribuyen a la falta de producción de estrógenos. La terapia de estrógenos previene o ralentiza muchos de estos cambios asociados a la piel que envejece (Creidi *et al.*, "Effect of a conjugated estrogen cream on ageing facial skin", Maturitas, (1994) 19, p. 211). Algunos de los efectos del estrógeno en la piel incluyen: aumento en el espesor cutáneo y desaparición de las arrugas finas, aumento del índice mitótico de la epidermis, reducción en tamaño y actividad de la glándula sebácea, ralentización del índice de crecimiento capilar, estimulación de la producción de colágeno y aumento en la producción de ácido hialurónico y síntesis de glicosaminoglicanos de los fibroblastos (Pugliese, Menopausal skin, Skin Inc., March/April 1994: p 69-77).

[0007] Schmidt *et al.* informaron de los efectos en la piel que envejece del rostro de las mujeres perimenopáusicas tratado con un 0,3% de crema de estriolo o con un 0,01% de crema de estradiol durante 6 meses (Schmidt *et al.*, "Treatment of skin ageing symptoms in perimenopausal females with estrogen compounds. A pilot study", Maturitas (1994), 29(1), 25-30). Ambos grupos de tratamiento mostraron una mejora de los diferentes síntomas de envejecimiento cutáneo al final del tratamiento. Los efectos del grupo tratado con estriolo tópico se consideraron ligeramente superiores con respecto a su extensión y aparición.

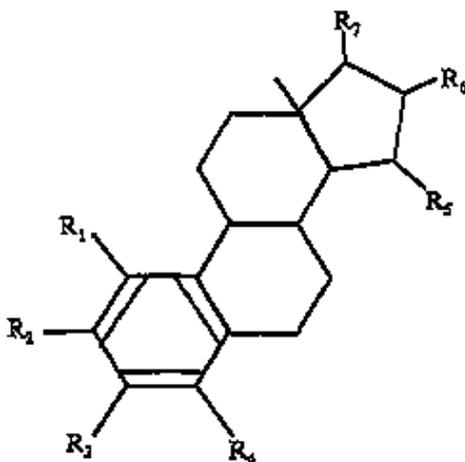
[0008] Shah *et al.* ("Estrogen and skin. An overview", Am J Clin Dermatol (2001); 2(3):143-150) informaron de que la terapia de estrógenos sistémica y tópica puede aumentar el contenido de colágeno en la piel y por lo tanto mantener el espesor cutáneo. Además, se dice que el estrógeno mantiene la humedad cutánea mediante el aumento de los mucopolisacáridos ácidos y el ácido hialurónico en la piel y posiblemente manteniendo la función de barrera del *stratum corneum*. Además, se observa que el estrógeno puede aumentar la cicatrización de una herida cutánea regulando los niveles de citocina así como se ha encontrado que el estrógeno tópico acelera y mejora la cicatrización de una herida en hombres y mujeres mayores.

[0009] En un artículo de revisión de Sitruk-Ware *et al.* ("Topical hormonal treatment and urogenital atrophy", Schweiz Rundsch Med Prax (1997) Aug 13;86(33):1245-1248) se declara que las terapias de estrógeno locales se recomiendan para el tratamiento de dolencias debidas a la atrofia vaginal y vulvar. Los estrógenos específicamente mencionados en el artículo de revisión incluyen estrona, promestrieno, estradiol y estriolo.

Resumen de la invención

[0010] La presente invención proporciona un método particularmente eficaz para mejorar o prevenir la condición de la piel arrugada, marcada, seca, escamada, envejecida o fotodañada y para mejorar el espesor, la elasticidad, la flexibilidad y la gordura de piel, este método incluye la aplicación a la piel de una composición que contiene un componente estrogénico y un portador cosméticamente aceptable. La presente invención abarca un método cosmético para aumentar la proliferación de células cutáneas epidérmicas y de fibroblastos en la piel humana aplicando la composición inventiva en la piel. El presente método se puede aplicar en piel humana que está ya seca, escamada, marcada, arrugada, envejecida, fotodañada o en piel saludable para prevenir o reducir tales cambios deteriorativos. La invención también incluye un método terapéutico de tratamiento o prevención de la sequedad vaginal al igual que un método para estimular la cicatrización de una herida, estos métodos comprenden la administración de la composición como se ha descrito anteriormente en el epitelio vaginal o cutáneo.

[0011] Los inventores han encontrado de forma imprevista que la aplicación tópica de un grupo especial de sustancias estrogénicas produce sorprendentemente buenos resultados en cuanto a elasticidad y firmeza de la piel, profundidad de las arrugas y tamaño de los poros y/o humedad cutánea. Estas sustancias estrogénicas especiales se representan por la siguiente fórmula



en esta fórmula R₁, R₂, R₃, R₄ independientemente son un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono; cada uno de R₅, R₆, R₇ es un grupo hidróxilo; no más de 3 de R₁, R₂, R₃, R₄ son átomos de hidrógeno.

[0012] Un representante conocido de este grupo de sustancias estrogénicas es 1,3,5 (10)-estratrien-3,15α,16α,17β-tetrol, también conocido por los nombres de estetrol, oestetrol y 15α-hidroxiestriol. El estetrol es un estrógeno que produce el hígado fetal durante el embarazo humano. Los niveles de estetrol no conjugado en el plasma materno llegan a un máximo de aproximadamente 1,2 ng/ml en el embarazo a término y son aproximadamente 12 veces más altos en el plasma fetal que en el materno (Tulchinsky *et al.*, 1975. J. Clin. Endocrinol. Metab., 40, 560-567).

[0013] En 1970, Fishman *et al.*, "Fate of 15β-hydroxyestriol-3H in Adult Man", J Clin Endocrinol Metab (1970) 31, 436-438, aportó los resultados de un estudio donde tritio marcado 15β-hidroxiestriol (estetrol) se administró por vía intravenosa a dos mujeres adultas. Se descubrió que el estetrol se excretó rápida y completamente en la orina como el glucosiduronato y que prácticamente no se produjo metabolismo salvo para conjugación.

