(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 482 441**

(21) Número de solicitud: 201201199

(51) Int. Cl.:

C07C 229/22 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/06 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

20.11.2012

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

01.08.2014

(71) Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE SEVILLA (100.0%)
OTRI - Pabellón de Brasil, Paseo de las Delicias s/n
41012 Sevilla ES

(72) Inventor/es:

JIMÉNEZ-CASTELLANOS BALLESTEROS, María Rosa;
LUCERO MUÑOZ, María Jesús;
CASAS DELGADO, Marta;
VÁZQUEZ CUETO, Carmen y
MATE BARRERO, Alfonso

(54) Título: **Uso de la L-carnitina en productos cosméticos dermatológicos para el tratamiento de estrías y cicatrices**

(57) Resumen:

La presente invención tiene por objeto el uso de la L-carnitina, sus sales y derivados en productos cosméticos dermatológicos, preferentemente dentro del campo técnico del tratamiento cosmético de todos los tipos de estrías y cicatrices superficiales de mamíferos, preferentemente el hombre, como consecuencia de la actividad antifibrótica de la carnitina.

ES 2 482 441 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de la L-carnitina en productos cosméticos dermatológicos para el tratamiento de estrías y cicatrices

OBJETO DE LA INVENCIÓN

La presente invención tiene por objeto el uso de la L-carnitina, sus sales y derivados en productos cosméticos dermatológicos, preferentemente dentro del campo técnico del tratamiento cosmético de todos los tipos de estrías y cicatrices superficiales de mamíferos, preferentemente el hombre, como consecuencia de la actividad antifibrótica de la carnitina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La piel está formada por dos capas, dermis y epidermis. La epidermis es la capa más externa y está compuesta por queratinocitos, melanocitos y células de Langerhans. La principal población celular en la epidermis son los queratinocitos, que forman una capa queratinizada que se renueva constantemente. Su función es la protección ante agentes externos, ya sean físicos, químicos o patógenos. La dermis se sitúa más internamente y está unida a la epidermis mediante la membrana basal. Está formada por fibroblastos, histocitos y mastocitos, además de estar regada por vasos sanguíneos y presenta numerosas terminaciones nerviosas encargadas de transmitir sensaciones de tacto, presión, dolor, prurito y temperatura. En la dermis se sitúan los folículos pilosos, así como las glándulas sudoríparas ecrinas, apocrinas y sebáceas, y su función es mantener la integridad y elasticidad de la piel. Estas propiedades vienen dadas por su matriz extracelular, compuesta por proteínas secretadas por los fibroblastos.

Las estrías son atrofías cutáneas generalmente onduladas y paralelas, muy visibles por el adelgazamiento y hundimiento localizado de la epidermis, y por el color diferenciado –violáceo, nacarado o rosado - de la estría, que se orienta perpendicularmente a las líneas de tensión de la piel (19;10). Su aspecto y disposición recuerdan la marca dejada en la piel por un latigazo (12).

Sus dimensiones oscilan entre 2 y 10 mm de anchura y algunos cm de longitud (1), siendo más visibles entre otras partes del organismo en el pecho, vientre, zona periumbilical, espalda, muslos, brazos, axilas, áreas inguinales, caderas y nalgas (2; 15; 16). Tienen una evolución asintomática de forma que en la mayor parte de los casos su instalación pasa desapercibida (12). Pueden presentarse en todas las

edades (1), y en ambos sexos, aunque con mayor frecuencia en las mujeres y en especial en dos etapas bien determinadas de su vida: pubertad y embarazo (12). Según diferentes autores entre el 50% y el 90% de gestantes primíparas desarrollarán estrías a partir del sexto mes de embarazo en cuya aparición parece haber factores que juegan un papel en su desarrollo como tendencia familiar, factores genéticos, tipo y color de la piel, edad de la mujer embarazada, mes de gestación, peso del feto, así como cambios hormonales (9, 10; 15; 16).

