

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 511 490**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/04 (2006.01)

A61K 8/14 (2006.01)

A61K 8/35 (2006.01)

A61K 8/63 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2005 E 05772127 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 1765463**

54 Título: **Composiciones cosméticas y procedimientos que contienen un agente de bronceado y ácido ursólico encapsulado en liposoma**

30 Prioridad:

01.07.2004 US 584749 P

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

22.10.2014

73 Titular/es:

**E-L MANAGEMENT CORP. (100.0%)
767 Fifth Avenue
New York, NY 10153, US**

72 Inventor/es:

**GIACOMONI, PAOLO U. y
MANIRAZMAN, ABUL M.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 511 490 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 cosméticas y procedimientos que contienen un agente de bronceado y ácido ursólico encapsulado en liposoma

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones cosméticas y a procedimientos para el cuidado de la piel. En particular, la presente invención se refiere a nuevas composiciones cosméticas y a procedimientos que comprenden la nueva combinación de un agente de bronceado, tal como dihidroxiacetona (DHA), y ácido ursólico encapsulado en liposomas.

Antecedentes de la invención

- 10 El bronceado a menudo se considera un signo de salud física y éxito social. El bronceado se puede conseguir de un modo natural exponiendo la piel a radiación ultravioleta solar o artificial o mediante el uso de productos de autobronceado. No obstante, no es deseable un bronceado generado por la exposición a radiación ultravioleta por los efectos adversos conocidos derivados de la exposición prolongada a dicha radiación UV-A.

- 15 Actualmente, en la técnica es conocido el uso de dihidroxiacetona (DHA) como auxiliar de bronceado no inducido por UV. Durante muchos años en sus comienzos, el bronceado inducido por DHA se caracterizó por un color naranja de aspecto poco natural. Incluso con las recientes mejoras, algunos consumidores encuentran que el uso de DHA produce un bronceado de aspecto poco natural. Adicionalmente, pueden ser necesarias varias horas para que la DHA produzca un cambio de color en la piel. Específicamente, con muchos autobronceadores pueden ser necesarias de tres a cinco horas para que se revele la coloración, lo cual para el ocupado consumidor puede ser un periodo de espera indeseablemente largo.

- 20 Por tanto, existe un incremento en la demanda de productos autobronceadores de acción rápida que proporcionen una coloración más cercana a la del bronceado natural.

Breve descripción de las figuras

- 25 FIGURA 1 Representación gráfica del efecto del ácido ursólico en meroesferas e Hydrolite® sobre la mejora del autobronceado inducido por DHA.
- FIGURA 2 Representación gráfica de la tonalidad de autobronceado con ADHA y ácido ursólico en meroesferas y/o Hydrolite® en Universo Natural del Bronceado.
- FIGURA 3 Representación gráfica de la tonalidad de autobronceado con ADHA y ácido ursólico en meroesferas y/o Hydrolite® en Universo Natural del Color.
- 30 FIGURA 4 Representación gráfica del efecto de la DHA y diferentes tipos de Meroesferas.
- FIGURA 5 Representación gráfica de la tonalidad de la DHA y diferentes tipos de meroesferas en el Universo Natural del Bronceado.
- FIGURA 6 Representación gráfica de la tonalidad de la DHA y diferentes tipos de meroesferas en el Universo Natural del Color.
- 35 FIGURA 7 Representación gráfica del efecto de autobronceado de ácido ursólico, meroesferas y potenciadores de la penetración.
- FIGURA 8 Representación gráfica de la tonalidad de ácido ursólico, meroesferas y potenciadores de la penetración en el Universo Natural del Bronceado.
- 40 FIGURA 9 Representación gráfica de la tonalidad de ácido ursólico, meroesferas y potenciadores de la penetración en el Universo Natural del Bronceado.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición para la aplicación tópica sobre la piel para proporcionar bronceado, que comprende ácido ursólico encapsulado en liposoma, un agente de bronceado y un vehículo cosméticamente aceptable.

- 45 La presente invención proporciona además un procedimiento de bronceado que comprende aplicar tópicamente a la piel una composición que comprende un ácido ursólico encapsulado en liposoma, dihidroxiacetona y un vehículo cosméticamente aceptable.

Descripción detallada

Excepto en los ejemplos operativos y comparativos o cuando explícitamente se indique lo contrario, todos los números en la presente descripción que indican cantidades o proporciones de material o condiciones de la reacción, propiedades físicas de materiales y/o uso se debe entender que están modificados por la palabra "aproximadamente". Todas las cantidades se expresan en peso de la composición final, a menos que se especifique lo contrario.