[0014] Entre 1975 y 1985 diferentes investigadores investigaron las propiedades del estetrol e informaron de su potencia estrogénica y su actividad uterotrófica. Las publicaciones más importantes que se hicieron durante este periodo se mencionan por debajo:

- Levine *et al.*, 1984. Uterine vascular effects of estetrol in nonpregnant ewes. Am. J. Obstet. Gynecol., 148:73, 735-738 : "When intravenously administered in nonpregnant ewes, estetrol is 15 to 30 times less potent than estriol and 17β-estradiol in uterine vasodilation".
- Jozan *et al.*, 1981. Different effects of oestradiol, oestriol, oestetrol and of oestrone on human breast cancer cells (MCF-7) in long term tissue culture. Acta Endocrinologica, 98, 73-80 : "Estetrol agonistic potency is 2% of the magnitude observed for 17β-estradiol in in vitro cell proliferation".
- Holinka *et al.*, 1980. Comparison of effects of estetrol and tamoxifen with those of estriol and estradiol on the immature rat uterus. Biol. Reprod. 22, 913-926 : "Subcutaneously administered estetrol has very weak uterotrophic activity and is considerable less potent than 17β-estradiol and estriol".
- Holinka *et al.*, 1979. In vivo effects of estetrol on the immature rat uterus. Biol. Reprod. 20, 242-246 : "Subcutaneously administered estetrol has very weak uterotrophic activity and is considerable less potent than 17β-estradiol and estriol".

• Tseng *et al.*, 1978. Heterogeneity of saturable estradiol binding sites in nuclei of human endometrium. Estetrol studies. J. Steroid Biochem. 9, 1145-1148 : "Relative binding of estetrol to estrogen receptors in the human endometrium is 1.5 % of 17 β -estradiol".

• Martucci *et al.*, 1977. Direction of estradiol metabolism as a control of its hormonal action-uterotrophic activity of estradiol metabolites. Endocrin. 101, 1709-1715 : "Continuous administration of estetrol from a subcutaneous depot shows very weak uterotrophic activity and is considerably less potent than 17 β -estradiol and estriol".

• Tseng *et al.*, 1976. Competition of estetrol and ethynylestradiol with estradiol for nuclear binding in human endometrium. J. Steroid Biochem. 7, 817-822 : "The relative binding constant of estetrol binding to the estrogen receptor in the human endometrium is 6.25% compared to 17 β -estradiol (100%)".

• Marlucci *et al.*, 1976. Uterine estrogen receptor binding of catecholestrogens and of estetrol (1,3,5(10)-estratriene-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol). Steroids, 27, 325-333 : "Relative binding affinity of estetrol to rat uterine cytosol estrogen receptor is 0.5% of 17 β -estradiol (100%). Furthermore, the relative binding affinity of estetrol to rat uterine nuclear estrogen receptor is 0.3% of 17 β -estradiol (100%)".

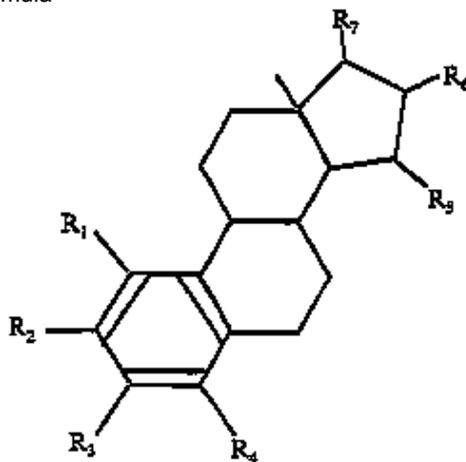
[0015] Todas las publicaciones anteriores tienen en común que los autores han investigado la potencia estrogénica del estetrol. Sin excepción, todos concluyen que el estetrol es un estrógeno débil. En algunos de los artículos citados, la potencia estrogénica del estetrol ha resultado ser muy inferior a la de un estrógeno relativamente débil que se usa comúnmente en formulaciones farmacéuticas, a saber 17 β -estradiol. Teniendo en cuenta estas conclusiones, no es sorprendente que el interés en el estetrol haya disminuido desde principios de los ochenta y que no se haya hecho ninguna publicación sobre las propiedades del estetrol desde entonces.

[0016] En vista de la baja potencia estrogénica de las sustancias similares al estetrol que se emplean en el presente método, es sorprendente que estas sustancias puedan usarse de forma eficaz en el tratamiento de la piel humana. Aunque los inventores no desean estar limitados por la teoría, se cree que esta eficacia puede estar relacionada con la capacidad de estas sustancias de penetrar a través de la piel y la relativamente alta vida media *in vivo* de estas sustancias en comparación con, por ejemplo, 17 β -estradiol y estriolo.

Descripción detallada de la invención

[0017] Un aspecto de la invención incluye un método cosmético de tratamiento de la piel humana mediante la aplicación de un componente estrogénico en dicha piel, el método incluye la aplicación en la piel de una composición que contiene:

(i) al menos 5 μ g/g de un componente estrogénico seleccionado del grupo que consiste en: sustancias representadas por la siguiente fórmula



en esta fórmula R₁, R₂, R₃, R₄ independientemente son un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono; cada uno de R₅, R₆, R₇ es un grupo hidróxilo; no más de 3 de R₁, R₂, R₃, R₄ son átomos de hidrógeno;

precursores capaces de liberar una sustancia según la fórmula mencionada cuando se usa en el presente método; y

mezclas de una o varias de las sustancias mencionadas y/o precursores; y

(ii) un vehículo cosméticamente aceptable.