La causa de las estrías no es del todo conocida, aunque se relaciona con la intensidad de la tensión y elasticidad que provocan cambios en las estructuras de la piel (11). Se consideran consecuencia de un trastorno endocrino de origen corticosuprarrenal con evidente hiperfunción glucocorticoidea y probable hiperfunción (moderada) mineralcorticoidea. La primera regula, a través de la cortisona, el metabolismo de los glúcidos, lípidos y prótidos. La glucogénesis incrementa el glucógeno hepático, provoca un cierto grado de glucosuria e hiperglucemia, y origina un menor consumo de glucosa periférica. Se debe considerar que la capacidad energética resulta disminuida, con reducción del metabolismo dérmico que afecta negativamente a la actividad de síntesis de los fibroblastos. La proteólisis aumentada va ligada a una dificultad de cicatrización de heridas, a una disminución de la proteosíntesis en los fibroblastos dérmicos y se acompaña de una hiperaminoacidemia. La lipolisis incrementada puede ocasionalmente provocar seborrea y acné, aunque se manifiesta de forma evidente a través de una parcial movilización de grasa en el tejido adiposo subcutáneo, lo cual provoca un cierto grado de flacidez. La hiperfunción mineralocorticoidea ocasiona una retención aumentada de sodio, una mayor excreción de calcio, y todo ello provoca un cierto edema en la dermis y una laxitud del todo el tejido cutáneo. Estas disfunciones fisiológicas son la causa principal de roturas en la trama proteica fibrosa (colágeno y elastina) del tejido conjuntivo dérmico (7). La proteólisis aumentada coincide con una proteosíntesis disminuida a nivel de los fibroblastos, cuyo metabolismo se halla también frenado por una disminución de la capacidad energética, lo cual provoca, en localizaciones precisas, unas hendiduras - a modo de heridas incruentas - que crean un cierto vacío en la dermis por retracción de todos sus componentes. Este fenómeno fisiológico y morfológico también afecta a la epidermis que se halla en contacto con la zona dérmica. El menor aporte nutricio y energético disminuye el metabolismo y la mitosis de estrato germinativo, lo cual provoca una epidermis adelgazada con moderado hundimiento de la zona de la estría. Los cambios de coloración son debidos precisamente a las modificaciones que sufre el estrato córneo epidérmico, ya que

pierde opacidad y deja parcialmente visible la trama vascular conjuntiva e incluso subcutánea (13).

Todas estas alteraciones filológicas y morfológicas crean el problema estético de las estrías atróficas (15). Pero, también en ciertos casos se ha podido detectar la aparición de estrías atróficas a consecuencia de una aplicación abusiva de cremas que contienen corticoides.

Por otra parte, la tensión permanente de la piel también interviene probablemente en la formación de estrías. Estas aparecen perpendicularmente al eje de mayor atracción y siguiendo las líneas de tensión. El estrés mecánico que supone la distensión cutánea modificará el fenotipo celular de fibroblasto en miofibroblasto y una probable sobreexpresión de interferon gamma que bloquea la transformación fenotípica y un aumento de la apoptosis. Durante la fase inicial inflamatoria hay una sobreexpresión de enzimas proteolóticos, con participación activa de mastocitos y macrófagos y liberación de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento (5).

Aunque las estrías no constituyen un riesgo para la salud, fisiológicamente tienen un importante impacto pudiendo afectar a la psicología y sentir de las mujeres embarazadas de forma importante (15, 16). De una manera gráfica se podría decir que las estrías son un desgarro de la dermis por no tener la elasticidad suficiente para soportar una variación del volumen de los tejidos subyacentes. Por tanto para mejorar la capacidad elástica de la dermis se debe estimular a los fibroblastos para que sinteticen las macromoléculas que constituyen la matriz extracelular dérmica (1).

Estudios previos del grupo de investigación de la Dra. Vázquez han demostrado el efecto antihipertensivo, antioxidante, antiinflamatorio y cardioprotector de la L-carnitina en la hipertensión arterial (HTA) (8) y, más recientemente, han demostrado la utilidad del uso de la L-carnitina, dirigido a pacientes con enfermedades que cursan con el desarrollo de fibrosis, concretamente a pacientes hipertensos que puedan llegar a desarrollar fibrosis a nivel cardíaco y renal (20).

Habida cuenta que las fibras elásticas no son solo importantes en órganos tales como pulmones o paredes de vasos sanguíneos grandes (3), sino también para el mantenimiento de la elasticidad de la piel durante toda la vida del individuo, es por lo que la presente invención, aprovecha esta circunstancia, para proporcionar modificación del aspecto, cuidado, protección y/o mejora de las estrías y cicatrices mediante la utilización de la carnitina y derivados en productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos.

Tras revisar la literatura, hemos podido encontrar dos patentes que si bien su título es similar al de la presente, al usar la L-carnitina en composiciones

tópicas para el tratamiento de la piel, no lo es en cuanto al contenido. La primera diferencia importante es que ninguna de las dos patentes justifica científicamente como la presente el efecto farmacológico por el cual se incluyen a la L-carnitina o derivados en las composiciones tópicas para las acciones que se reivindican. Otra mejora importante a reseñar de la presente invención respecto a las anteriores es en cuanto al sistema de administración de las composiciones. Así mientras las dos patentes existentes reivindican las clásicas composiciones tópicas conocidas dentro del campo de la Tecnología Farmacéutica como por ejemplo: pomadas, geles, lociones, suspensiones, emulsiones o cremas, la presente invención, está mucho más modernizada, ya que además incluye (reivindicaciones 3, 4 y 6): sistemas de liberación modificada cosméticamente aceptable, que las composiciones se encuentren adsorbidas sobre un polímero orgánico sólido o soporte mineral sólido cosméticamente aceptable o bien encontrarse incorporadas en un tejido, un tejido-no tejido o un producto sanitario. Por otro lado, y de de forma más concreta, otras diferencias con respecto a la presente invención se concretan específicamente en:

1.- "Topical L-carnitine compositions" (WO 2004087072): aún cuando en el título de la patente figura exclusivamente el nombre de la L-carnitina, los autores reivindican en esta patente en su apartado 1, no composiciones de L-carnitina, acyl-L carnitina, sales o sus combinaciones , sino éstas siempre en asociación con otros activos (hidroxiácidos: exfoliantes, acelerador; enzimas proteolíticas: para mejorar el turnover; agentes luminosos), los cuales claramente son los responsables de las acciones que reivindican en los apartados 1, 11,12 y 13, no justificando por tanto que la acción conseguida por las composiciones sea debida a la L-carnitina o sus derivados. Por otro lado, nuestra patente mejora a la anterior ya que además incorpora la acción cicatrizante de la L-carnitina y derivados, no incluida en esta patente.

2. "Topical L-carnitine composition" (US 4839159 A): una mejora respecto a esta patente se centra en que en ella sólo se incluyen composiciones de L-carnitina, sin embrago la presente invención además incluye sus sales, profármacos, derivados y análogos. Por otro lado, aunque en la reivindicación 12, se señala como indicación de las composiciones "pérdida de elasticidad de la piel", como ya se mencionó en párrafos anteriores de la presente invención, no todos los casos de pérdida de elasticidad llevan asociado la formación de estrías, a las que se refiere específicamente la presente patente, ya que deben concurrir unas características propias y genéticas en el individuo, las cuales ante un desgarro de la dermis, favorezcan la aparición de las mismas. Otras mejoras de la presente patente es que

incluyen el uso de estas composiciones para el tratamiento de las cicatrices, así como un más amplio rango de concentraciones eficaces cosméticamente.

El término producto cosmético comprende según la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios de 29/2006 de 26 de junio, y el Real Decreto que recoge la regulación de los Productos Cosméticos, 1997: "toda sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y/o corregir los olores corporales y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado. Por tanto, el término cosmética significa, entre otras cosas cuidar, mejorar y embellecer el aspecto del cuerpo, para que su impresión visual, sensorial y olfativa sea agradable al prójimo y a uno mismo.

Bibliografia

1. Carreras M., Cosmética corporal, en Dermofarmacia Módulo I., Acción Médica, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Ed.), Madrid, 2004.

2. Elling S.V., Powell, F.C., Physiological Changes in the Skin during Pregnancy, Clinics in Dermatology, 1997, 15:35-43.

3. Faury G., Function-structure relationship of elastic arteries in evolution: from microfibrils to elastin and elastic fibres, Pathologie Biologie, 2001, 49:310-325.

4. Faulí i Trillo C. (Ed.) en "Tratado de Farmacia Galénica", Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, 1993.

5. Garcia Mellado V., Gutierrez Salmerón M.T., Cambios y cuidados de la piel en el embarazo, en Dermatología Cosmética, Serrano S., Soto J., Moreno J.C. (Eds), Grupo Aula Médica S.L., Madrid, 2002.

6. Harry's Cosmeticology, Eight edition Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., Nueva York, 2000.

7. Kang S., Arbor A., Topical tretinoin therapy for management of early Striae, Journal of the American Academy of Dermatology, 1998, 39 (2) Parte 3: S90-S92

8. Mate A., Miguel-Carrasco J.L., Vazquez C., The therapeutic prospects of using L-carnitine to manage hypertension-related organ damage, Drug Discovery Today 2010; 11: 484-492.

9. Muallem M.M., Rubeiz N.G., Physiological and biological skin changes in pregnancy, Clinics in Dermatology, 2006, 24:80–83.

10. Nussbaum R. y Benedetto A.V., Cosmetic aspects of pregnancy, Clinics in Dermatology, 2006, 24: 133–141.

11. Osman H., Nelly Rubeiz N., Tamim H., Nassar A.H., Risk factors for the development of striae gravidarum, American Journal of Obstretics & Gynecology, 2007, 196:62.e1-62.e5.

12. Pallares M., Ramos I., Tratamientos corporales en Cosmetología Teórico Práctica. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid, 1985.

13. Pons Gimier L., Parra Juez J.L., Ciencia Cosmética: Bases Fisiológicas y Criterios Prácticos, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéutico, Madrid, 1995.

14. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Genaro A.R. (Ed), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Twentieth edition, 2003.