El ácido ursólico es un triterpenoide no tóxico de origen natural que se encuentra en diversas plantas con propiedades medicinales. Estudios han mostrado que el ácido ursólico posee propiedades tanto antiinflamatorias, como antitumorales y antienvjecimiento. Véase "Pharmacology of Oleanonic Acid and Ursolic Acid," Journal of Ethnopharmacology, 49, 57-58, 1995. No obstante, el ácido ursólico es difícil de solubilizar. Por ejemplo, el ácido ursólico disuelto en etanol u otros alcoholes sale de la solución cuando se aplica a las células cultivadas. Adicionalmente, el ácido ursólico puede exhibir una mala penetración en la piel humana cuando se incorpora en un disolvente frecuente. Véase "Liposome-encapsulated ursolic acid increases in ceramides and collagen in human skin cells," de Dawn M. Both, Karina Goodtzova, Daniel B. Yarosh, y David A. Brown, Arch Dermatol Res, 2002, 293: 570-571. Como un procedimiento de liberar el ácido ursólico en la piel, el ácido ursólico se incorpora en las vesículas que potencian la capacidad del ácido ursólico para atravesar la piel.

Los liposomas son las vesículas artificiales más pequeñas de forma esférica que se pueden producir con fosfolípidos no tóxicos naturales y colesterol. Véase "What are Liposomes," Laboratory of Liposomal Research, November 18, 2003. Los liposomas se han estado usando como vesículas para transportar muchos tipos de moléculas, tales como moléculas farmacológicas pequeñas, nucleótidos y plásmidos. Los liposomas son extremadamente versátiles y, debido a la variabilidad de su composición, se pueden usar para un gran número de aplicaciones, incluida la liberación de principios activos en la piel en aplicaciones cosméticas. Se ha encontrado que las formulaciones basadas en liposomas no alteran la integridad de las bicapas lipídicas de la piel y no eliminan al limpiar la piel.

Como resultado de los intentos de proteger las vesículas de ácido ursólico, estudios recientes han mostrado que el ácido ursólico encapsulado en liposoma ("Liposoma URA") superan las dificultades de solubilización que se han tratado en el presente documento anteriormente. Adicionalmente, los liposomas URA han mostrado que proporcionan beneficios antienvjecimiento a través del incremento del contenido de ceramida y colágeno en células de piel humana, así como propiedades antiinflamatorias y antitumorales. Véase "Liposome-encapsulated ursolic acid increases in ceramides and collagen in human skin cells," de Dawn M. Both, Karina Goodtzova, Daniel B. Yarosh, y David A. Brown, Arch Dermatol Res, 2002, 293: 569-575.

La presente invención se fundamenta en la sorprendente observación de que la dihidroxiacetona ("DHA"), en combinación con al menos un liposoma URA, proporciona un bronceado/oscurecimiento de la piel humana de aspecto relativamente natural e inesperadamente rápido. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que dado que el liposoma URA puede penetrar mejor en la piel, el liposoma URA abre una vía para que la DHA penetre mejor en la piel para proporcionar un oscurecimiento/bronceado de la piel más rápido y pronunciado. Específicamente, como se ha tratado en el presente documento anteriormente, se cree que es difícil solubilizar el URA para que penetre en la piel y, por tanto, los liposomas proporcionan la vesícula para transportar el URA en la piel. Después de abrir una vía en la piel, la DHA de la composición de la invención que comprende la combinación de DAH y liposomas URA puede seguir fácilmente la vía en la piel.

Para formular el liposoma URA de la presente invención, se puede usar cualquier liposoma conocido por los expertos en la técnica. Los liposomas de la presente invención se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas. Los lípidos de yemas de huevos o sojas también se pueden usar para formar liposomas. Entre los procedimientos convencionales para la preparación de liposomas se incluye una serie de etapas en las que los componentes formadores de múltiples capas, o la bicapa, (fosfolípidos o mezclas de fosfolípidos con otros lípidos, por ejemplo colesterol) se disuelven en un disolvente orgánico volátil o una mezcla de disolventes en un matraz, seguido de la evaporación del disolvente en condiciones tales como la temperatura y la presión, lo que evitará la separación de fases. Tras la eliminación del disolvente, una mezcla de lípidos secos, normalmente en forma de un depósito pelicular sobre las paredes del reactor, se hidrata con un medio acuoso que puede contener disueltos tampones, sales, agentes de acondicionado y una sustancia activa que quedará incluida. Los liposomas se formarán en la etapa de hidratación, de modo que una proporción del medio acuoso se encapsula en los liposomas. La hidratación se puede realizar con o sin energizado de la solución por medio de agitación, sonicación o microfluidificación, con la posterior extrusión a través de uno o más filtros de policarbonato. La sustancia activa libre sin encapsular se puede separar para su recuperación y el producto se filtra, se esteriliza, se liofiliza opcionalmente, y se envasa. Otros procedimientos de fabricar liposomas implican la inyección de una solución orgánica de lípidos en un medio acuoso con eliminación continua del disolvente, uso de desecación por pulverización, liofilización, microemulsificación y microfluidificación. Véanse la patente de EE.UU. Nº 4.529.561 y la patente de EE.UU. Nº 4.572.425.