[0018] El término "componente estrogénico", como se usa en todo este documento, abarca sustancias que son capaces de activar una respuesta estrogénica *in vivo*, al igual que precursores que son capaces de liberar tal componente estrogénico *in vivo* cuando se usa conforme a la presente invención. Para que los componentes estrogénicos desencadenen tal respuesta, normalmente deben enlazarse con un receptor de estrógeno, estos receptores se encuentran en varios tejidos dentro del cuerpo mamífero. Se observa que la presente invención no sólo abarca el uso de sustancias estrogénicas específicamente mencionadas en esta solicitud, sino también metabolitos de estas hormonas

que muestran una funcionalidad *in vivo* comparable. En este contexto se observa que, por ejemplo, el estriolo es un metabolito de 17 β -estradiol.

5 [0019] La terminología "entregar el componente estrogénico a la piel" se refiere a la aplicación de dicho componente estrogénico en la superficie de la piel, en particular la aplicación tópica o aplicación transdérmica. La aplicación tópica incluye adecuadamente la aplicación de, por ejemplo, bálsamos, lociones y cremas en la superficie cutánea. La aplicación transdérmica abarca la fijación al epitelio cutáneo de parches transdérmicos que contienen la presente composición.

10 [0020] Un beneficio importante del presente método reside en la capacidad de los presentes componentes estrogénicos para mejorar la proliferación de fibroblastos y/o células epidérmicas. En consecuencia, en una forma de realización preferida, la presente composición se aplica en una cantidad eficaz para mejorar la proliferación de fibroblastos y/o células de piel epidérmica. La proliferación mejorada producirá un "rejuvenecimiento" de la piel como se demuestra por el aumento de la elasticidad y la firmeza de la piel, la reducción de la profundidad de las arrugas y el tamaño de los poros y/o el aumento de la humedad en la piel.

15 [0021] En un nivel macroscópico, los beneficios del presente método se manifiestan en forma de mejora del espesor de la piel y/o elasticidad cutánea, siempre que la composición se aplique en una cantidad eficaz. Una forma de realización particularmente preferida de la presente invención se refiere a un método cosmético, donde la presente composición se aplica en una cantidad eficaz para mejorar o prevenir la condición de la piel arrugada, marcada, seca, escamada, fotodañada o envejecida.

20 [0022] Aunque la presente invención se adecúa perfectamente para tratar sujetos hipoestrogénicos, por ejemplo mujeres postmenopáusicas y (peri) menopáusicas, se prefiere no aplicar el presente componente estrogénico en la piel en cantidades suficientes para suprimir significativamente los síntomas del hipoestrogenismo, tales como osteoporosis y síntomas climatéricos (p. ej. flujos calientes, palpitaciones y trastornos del humor). Estos síntomas del hipoestrogenismo se tratan más eficazmente, por ejemplo, mediante administración subcutánea u oral.

25 [0023] Las presentes sustancias estrogénicas son diferentes de los estrógenos que comúnmente se aplican en formulaciones farmacéuticas (p. ej. 17 α -etinil estadiol y 17 β -estradiol) en que contienen al menos 4 grupos hidróxilos. Las presentes sustancias son particularmente especiales debido a que el anillo de 5 miembros del esqueleto esteroide incluye 3 sustituyentes de hidróxilo en lugar de 0-2.

30 [0024] Los estrógenos conocidos que contienen al menos 4 grupos hidróxilo y derivados de los mismos son:

35 1, 3, 5(10)-estratrien-2, 3, 15 α , 16 α , 17 β -pentol 2-metil éter

1, 3, 5(10)-estratrien-2, 3, 15 α , 16 α , 17 β -pentol 2-metil éter

40 1, 3, 5(10)-estratrien-2, 3, 16 α , 17 β -tetrol

1, 3, 5(10)-estratrien-3, 4, 16 α , 17 β -tetrol 4-metil éter

45 1, 3, 5(10)-estratrien-3, 15 α , 16 α , 17 β -tetrol

1, 3, 5(10)-estratrien-3, 15 α , 16 α , 17 β -tetrol tetra acetato

1, 3, 5(10)-estratrien-3, 15 α , 16 α , 17 β -tetrol tetra acetato

50 [0025] Preferiblemente, la sustancia estrogénica aplicada como componente activo en la presente composición es un estrógeno biogénico así llamado, es decir un estrógeno que ocurre naturalmente en el cuerpo humano, o un precursor del mismo. Debido a que los estrógenos biogénicos están presentes naturalmente en el cuerpo femenino y fetal, no se espera que haya efectos secundarios, particularmente no si los niveles de suero que resultan de la administración exógena de tales estrógenos no excede concentraciones de origen natural. Ya que los niveles en suero de estetrol en el feto son varias veces superiores a aquellos que se encuentran en mujeres embarazadas y sabiendo que el feto es particularmente vulnerable, se cree que el estetrol es un estrógeno biogénico particularmente seguro.

55 [0026] En una forma de realización preferida de la presente invención la sustancia estrogénica contiene 4 grupos hidróxilo. También, en la fórmula mencionada, R₁ representa preferiblemente un átomo de hidrógeno. En dicha fórmula preferiblemente al menos 2, más preferiblemente al menos 3 de los grupos R₁, R₂, R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno.

60 [0027] Las sustancias estrogénicas según la fórmula abarcan varios enantiómeros ya que los átomos de carbono que llevan sustituyentes de hidróxilo R₅, R₆ y R₇ son quiralmente activos. En una forma de realización preferida, la presente sustancia estrogénica es 15 α -hidroxi sustituido. En otra forma de realización preferida la sustancia es 16 α -hidroxi

sustituido. En otra forma de realización preferida, la sustancia es 17 β -hidroxi sustituido. De la forma más preferible las sustancias estrogénicas son 15 α , 16 α , 17 β -trihidroxi sustituido.

5 [0028] En otra forma de realización preferida de la presente invención R₃ representa un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi. En otra forma de realización preferida los grupos R₁, R₂ y R₄ representan átomos de hidrógeno, en cuyo caso, si R₃, R₅, R₆ y R₇ son grupos hidróxilo, la sustancia es 1,3,5 (10)-estratrien-3, 15,16,17-tetrol. Un isómero preferido de la última sustancia es 1,3,5 (10)-estratrien-3, 15 α , 16 α , 17 β -tetrol (estetrol).