15. Salter S. A., Kimball A. B., Striae gravidarum, Clinics in Dermatology, 2006, 24:97–100.

16. Taavoni S, Soltanipour F., Haghani H., Ansarian H., Kheirkhah M., Effects of olive oil on striae gravidarum in the second trimester of pregnancy, Complementary Therapies in Clinical Practice, 2011, 17: 167-169.

17. Vila Jato J.L. (Ed.) en Tratado de Tecnologia Farmacéutica. Vol. II. Formas Farmacéuticas, Ed. Síntesis, Madrid, 1997.

18. Vila Jato J.L. (Ed.) en Nanotecnología Farmacéutica. Realidades y Posibilidades Farmacoterapéuticas, Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia, Monografía XXVIII, Madrid, 2009.

19. Wong R. C., Ellis Ch. N., Physiologic skin changes in pregnancy, Journal of the American Academy of Dermatology, 1984, 10 (6):929-940.

20. Zambrano S., Blanca A.J., Ruiz-Armenta M.V., Sobrevia L, Leiva A., Arévalo M., Mate A., y Vázquez C.M. La L-carnitina atenúa la fibrosis renal asociada a la hipertensión arterial Hipertensión, 2012: 29 (esp. cong.):160-161.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

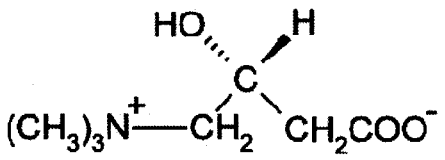
Figura 1.- Comportamiento de flujo pseudoplástico de los productos cosméticos: serum, emulsión y gel

Figura 2.- Textura (cohesión-adhesión) de los productos cosméticos: serum, emulsión y gel.

Figura 3.- Liberación in-vitro de L-carnitina para los distintos productos cosméticos: serum, emulsión y gel.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención tal y como se indica en el enunciado se refiere al uso de L-carnitina (I) de fórmula:



(I)

o cualquiera de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones, en la elaboración de cualquier producto cosmético y/o cosmético dermatológico en la que el activo es esencialmente el anteriormente indicado, para su uso en la modificación del aspecto, cuidado, protección y/o mejora de las estrías y cicatrices.

Tal como aquí se utiliza, el término "derivado" incluye tanto a compuestos cosméticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos, como de derivados cosméticos no aceptables, ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados cosméticamente aceptables.

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye a cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, sin sentido limitativo, ésteres, incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc., carbamatos, amidas, etc., entre otros, que, cuando se administra a un individuo es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, dicho compuesto de fórmula (I) en dicho individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico.

La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

La carnitina y derivados pueden administrarse para la modificación del aspecto, cuidado, protección y/o mejora de las estrías y cicatrices por cualquier medio que produzca el contacto de la carnitina y derivados con las diversas partes superficiales del cuerpo de un mamífero, preferiblemente el del ser humano, y en forma de composición que los contiene.

La invención se centra pues es una producto cosmético y/o cosmético dermatológico que comprende al menos la L-carnitina, derivados, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente aceptables junto con al menos un adyuvante cosmético aceptable. Dichos productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos pueden ser preparados mediante los métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia (6; 14).

La carnitina y sus derivados pueden incorporarse a los productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos mediante disolución acuosa, y aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes convencionales cosméticamente aceptables tales como por ejemplo y sin sentido limitativo etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol o cualquier combinación de ellos, entre otros.

La cantidad cosméticamente de la carnitina y derivados que debe administrarse, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, entre otros, la edad, la naturaleza de la condición, desorden de las estrías y cicatrices, la ruta y frecuencia de administración.

Por "cantidad cosmética eficaz" se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente de carnitina o derivados para proporcionar el efecto cosmético deseado.

La carnitina y derivados también se pueden incorporar en sistemas de vehiculización y/o en sistemas de liberación modificada cosmética.

El término "sistemas de vehiculización" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra la carnitina y derivados. Tales vehículos cosméticos pueden ser líquidos, tales como agua, aceites o surfactantes, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como por ejemplo y sin sentido limitativo aceite mineral, alcoholes grasos, polietilenglicoles y similares, entre otros.

En "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin se describen diluyentes, adyuvantes o excipientes como vehículos adecuados.

El término "liberación modificada" se utiliza en sentido convencional refiriéndose a un sistema de vehiculización de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un período de tiempo y preferiblemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del compuesto constantes a lo largo de un período de tiempo.

Ejemplos de sistemas de vehiculización o de liberación modificada y sin sentido limitativo son liposomas, ciclodextrinas, micelas, niosomas, entre otros, los cuales se pueden añadir para conseguir una mayor penetración del activo y/o mejorar las propiedades biofarmacéuticas y farmacodinámicas del mismo.