En la presente invención, para incorporar en el liposoma, el ácido ursólico como ingrediente activo puede estar en una forma aislada o proporcionar como una forma pura/semipura de un extracto. Más específicamente, el ácido ursólico puede derivar de una planta, como por ejemplo de una parte de planta, o como extracto de disolvente. El

ácido ursólico se puede encontrar en diversas plantas, incluyendo, entre otras, *Calluna vulgaris* (Ericaceae), *Eriobotrya japonica* (Rosaceae), *Eucalyptus hybrid* (Myrtaceae), *Melaleuca leucadendron* L. (Myrtaceae), *Glechoma hederacea* L. (Labiatae), *Ocimum sanctum* (Labiatae), *Rosmarinus officinalis* L. (Labiatae), *Pyrola rotundifolia* (Pyrolaceae), *Psychotria serpens* L. (Rubiaceae), *Sambucus chinensis* Lindl (Caprifoliaceae), *Solanum incanum* L. (Solanaceae), y *Tripterospermum taiwanense* (Gentianaceae). Debe entenderse que también se pueden usar los demás análogos u homólogos de ácido ursólico tienen propiedades biológicas similares, tales como ácido oleanólico, que es un isómero del ácido ursólico. El experto es fácilmente capaz de determinar la eficacia de dichos análogos u homólogos siguiendo el protocolo en los ejemplos proporcionados en el presente documento, para determinar la capacidad para potenciar la actividad de la DHA, de modo que se potencia el bronceado de la piel.

Las concentraciones del ácido ursólico activo pueden variar de una fuente a otra, por lo que, como guía, se recomienda usar la cantidad de extracto que proporcionaría una concentración equivalente de ácido ursólico aislado en un intervalo de 0,0001 a 5%. Además, en los ejemplos siguientes, se ha demostrado que, aunque el ácido ursólico es el principal componente activo para conseguir el bronceado, en los extractos vegetales puede haber componentes adicionales, aunque no necesariamente muy eficaces por sí solos, que puedan tener alguna actividad contribuyente.

La encapsulación en liposomas se lleva a cabo mediante procedimientos bien conocidos en la materia. En la realización preferida, se disuelven fosfatidilcolina y colesterol en etanol en una proporción molar de 2:5:1. Esta solución se divide en alícuotas y se añade una serie de concentraciones de ácido ursólico de modo que se puede determinar la capacidad de carga de los liposomas. Una alícuota no recibe ácido ursólico para proporcionar un control de liposoma vacío. Cada alícuota se inyecta a través de una aguja de 30G1/2 en un volumen igual de solución salina tamponada con fosfato (PBS) 1 X. Los liposomas resultantes se analizan mediante cromatografía en capa fina de alto rendimiento (HPTLC) para determinar la concentración de ácido ursólico incorporado en los liposomas. Los liposomas encapsulados se pueden obtener, por ejemplo, con el nombre comercial Merospheres de Barnet Products Corporation in Englewood Cliffs, NJ.

En la presente invención, la concentración final de ácido ursólico en los liposomas usados está entre 0,001% a 0,9%, preferentemente de 0,005% a 0,5% y lo más preferentemente de 0,01% a 0,1%. La concentración de ácido ursólico en la composición final está entre 0,0001 y 0,1%, preferentemente de 0,0002 a 0,005% y, lo más preferentemente, de 0,0002 a 0,0003%.

En la presente invención, la composición de la invención comprende además un agente de bronceado. Aunque cualquier agente de bronceado conocido para los expertos en la técnica está dentro del alcance de la presente invención, se usa preferentemente dihidroxiacetona (DHA). La DHA es un agente de oscurecimiento de la piel conocido. No obstante, como se ha tratado anteriormente, el uso de DHA con fines de bronceado de la piel produce lo que algunos pueden percibir como un bronceado solar de aspecto no natural. Adicionalmente, pueden ser necesarias varias horas para que la DHA produzca un cambio de color en la piel. La combinación de la invención de DHA con liposomas URA proporciona las ventajas de un aspecto más natural del bronceado a una velocidad más rápida, ya que se cree que la eficacia de penetración de los liposomas URA proporciona una vía para que la DHA penetre más fácilmente en la piel.