10 [0029] La invención también abarca el uso de precursores de las sustancias estrogénicas que constituyen el componente activo en el presente método. Estos precursores son capaces de liberar las sustancias estrogénicas mencionadas cuando se usan en el presente método, por ejemplo, como resultado de conversión metabólica. Estos precursores se seleccionan preferiblemente del grupo de precursores androgénicos al igual que los derivados de las presentes sustancias estrogénicas. Ejemplos adecuados de precursores androgénicos incluyen andrógenos que se pueden convertir en las presentes sustancias estrogénicas a través de aromatización *in vivo*. Ejemplos de derivados de las presentes sustancias estrogénicas que se pueden idóneamente usar como precursores incluyen tales sustancias donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilo se ha sustituido por un radical acilo de un carboxílico de hidrocarburo, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono; tetrahidrofurano; tetrahidropirano; o un residuo glicosídico de cadena ramificada o recta que contiene 1-20 unidades glicosídicas por residuo.

20 [0030] Ejemplos típicos de precursores que se pueden usar adecuadamente conforme a la invención son ésteres que se pueden obtener al reaccionar los grupos hidróxilo de las sustancias estrogénicas con sustancias que contienen uno o más grupos carboxi (M⁺OOC-), donde M⁺ representa un hidrógeno o (álcali)metal catión. Por lo tanto, en una forma de realización particularmente preferida, los precursores son derivados de las sustancias estrogénicas, donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilo de dicha fórmula se han sustituido por -CO-R, donde R es un radical de hidrocarburo que incluye de 1-25 átomos de carbono. Preferiblemente R es hidrógeno, o un alquilo, alqueno o radical de arilo que incluye de 1-20 átomos de carbono.

30 [0031] La composición que se aplica en la piel conforme a la presente invención contiene adecuadamente al menos 10 μ g/g del componente estrogénico. Se pueden obtener resultados particularmente satisfactorios si la composición contiene al menos 30 μ g/g, más preferiblemente al menos 50 μ g/g y de la forma más preferible al menos 100 μ g/g del componente estrogénico. Por cuestiones prácticas, la presente composición normalmente no contendrá más de 50 mg/g del componente estrogénico. Preferiblemente dicha composición contiene no más de 20 mg/g, más preferiblemente no más de 10 mg/g del componente estrogénico.

35 [0032] Las ventajas de la presente invención se puede realizar en la piel de la manera en que se encuentra en diferentes lugares del cuerpo humano. Los resultados particularmente ventajosos se puede obtener aplicando la composición en, por ejemplo, cara, cuello, hombros, pecho, nalgas (celulitis), etc. En una forma de realización preferida del presente método, la composición para el cuidado cutáneo se aplica en piel facial o piel del cuello.

40 [0033] Para obtener resultados rápidos y duraderos es aconsejable aplicar la presente composición al menos una vez al día durante un periodo de al menos 3 días, particularmente en el caso de aplicación tópica. Debido a que la aplicación transdérmica habilita la liberación relativamente lenta del presente componente estrogénico durante un periodo de tiempo más largo, la aplicación transdérmica se realiza preferiblemente con una frecuencia de al menos una vez a la semana. La aplicación tópica del componente estrogénico es el modo preferido de administración dado que no es complicado, es eficaz y no produce esencialmente efectos secundarios indeseables.

45 [0034] La aplicación tópica de la presente composición preferiblemente se realizada de manera que prácticamente toda la composición que se aplica a la piel se deja que penetre en dicha piel. Cuando se aplica tópicamente una pequeña cantidad de la presente composición, por ejemplo de 0,1 a 100 g, se aplica directamente a la piel, opcionalmente desde un contenedor adecuado o aplicador y, si es necesario, luego se extiende sobre y/o se frota en la piel utilizando la mano o los dedos o un dispositivo adecuado.

50 [0035] Los beneficios de la presente invención se pronuncian más cuando la composición se aplica en el transcurso de un tratamiento a más largo término. Por lo tanto, el presente método, preferiblemente, incluye la administración del componente estrogénico durante un periodo de al menos 1 semana, más preferiblemente de al menos 3 semanas. El presente método emplea normalmente la administración ininterrumpida del componente estrogénico durante al menos 10, preferiblemente al menos 20 días. El término "ininterrumpido", como se usa aquí, significa que el componente estrogénico se administra a intervalos relativamente regulares, sin interrupciones (terapéuticamente) significativas. Naturalmente, se pueden dar interrupciones menores que no afecten a la eficacia total del presente método, y de hecho tales aberraciones están abarcadas por la presente invención. En una forma de realización preferida, y más aritméticamente, el régimen de administración se considera ininterrumpido si el intervalo más largo entre 2 administraciones subsiguientes no es más de 3,5 veces el largo del intervalo medio. Incluso más preferiblemente, dicho intervalo más largo no es más de 2,5 veces, de la forma más preferible no más de 1,5 veces el largo del intervalo medio.

[0036] Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar o prevenir la sequedad vaginal, donde el método comprende la aplicación en el epitelio vaginal de una composición que contiene:

- 5 (i) al menos 5 µg/g del presente componente estrogénico; y
(ii) un vehículo cosméticamente aceptable.

[0037] Otro aspecto de la invención se refiere a un método para estimular la cicatrización de una herida, donde el método comprende la aplicación al tejido herido o a tejido próximo al dañado de una composición que contiene:

- 10 (i) al menos 5 µg/g de dicho componente estrogénico; y
(ii) un vehículo cosméticamente aceptable.

[0038] Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento o prevención del acné, donde el método comprende la aplicación en la piel afectada por el acné o que está en riesgo de ser afectada por el acné de una composición que contiene:

- 15 (i) al menos 5 µg/g de dicho componente estrogénico; y
(ii) un vehículo cosméticamente aceptable.