Los sistemas de liberación modificada pueden prepararse mediante los métodos conocidos en el estado de la técnica, y los productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos que los contienen pueden administrarse tópicamente, sin sentido limitativo, por ejemplo como preparados semisólidos, parches adhesivos, los parches no adhesivos, parches microeléctricos, entre otros.

La cantidad de carnitina y derivados contenida en el sistema de liberación modificada dependerá, por ejemplo, del sitio de administración, la cinética y duración de la liberación de la carnitina así como la naturaleza de las estrías y cicatrices.

La carnitina y derivados también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o soportes minerales sólidos como por ejemplo y sin sentido limitativo talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina, entre otros.

Los productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos que contienen la carnitina y derivados también pueden incorporarse a tejidos, tejidos-notejidos (non-woven) y productos sanitarios que estén en contacto directo con la piel u otras partes del organismo de mamíferos y preferentemente humanos, de modo que liberen la carnitina y derivados bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, tejido-notejido o producto sanitario o bien por la fricción de estos con el cuerpo, por la humedad corporal, por el pH de la piel o por la temperatura corporal. Asimismo, los tejidos y los tejidos-notejidos pueden emplearse para la confección de prendas que estén en contacto directo con el cuerpo.

Los productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos de la presente invención que contienen la carnitina y sus derivados, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente aceptables, se caracterizan por contener entre 0.1 y 80% de carnitina o la proporción equivalente de una sal o derivado del mismo y pueden emplearse en distintos tipos de composiciones de aplicación tópica que opcionalmente

incluirán los excipientes cosméticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada (4; 17; 18).

Los productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos de aplicación tópica pueden presentarse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, como por ejemplo y sin sentido limitativo, cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y sin sentido limitativo emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcóholicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, serums, films de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, vaporizadores o aerosoles ("sprays"), incluyendo las formulaciones de permanencia o "leave on" , entre otros.

Estos productos cosméticos o cosméticos dermatológicos de aplicación tópica pueden ser incorporadas mediante las técnicas conocidas por los expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, vendas, gasas, compresas, toallitas, apósitos, parches, entre otros.

Los productos cosméticos o cosméticos dermatológicos de la invención pueden incluir agentes que aumenten la penetración percutánea de la carnitina y derivados, como por ejemplo y sin sentido limitativo dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, surfactantes, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, glicerina, propilenglicol o polietilenglicol, entre otros.

Asimismo, los productos cosméticos o cosméticos dermatológicos objeto de la presente invención pueden aplicarse en las áreas locales a tratar como por ejemplo y sin sentido limitativo mediante iontoforesis, presión mecánica, cura oclusiva, entre otros. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de las estrías y cicatrices.

Entre los adyuvantes cosméticamente aceptables contenidos en los productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos descritos en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones para la modificación del aspecto, cuidado, protección y/o mejora de la piel y otras partes del organismo.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición que además de la carnitina, derivados y/o sus mezclas contengan otro activo o varios activos, sean de la naturaleza que sean, como por ejemplo y sin sentido limitativo,

agente antiarrugas, y/o agente antienvejecimiento, y/o agente anticelulítico, y/o agente lipolítico, y/o agente venótico, y/o agente antiinflamatorio, entre otros.

MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN

A continuación se detallan ejemplos de productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos de la invención, los cuales no limitan la invención, sino que su finalidad es ilustrarla poniendo de manifiesto que la composición del preparado va a influir en las características del mismo y en la liberación de la carnitina.

La invención se llevó a cabo elaborando una serie de productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos cuya composición básica se indica a continuación:

SERUM

- Carnitina 10%
- Hialuronato sódico 15%
- Agua 75%

EMULSIÓN ACEITE/AGUA (O/A)

- Carnitina 10%
- Base 0/A 20%
- Agua 70 %

GEL

- Carnitina 10%
- Propilenglicol 15%
- Carbopol 1%
- Trietanolamina 1%
- Agua 73%

Sobre estos preparados se realizaron los estudios reológicos (Reómetro AR 2000, TA Instruments, USA), de: a) Cizalla oscilatoria: a.1.- barrido de esfuerzo para la determinación de la zona viscoelástica lineal; a.2.- barrido de frecuencia, con el objetivo de determinar los módulos elástico y viscoso que determinarán el

comportamiento mecánico de las muestras; y b) Cizalla rotacional, con el objetivo de determinar el comportamiento de flujo del preparado.