20 [0039] Las formas de realización preferidas discutidas anteriormente en relación al tratamiento de la piel igualmente se refieren al presente método de tratamiento o prevención de la sequedad vaginal y el método de estimulación de la cicatrización de una herida. En los últimos métodos, la administración continua de la presente composición durante períodos prolongados de tiempo puede no ser necesaria, particularmente no en el caso de cicatrización de una herida. De hecho, el presente método de estimulación de la cicatrización de una herida y, en menor medida, el método de tratamiento de la sequedad vaginal pueden emplear adecuadamente la administración a demanda.

[0040] Otro aspecto más de la invención se refiere a una composición para el cuidado cutáneo para la administración tópica, conforme al método descrito aquí antes, dicha composición contiene:

- 30 (i) al menos 5 µg/g del componente estrogénico; y
(ii) un vehículo cosméticamente aceptable.

[0041] La composición según la invención comprende un vehículo cosméticamente aceptable para hacer de diluyente, agente de dispersión o portador para el componente estrogénico, para facilitar su distribución cuando la composición se aplica a la piel. Otros vehículos o vehículos además de agua pueden incluir emolientes, solventes, humectantes y espesantes líquidos o sólidos y polvos. Los portadores no acuosos especialmente adecuados incluyen polidimetil siloxano y/o polidimetil fenil siloxano. Especialmente deseables son las mezclas de siliconas de alta y baja viscosidad. Estas siliconas están disponibles de General Electric Company bajo las marcas registradas Vicasil, SE y SF y de Dow Corning Company bajo las series 200 y 550. Las cantidades de silicona que se puede utilizar en las composiciones de esta invención puede variar desde 5% a 95%, preferiblemente de 25% a 90% en peso de la composición. El vehículo cosméticamente aceptable formará normalmente de 5% a 99.9%, preferiblemente de 25% a 95% en peso de la composición, y puede, en ausencia de otros cosméticos adjuntos, formar la equilibrio de la composición. Preferiblemente, el vehículo es al menos 80 % en peso agua. Preferiblemente, el agua constituye al menos 50% en peso de la presente composición, de la forma más preferible de 60 a 80% en peso de la composición.

[0042] La composición para el cuidado cutáneo de la presente invención puede contener un aceite o material lipídico, junto con un emulsionante, para proporcionar una emulsión de agua en aceite o una emulsión de aceite en agua, dependiendo en gran medida del equilibrio medio hidrofílico-lipofílico (HLB, por sus siglas en inglés) del emulsionante empleado. Las presentes composiciones incluyen pantallas solares. Las pantallas solares incluyen aquellos materiales empleados de forma común para bloquear la luz ultravioleta. Los compuestos ilustrativos son los derivados de PABA, cinamato y salicilato. Por ejemplo, se puede usar metoxicinamato de octilo y 2-hidroxi-4-metoxi benzofenona (también conocido como oxibenzona). Metoxicinamato de octilo y 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona están disponibles comercialmente bajo las marcas registradas Parsol MCX y Benzofenona-3, respectivamente. La cantidad exacta de pantalla solar empleada en las emulsiones pueden variar dependiendo del grado de protección deseado contra la radiación UV solar.

[0043] Se pueden incorporar emolientes ventajosamente en las composiciones de la presente invención. Los niveles de tales emolientes puede variar de 0,5% a 50%, preferiblemente de 5% y 30% en peso de la composición total. Los emolientes se pueden clasificar según categorías químicas generales tales como ésteres, ácidos y alcoholes grasos, polioles e hidrocarburos. Los ésteres puede ser mono- o di-ésteres. Ejemplos aceptables de di-ésteres grasos incluyen dibutil adipato, dietil sebacato, dimerato de diisopropilo y dioctil succinato. Los ésteres grasos de cadena ramificada aceptables incluyen 2-etil-hexil miristato, estearato de isopropilo y palmitato de isoestearilo. Los ésteres de ácido tribásico aceptables incluyen trilinoleato de triisopropilo y citrato de trilaurilo. Los ésteres grasos de cadena lineal aceptables incluyen lauril palmitato, lactato de miristilo y estearil oleato. Los ésteres preferidos incluyen caprilato/caprato de coco (una mezcla de caprilato de coco y caprato de coco), acetato de éter de propilenglicol miristilo, adipato de diisopropilo y cetil octanoato. Los alcoholes y ácidos grasos adecuados incluyen aquellos compuestos que tienen de 10

a 20 átomos de carbono. Los compuestos especialmente preferidos son tales como cetil, miristilo, y alcoholes y ácidos palmíticos y estearilos.

[0044] Entre los polioles que pueden servir como emolientes están los compuestos de polihidróxilo de alquilo de cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, se prefieren propilenglicol, sorbitol y glicerina. También pueden ser útiles los polioles poliméricos tales como polipropilenglicol y polietilenglicol. Butileno y propilenglicol también son especialmente preferidos como potenciadores de penetración. Hidrocarburos ejemplares que puede servir como emolientes son aquellos que tienen cadenas de hidrocarburos en cualquier sitio de 12 a 30 átomos de cartón. Ejemplos específicos incluyen aceite mineral, jalea de petróleo, escualeno e isoparafinas.

[0045] Otra categoría de ingredientes funcionales que se pueden emplear en las composiciones cosméticas de la presente invención son espesantes. Un espesante usualmente estará presente en cantidades desde 0,1 a 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a 10% en peso de la composición. Los espesantes ejemplares son materiales de poliacrilato reticulado disponibles bajo la marca registrada Carbopol de B.F. Goodrich Company. Se pueden emplear gomas tales como xantano, carragenina, gelatina, karaya, pectina y goma de algarroba. En determinadas circunstancias la función de grosor se puede realizar mediante un material que también sirve como una silicona o emoliente. Por ejemplo, las gomas de silicona de más de 10 centistokes y los ésteres tales como estearato de glicerol tienen funcionalidad doble.

[0046] También se pueden incorporar polvos en la composición de la invención. Estos polvos incluyen yeso, talco, caolín, almidón, arcillas de esmectita, silicato de aluminio de magnesio químicamente modificado, arcilla de montmorillonita orgánicamente modificada, silicato de aluminio hidratado, sílice pirógeno, octenil succinato de almidón aluminico y sus mezclas derivadas.

[0047] Otros componentes menores de complemento también se puede incorporar en las presente composiciones. Estos ingredientes pueden incluir agentes colorantes, opacificadores y perfumes. Las cantidades de estos otros componentes menores de complemento pueden variar desde 0,001% hasta 20% en peso de la composición.

[0048] La composición para el cuidado de la piel tópica de la invención se puede formular, por ejemplo, como una loción, una crema o un ungüento (p. ej. un gel). La composición se puede empaquetar en un contenedor adecuado que se adapte a su viscosidad y a su uso para el consumidor. Por ejemplo, una loción o una crema se puede empaquetar en una botella o un aplicador roll-on o un dispositivo de aerosol accionado por propulsor o un contenedor equipado con una bomba adecuado para la operación por dedo. Cuando la composición es una crema o un ungüento, se puede simplemente almacenar en una botella no deformable o contenedor de estrujamiento, tal como un tubo o una jarra con tapa. La composición también se puede introducir en cápsulas tales como las descritas en la patente estadounidense N°: 5 063 507, incorporada por referencia aquí. La invención, por consiguiente, también proporciona un contenedor cerrado con una composición cosméticamente aceptable como se define aquí.

[0049] La presente invención se ilustrará además mediante los siguientes ejemplos, que, no obstante, no deben ser interpretados como limitativos. Las características descritas en la descripción precedente, en los siguientes ejemplos y en las reivindicaciones pueden, tanto separadamente como en cualquier combinación de las mismas, ser material para entender la invención en formas diversas de la misma.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

[0050] Los ensayos de enlace a esteroides competitivos establecidos fueron usados para determinar la afinidad de enlace relativa de estretol (E4), en comparación con 17 α -etinilestradiol(EE) y 17 β -estradiol (E2), a las formas α - y β del Receptor Estrogénico humano (ER).

[0051] El método empleado fue adaptado de la bibliografía científica y descrito con detalle por Osbourn *et al.* (1993, Biochemistry, 32, 6229-6236). Las proteínas ER α y ER β humanas recombinantes fueron purificadas de células Sf9-transfectadas. Los ensayos *in vitro* implicaron el uso de proteínas ER α o ER β y [³H]E2, a una concentración fija de 0,5 nM, como ligando marcado. Las proteínas ER α o ER β humanas recombinantes fueron disueltas en el tampón de enlace (10 mM Tris-HCL, pH 7,5,10% glicerol, 1 mM DTT, 1 mg/ml BSA) y las partes alícuotas duplicadas fueron luego incubadas con [³H]E2 a una concentración final de 0,5 nM, junto con un control de vehículo (0,4% DMSO), o la misma cantidad de vehículo conteniendo concentraciones en aumento de ligandos esteroides no marcados como competidores. Tras la incubación durante 2 h a 25°C, los ligandos no enlazados fueron extraídos y se midieron las cantidades de [³H]E2 ligadas a las proteínas ER α o ER β . Las cantidades medias de [³H]E2 ligadas a las proteínas ER α o ER β en cada concentración de competidor se usaron para hacer curvas de inhibición. Posteriormente se determinaron los valores IC50 mediante un análisis de regresión de mínimos cuadrados no lineales. Las constantes de inhibición (Ki) fueron calculadas usando la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng *et al.*, 1973, Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108), usando los IC50 medidos de los compuestos evaluados, la concentración de radioligando empleada en el ensayo y los valores históricos para el Kd del radioligando, que fueron establecidos como 0,2 nM y 0,13 nM para ER α y ER β , respectivamente.

[0052] Los resultados del ensayo bioquímico para E4 se presentan como la inhibición en porcentaje del enlace específico en tres experimentos separados (tabla 1). Para comparar las afinidades de enlace de E4, EE y E2 a las proteínas ER α y ER β humanas, los valores de Ki observados experimentalmente se muestran en la Tabla 2. En comparación con EE y E2, E4 muestra sustancialmente menos afinidad de enlace para las formas receptoras de ER α y ER β (tabla 2).

Tabla 1: inhibición en porcentaje del enlace específico para las proteínas de ER α y ER β usando E4 como ligando esteroide no marcado y 0,5 nM [3H] como competidor marcado. Se muestran los resultados de tres experimentos separados.

Concentración final de E4	Inhibición en porcentaje de enlace específico en					
	Ensayo de enlace a esteroides de ER α			Ensayo de enlace a esteroides de ER β		
	Test 1	Test 2	Test 3	Test 1	Test 2	Test 3
1 μ M	98	n. d.		87	90	95
0,3 μ M	92	94	101	74	74	77
0,1 μ M	83	85	86	56	54	50
0,03 μ M	64	66	63	19	25	30
10 nM	43	32	28			
3 nM	26	17	11			

nd: no determinado

Tabla 2: constantes de inhibición (Ki) experimentalmente determinadas para estrol (E4), 17 α -etinilestradiol (EE) y 17 β -estradiol (E2), a proteínas ER α y ER β humanas.

Ligandos esteroides	Ki ER α (nM)	Ki ER β (nM)
EE	0,23	0,025
E2	0,21	0,015
E4	4,9	19

Ejemplo 2

[0053] Para determinar la estabilidad *in vivo* de estrol (E4) se determinó su vida media de eliminación en las ratas Sprague Dawley hembras después de una única administración subcutánea (sc) a diferentes niveles de dosis.