En la siguiente Tabla se recoge un resumen de los resultados de los estudios reológicos donde se aprecia cómo aunque todos los preparados son fluidos viscoelásticos, sólo la emulsión y el gel muestran estructura de gel reológico. Además, se aprecia una clara secuencia decreciente de viscosidad tanto a tiempo cero como a tiempo infinito: gel>emulsión O/A>>>serum

Serum	Fluido viscoelástico G' = 0.0001 – 1 Pa G'' = 0.001 – 1 Pa	$\eta_0 = 0.07$ $\eta_\infty = 6.8x10^{-3}$
Emulsión O/A	Fluido viscoelástico con estructura de gel G´= 90-500 Pa G'' = 50 – 300 Pa	$\eta_0 = 17030$ $\eta_\infty = 0.18$
Gel	Fluido viscoelástico con estructura de gel G´= 500 Pa G'' = 40 – 100 Pa	$\eta_0 = 500000$ $\eta_\infty = 13000$

En la Figura 1 se ilustra el comportamiento pseudoplástico más viscoso del gel, seguido de la emulsión O/A y muy por debajo del serum.

A continuación se realizó el ensayo de textura de los productos cosméticos (Analizador de Textura, Modelo TA-XT2, Stable Micro Systems, Reino Unido) con objeto de determinar la cohesión y adhesión de los mismos a la superficie de la piel.

En la Figura 2 se recogen los resultados de textura donde se aprecia que la mayor cohesión y adhesión fue para el preparado tipo gel, seguido de nuevo de la emulsión O/A, y como cabía esperar, el serum muestra unos muy bajos valores para estas dos propiedades.

Finalmente, se determinó la liberación in vitro de L-carnitina utilizando el dispositivo Enhancer® Cell y el aparato de disolución tipo II de la USP XXXIV (Aidec, Barcelona, España). El ensayo se realizó durante 24 horas, con tres replicados. A diferentes intervalos de tiempo se tomaron muestras, las cuales, se filtraron y se analizaron por HPLC (LaChrom Elite® con detector UV).

En la Figura 3 se muestran los resultados de liberación de L-carnitina. En ella se puede observar perfiles similares para el serum y el gel, con prácticamente liberación total a las 24 horas. Sin embargo, en el caso de la emulsión O/A se aprecia una más lenta liberación sostenida del activo a partir de las 10 h.

En conclusión, se demuestra cómo la composición del producto cosmético conteniendo L-carnitina influye tanto en las características reológicas, como de textura y liberación, aspectos fundamentales para la correcta acción del activo.

En cuanto a la aplicabilidad de las productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos conteniendo carnitina y derivados basada en sus propiedades antifibróticas podrían dirigirse preferentemente a la modificación del aspecto, cuidado, protección y/o mejora de las estrías y cicatrices que aparecen a lo largo de la vida de los mamíferos, preferentemente humanos, y consecuentemente mejorando la impresión visual y el aspecto estético del ser humano, así como la calidad de vida del mismo. Por otro lado, dada la poca eficacia de los productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos existentes en el mercado para el tratamiento de las estrías, esta invención se considera de gran interés para su desarrollo por las Industrias Farmacéuticas y Cosméticas.

REIVINDICACIONES

1.- Uso de la L-carnitina o cualquiera de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones, en la elaboración de productos cosméticos y/o cosméticos dermatológicos, preferentemente de las estrías y cicatrices.

2.- Uso de la L- carnitina según reivindicación anterior, **caracterizado** porque el producto cosmético contiene entre 0.1 y 80% de carnitina o la proporción equivalente de sus sales y derivados

3.- Uso de la L-carnitina según reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por su incorporación a un sistema vehiculizado o a un sistema de liberación modificada cosméticamente aceptable.

4.- Uso de la L-carnitina según reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque se encuentra adsorbida sobre un polímero orgánico sólido o soporte mineral sólido cosméticamente aceptable.

5.- Uso de la L-carnitina según reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por encontrarse incorporada en un tejido, un tejido-notejido o un producto sanitario.