[0054] Las ratas hembra Sprague Dawley fueron equipadas con un catéter silático permanente en el corazón, como describe Kuipers *et al.* (1985, Gastroenterologi, 88,403-411). Se permitió a las ratas que se recuperaran de la cirugía durante 5 días y se les administró 0,05, 0,5, o 5 mg/kg de E4 en 0,5 ml aceite de arachidis. El E4 se inyectó en el área de cuello usando una jeringa de 1 ml y aguja de 20g. Las muestras de sangre posteriormente fueron recogidas vía el catéter del corazón en tubos heparinizados a 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas. Los eritrocitos fueron extraídos por centrifugado a 5000xg durante 10 minutos a 4°C y el plasma sanguíneo fue almacenado a -20°C. Después de la descongelación de las muestras de plasma, se empleó una extracción líquido-líquido (hexano y éter dietílico) para preparar las muestras de plasma con E4 para análisis de HPLC (Perkin Elmer 200) y espectrometría de masas en tándem usando un espectrómetro de masas en tándem PE Sciex 3000 e interfaz de APCI. Con cada lote de muestra, una curva de calibración con 6 calibradores fue registrada. La curva de calibración fue calculada usando regresión lineal (coeficiente de correlación > 0,98), que permitió cuantificar las concentraciones de plasma. Para cada plasma de rata, probado en intervalos de tiempo diferentes, se recogieron datos.

[0055] Los datos de concentración de E4 en el plasma fueron analizados con "WinNonLin, edition 3.1" e incluyeron parámetros farmacocinéticos para Cmax, AUC0-24 y vida media. De manera interesante, el E4 mostró buena estabilidad con una vida media relativamente larga de 2-3 horas, permitiendo la detección de niveles bioactivos de E4 no conjugado en todos los puntos de tiempo de un intervalo de 24 horas.

Ejemplo 3

Preparación de una crema cutánea que contiene 1 mg/g de estrol.

[0056]

A. Preparación de la crema:

I. Llevar a ebullición 60 ml de agua purificada en un vaso de precipitación. Parar el calentamiento y añadir 4 gramos de solución de sorbitol y 0,2 gramos de ácido sórbico y disolver completamente. Cubrir el vaso de precipitación y refrigerar hasta 70 °C.

II. Simultáneamente, calentar 15 gramos de cera emulsificante de cetomacrogol junto con 20 gramos de Cetiol V hasta 70 °C.

Mezclar I y II agitando suavemente y dejar enfriar la crema (con agitación ocasional).

Añadir agua purificada (hervida) hasta 100 gramos con agitación.

B. Preparación de la crema conteniendo estetrol:

Tomar 99,9 gramos de la crema, como se describe en A, y añadir 100 mg de estetrol con agitación.

Continuar agitando hasta que el estetrol se haya dispersado homogéneamente en toda la crema.

Ejemplo 4

[0057] Veinte mujeres, postmenopáusicas y con buena salud, son seleccionadas basándose en la presentación de diferentes signos de atrofia dérmica rápida, tales como un aumento rápido del número de arrugas faciales o patas de gallo, cambio rápido de la pigmentación de la piel, es decir "manchas de la edad" u otras dolencias de envejecimiento dérmico rápido. Dado que la atrofia dérmica también puede ser el resultado de otros factores tales como daños de UV debidos al sol u otras agresiones medioambientales, se ha tenido en consideración excluir pacientes que sufran de estos efectos del estudio clínico.

[0058] El primer componente del estudio es cualitativo por evaluación de la mejora en la apariencia del paciente. Esta evaluación requiere un nivel de línea base para comparación futura. Se crea un valor de línea base inicial en forma de un conjunto estandarizado de preguntas tales como cómo ve el paciente su propia apariencia, fotografías del paciente y un perfil psicológico de la autoimagen del paciente. El segundo componente es cuantitativo, incluyendo la medición de la excreción miccional de hidroxiprolina, contenido de humedad de la piel, glicosaminoglicanos en la piel y cambios en la resiliencia y plegabilidad de la piel. Los métodos para determinar estos factores se encuentran en "The Menopause", Ed. R. J. Beard, University Press, Chapter 7 (1977) y "Methods in Skin Research", Ed. Skerrow, D. and Skerrow C. J., John Wiley & Sons Ltd., Chp. 22, "Analysis of Sebaceous Lipids", p. 587-608 (1985), y en las demás referencias citadas en ellos, todo se incorpora aquí por referencia. Nuevamente, antes del inicio del estudio se obtuvieron los valores de línea de base de estos factores cuantitativos.

[0059] Los voluntarios del estudio se pusieron posteriormente en un protocolo clínico para recibir la formulación de compuesto tópico como se establece en el ejemplo 3. La formulación de compuesto se administra en las áreas de la piel más afectadas por atrofia dos veces al día, lo cual se continúa durante de 1 a 3 meses. Las evaluaciones, tanto cualitativas como cuantitativas, se hacen a intervalos bisemanales.

[0060] La formulación del compuesto, como se ha expuesto en el ejemplo 3, da resultados positivos en la mayoría de los sujetos que participan en el estudio, mejorando el índice total cualitativo de la apariencia del paciente y/o los parámetros cuantitativos, por ejemplo, un aumento en la excreción miccional de hidroxiprolina que significa un aumento en la producción y síntesis de colágeno, un aumento en el contenido de humedad, glicosaminoglicanos, plegabilidad, o resiliencia de la piel.

Ejemplo 5

[0061] Se seleccionan veinte mujeres con atrofia vaginal y/o síntoma de sequedad vaginal asociado a la menopausia. Estas mujeres tienen buena salud en general. Dado que la naturaleza de este trastorno es altamente subjetiva, la evaluación de la eficacia del tratamiento también es necesariamente de naturaleza subjetiva. Se pide a los sujetos hembra que lleven un registro diario, anotando detalles del grado de picazón, sequedad y dispareunia vaginal y que usen una escala análoga visual para registrar sus estimaciones subjetivas. El cambio de pretratamiento (valor de línea de base) durante 1 a 3 meses de tratamiento se evalúa y considera como indicativo de la eficacia del tratamiento.

[0062] Las voluntarias del estudio posteriormente participan en un protocolo clínico de recepción de la formulación de compuesto tópico como se establece en el ejemplo 3. La formulación de compuesto se administra de forma intravaginal una vez al día, y se continúa durante de 1 a 3 meses. Las evaluaciones de picazón, sequedad y dispareunia vaginal se hacen a intervalos bisemanales. Se ha demostrado la utilidad del estetrol por los resultados positivos observados en una mayoría de los sujetos de estudio participantes que muestran mejoras en el cambio cualitativo desde el valor de línea de base para la picazón, sequedad y dispareunia vaginal.

Ejemplo 6

Pomada para cuidado de heridas que contiene 1 mg/g estetrol

ES 2 399 423 T3

[0063] Calentar juntos 2,5 gramos de alcohol cetosteárico, 6 gramos de *Adeps lanae*, 51, 5 gramos de *Vaselineum album* y 40 gramos de *Paraffinum liquidum* hasta que todos los ingredientes se hayan derretido. Se filtra la mezcla templada usando un filtro de papel. La mezcla filtrada posteriormente se esteriliza usando un filtro de 0,2 micrómetros.

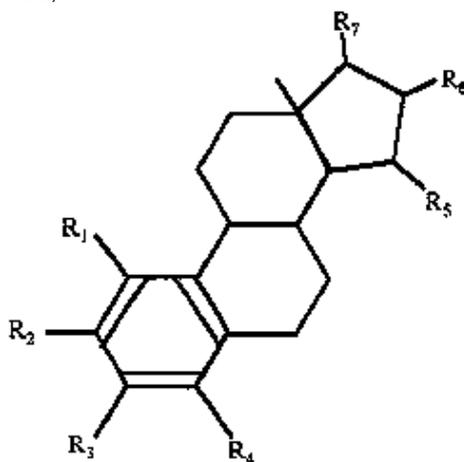
5

[0064] Se mezclan 100 mg de estetrol íntegramente con 99,9 gramos de la pomada descrita anteriormente en condiciones asépticas.

REIVINDICACIONES

1. Método cosmético para tratar la piel humana mediante la entrega de un componente estrogénico a dicha piel, el método comprende la aplicación a la piel de una composición que contiene:

5 (i) al menos 5 $\mu\text{g/g}$ de un componente estrogénico seleccionado del grupo que consiste en: sustancias representadas por la siguiente fórmula,



10 en esta fórmula R_1 , R_2 , R_3 , R_4 independientemente son un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono; cada uno de R_5 , R_6 , R_7 es un grupo de hidróxilo; no más de 3 de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 son átomos de hidrógeno;

precusores capaces de liberar una sustancia según la fórmula mencionada cuando se usa en el presente método, dichos precusores siendo ésteres que se pueden obtener al reaccionar los grupos hidróxilos de las sustancias estrogénicas con sustancias que contienen uno o más grupos carboxi ($M^+ -\text{OOC}-$), donde M^+

15 representa un hidrógeno o catión (álcali)metal; y mezclas de una o varias de las sustancias mencionadas y/o precusores; y (ii) un vehículo cosméticamente aceptable.

2. Método según la reivindicación 1, donde R_3 representa un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi.

20 3. Método según la reivindicación 1 o 2, donde al menos 3 de los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan átomos de hidrógeno.

4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde los precusores son derivados de las sustancias estrogénicas donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilo se ha sustituido por un radical acilo de un hidrocarburo carboxílico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono; tetrahidrofuranilo; tetrahidropiranal; o un residuo glicosídico de cadena ramificada o recta que contiene 1-20 unidades glicosídicas por residuo.

5. Método cosmético según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la composición se aplica en una cantidad eficaz para mejorar la proliferación de células de fibroblastos y/o de piel epidérmica.

6. Método cosmético según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la composición se aplica en una cantidad eficaz para mejorar el espesor cutáneo y/o la elasticidad cutánea.

35 7. Método cosmético según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la composición se aplica en una cantidad eficaz para mejorar o prevenir la condición de la piel arrugada, marcada, seca, escamada, fotodañada o envejecida.

8. Método cosmético según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la composición contiene al menos 10 $\mu\text{g/g}$ del componente estrogénico, preferiblemente entre 50 $\mu\text{g/g}$ y 50 mg/g del componente estrogénico.

40 9. Método cosmético según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la composición se aplica en la piel facial o la piel del cuello.

10. Método cosmético según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la composición se aplica al menos una vez al día durante un periodo de al menos 3 días.

45 11. Método cosmético según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde prácticamente toda la composición que se ha aplicado a la piel se deja penetrar en dicha piel.

12. Uso de un componente estrogénico tal y como se define en la reivindicación 1 en la producción de una composición para su uso en un método de tratamiento o prevención de la sequedad vaginal, donde el método incluye la aplicación al epitelio vaginal de una composición que contiene:

- 5 (i) al menos 5 µg/g de dicho componente estrogénico; y
(ii) un vehículo cosméticamente aceptable.

10 13. Uso de un componente estrogénico tal y como se define en la reivindicación 1 en la producción de una composición para su uso en un método para estimular la cicatrización de una herida, donde el método incluye la aplicación en el tejido dañado o en el tejido próximo al dañado de una composición que contiene:

- (i) al menos 5 µg/g de dicho componente estrogénico; y
(ii) un vehículo cosméticamente aceptable.

15 14. Uso de un componente estrogénico tal y como se define en la reivindicación 1 en la producción de una composición para su uso en un método de tratamiento o prevención del acné, donde el método comprende la aplicación a la piel que está afectada por el acné o que está en riesgo de ser afectada por el acné de una composición que contiene:

- 20 (i) al menos 5 µg/g de dicho componente estrogénico; y
(ii) un vehículo cosméticamente aceptable.

15. Composición para el cuidado de la piel para la administración tópica que contiene:

- 25 (i) al menos 5 µg/g de un componente estrogénico tal y como se define en la reivindicación 1; y
(ii) un vehículo cosméticamente aceptable.

16. Composición para el cuidado de la piel según la reivindicación 15, esta composición es una loción, ungüento o una crema.