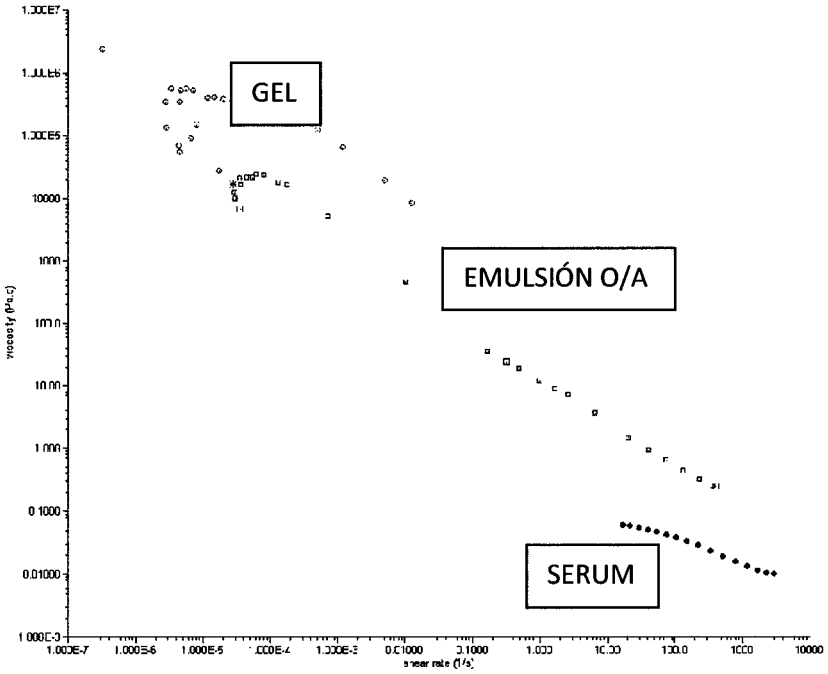


Figura 1

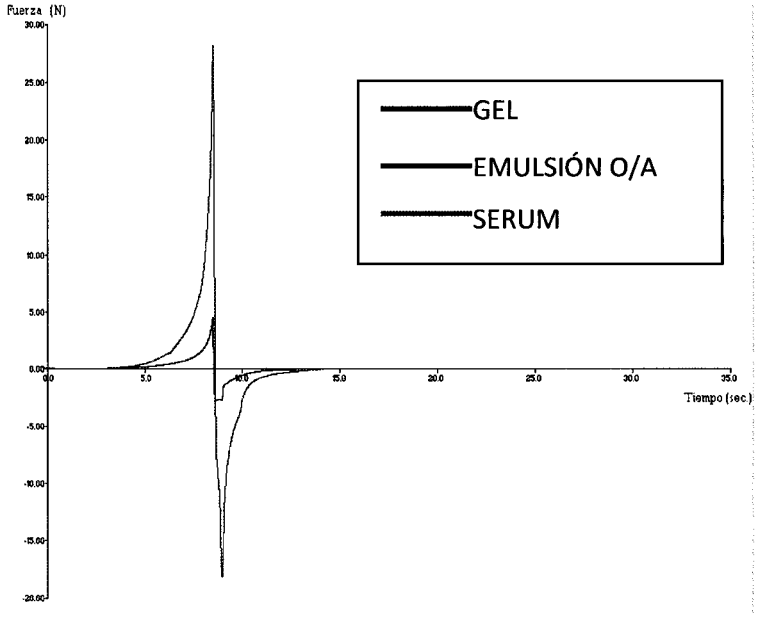


Figura 2

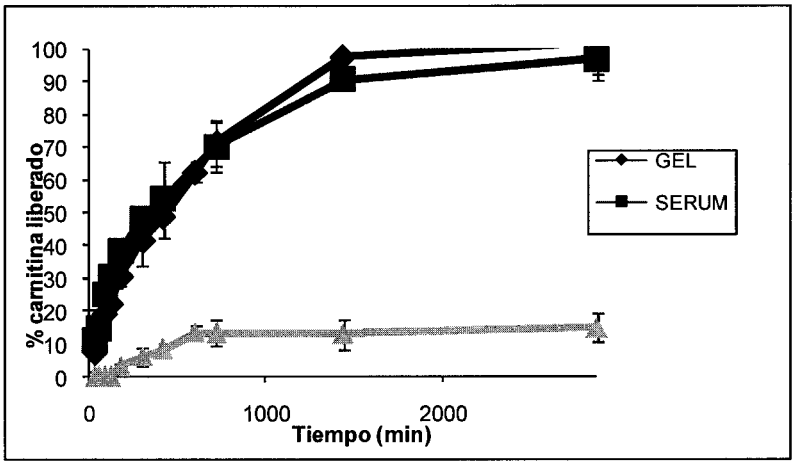

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% carnitina liberado
0
1000
2000
Tiempo (min)
GEL
SERUM

Figura 3

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201201199

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 20.11.2012

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	**(56) Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
X	WO 2007043339 A1 (SHOWA DENKO K.K.) 19.04.2007, página 1, líneas 14-19; página 4, líneas 19-24; página 29, línea 14 – página 30, línea 1; página 7, líneas 9-16; página 30, línea 19 – página 31, línea 17; página 54, líneas 2-20; páginas 87-88, ejemplo 10.	1-5
X	US 20120089105 (JASPERS, S. et al.) 12.04.2012, párrafos [0002],[0093],[0095],[0103]-[0105],[0180],[0182].	1-5
X	US 20080206290 A1 (SCHULZ, J. et al.) 28.08.2008, párrafos [0027]-[0030],[0068],[0074],[0130],[0131],[0170].	1-5
X	ES 2251126 T3 (BEIERSDORF AKTIENGESELLSCHAFT) 16.04.2006, página 2, líneas 6-10; página 5, líneas 6-36; página 7, líneas 1-9; página 8, líneas 31-52.	1-5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	**Examinador**	**Página**
29.04.2013	G. Esteban García	1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C229/22 (2006.01)
A61K31/205 (2006.01)
A61P17/02 (2006.01)
A61K8/44 (2006.01)
A61Q19/00 (2006.01)
A61Q19/06 (2006.01)
A61Q19/08 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, A61K, A61P, A61Q

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, NPL, XPESP, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.04.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones		**SI**
	Reivindicaciones	1-5	**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones		**SI**
	Reivindicaciones	1-5	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2007043339 A1 (SHOWA DENKO K.K.)	19.04.2007
D02	US 20120089105 (JASPERS, S. et al.)	12.04.2012
D03	US 20080206290 A1 (SCHULZ, J. et al.)	28.08.2008
D04	ES 2251126 T3 (BEIERSDORF AKTIENGESELLSCHAFT)	16.04.2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es el uso de **L-carnitina** o de cualquiera de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones en la elaboración de productos **cosméticos** y/o cosméticos **dermatológicos**, para el tratamiento de estrías y cicatrices.

El documento D01 divulga preparaciones externas y cosméticos para el tratamiento de la piel que contienen derivados y/o sales de **carnitina** (ver página 1, líneas 14-19), particularmente de L-carnitina (ver página 4, líneas 19-24), que estimulan el metabolismo de lípidos y, por tanto, previenen problemas asociados al envejecimiento y la obesidad y relacionados con un exceso de lípidos, como puede ser la **celulitis** (ver página 29, línea 14-página 30, línea 2). Las composiciones contienen cantidades de carnitina que varían entre el 0,01 y el 20% (ver página 7, líneas 9-16), y pueden contener además otros componentes habituales en preparaciones de este tipo, como diversos polímeros orgánicos, aceites minerales, grasas y aceites naturales (ver página 30, línea 19-página 20, línea 17). Las preparaciones divulgadas incluyen cualquier tipo de formulación (ver página 54, líneas 2-20), como por ejemplo su incorporación a tejidos-no tejidos (ver páginas 87-88, ejemplo 10).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-5** no es nuevo a la luz de lo divulgado en el documento D01 (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes). .

El documento D02 divulga un parche dermatológico que comprende una matriz polimérica que se adhiere a la piel y contiene una sustancia cosmética, como es **L-carnitina** para el tratamiento de la **celulitis** y/o marcas de la piel, como las **estrías** (ver párrafos [0002], [0093], [0095]). La carnitina se encuentra en una proporción que varía entre el 0,01 y el 10% en peso con respecto a la matriz, que puede ser un polímero de ácido acrílico (ver párrafos [0103]-[0105]). Las preparaciones divulgadas en este documento pueden aplicarse sobre láminas flexibles, como parches cosméticos, utilizando diversos tipos de materiales de soporte, como tejidos o tejidos-notejidos (ver párrafos [0180], [0182]).

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-5** no presenta novedad según lo divulgado en el documento D02 (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes).

El documento D03 divulga un producto cosmético de combinación que comprende una preparación cosmética para uso tópico y un parche para ser adherido a la piel, que a su vez comprenden al menos un principio activo, como es **L-carnitina** o un derivado de la misma (ver párrafos [0027]-[0030], [0068]). Las matrices autoadhesivas que contienen L-carnitina para su aplicación tópica tienen un efecto positivo en la reducción de la **celulitis**, ya que estimula la circulación linfática (ver párrafos [0074]). La preparación comprende entre el 0,0001 y el 12,5% en peso de la sustancia activa (carnitina), además de otras sustancias que actúan como soporte, como son polímeros de acrilato o carragenatos (ver párrafos [0130], [0131]), junto a sustancias activas cosméticas o dermatológicas para la liberación controlada o sistémica en la piel (ver párrafo [0170]).

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-5** es nuevo a la luz de lo divulgado en el documento D03 (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes).

El documento D04 divulga formulaciones cosméticas o dermatológicas que contienen ingredientes activos destinados al cuidado y protección de la piel envejecida o que envejece pro factores intrínsecos y/o extrínsecos (ver página 2, líneas 6-10). Las formulaciones contienen al menos entre un 0,001 y un 10% en peso de **carnitina** o acilcarnitina, que actúan como principios activos para el tratamiento de diversas alteraciones de la **piel** y síntomas de **envejecimiento** de la misma, como arrugas y manchas (ver página 5, líneas 6-36). El ingrediente activo puede incorporarse a formulaciones cosméticas y dermatológicas en forma de soluciones o diversas emulsiones, que contienen grasas, aceites, ceras u otros materiales sólidos (página 7, líneas 1-9; página 8, líneas 31-52).

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-4** no presenta novedad según lo divulgado en el documento D04 (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes).

En consecuencia, se considera que el objeto del conjunto de las reivindicaciones **1-5** no reúne, respecto al estado de la técnica, los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.