Cabe destacar que los demás agentes de bronceado también se ha contemplado que están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los agentes de bronceado, incluidos, entre otros, isatina, aloxano, ninhidrina, gliceraldehído, aldehído mesotartárico, glutaraldehído, eritrolosa, derivados de pirazolin-4,5-diona y 4,4-dihidroxipirazolin-5 y derivados de la misma, se pueden usar como alternativa a la DHA o junto con ella.

En la realización preferida se usa DHA en una cantidad de 0,001% a 10%, preferentemente de 0,01% a 5% y, lo más preferentemente, de 0,1% a 3%.

Como alternativa, la DHA o agente de bronceado puede encapsularse en un liposoma para potenciar la liberación de la DHA o el agente de bronceado en la piel. El procedimiento de encapsulación puede ser como se ha descrito anteriormente en el presente documento o mediante cualquier otro medio de encapsulación conocido.

La realización preferida de la presente invención también puede contener un potenciador de la penetración para facilitar la penetración de la composición que comprende la combinación de DHA y los liposomas URA. Potenciadores de la penetración adecuados incluyen, entre otros, pentilenglicol, alquilbenzoato C12-15, polisorbato-polietilensorbitán-monolaurato (Tween-20 ®), polietilenglicol, etoxidiglicol, dimetilsulfóxido, laurilsulfato sódico, lecitina y mezclas de los mismos.

El potenciador de la penetración se usa, preferentemente, en una cantidad de 0,001% a 10%, preferentemente de 0,01% a 8% y, lo más preferentemente, de 0,1% a 5% en peso de la composición.

La composición comprende además opcionalmente un vehículo cosméticamente aceptable que es adecuado para aplicación tópica en la piel, el cabello y/o las uñas. Los vehículos cosméticamente aceptables son bien conocidos en la materia y se seleccionan en base al uso final de la aplicación. Por ejemplo, los vehículos de la presente invención incluyen, entre otros, los adecuados para la aplicación en la piel. Dichos vehículos son bien conocidos para los expertos en la técnica y pueden incluir uno o más diluyentes o vehículos de carga líquida o sólida compatibles que

son adecuados para aplicar en la piel. La cantidad exacta de vehículo dependerá del nivel de cualquier otro ingrediente opcional que un experto en la técnica clasificará como distinto del vehículo (p. ej., otros componentes activos). Las composiciones de la presente invención comprenden, preferentemente, de aproximadamente 75% a aproximadamente 99,99%, más preferentemente de aproximadamente 85% a aproximadamente 99,99% y, lo más preferentemente, de aproximadamente 93% a aproximadamente 98%, en peso de la composición, de un vehículo.

El vehículo y las composiciones en el presente documento se pueden formular de varias formas, incluyendo, entre otras, emulsiones. Por ejemplo, emulsiones adecuadas incluyen emulsiones de aceite en agua, de agua en aceite, de agua en aceite en agua, de aceite en agua en aceite y de aceite en agua en silicona. Las composiciones preferidas comprenden una emulsión de aceite en agua.

Las composiciones de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de tipos de productos, incluyendo cremas, ceras, pastas, lociones, leches, mousse, geles, aceites, tónicos y pulverizadores. Composiciones preferidas se formulan en lociones, cremas, geles y pulverizadores. Estas formas de producto se pueden usar para una serie de aplicaciones, incluyendo, entre otras, lociones para manos y cuerpo, hidratantes faciales, analgésicos tópicos y maquillaje/cosméticos. Cualquier componente adicional necesario para formular dichos productos varía con el tipo de producto y el experto en la técnica lo puede elegir rutinariamente.

Otros componentes

La formulación también puede comprender otros componentes que se pueden escoger en función del vehículo y/o el uso previsto de la formulación. Cabe destacar que un experto en la materia puede determinar las cantidades de componentes adicionales que serían adecuadas para cada formulación mediante experimentación rutinaria. Componentes adicionales incluyen, entre otros, antioxidantes (tales como BHT); agentes quelantes (tales como EDTA disódico); estabilizantes de emulsiones (tal como carbómero); conservantes (tal como metilparaben); fragancias (tal como pineno); agentes aromatizantes (tal como sorbitol); humectantes (tal como glicerina); agentes impermeabilizantes (tales como copolímero PVP/Eicoseno); formadores de películas hidrosolubles (tales como hidroxipropilmetilcelulosa); formadores de películas solubles en aceite (tal como la resina C-9 hidrogenada); agentes hidratantes (tal como colesterol); polímeros catiónicos (tal como Polyquatenium 10); polímeros aniónicos (tal como goma xantana); vitaminas (tal como tocoferol); protectores solares (tal como metoxicinnamato de octilo, dióxido de titanio, óxido de cinc, derivados de alcanfor, cinnamatos, salicilatos, benzofenonas, triazinas, derivados de PABA, derivados de difenilacrilato y derivados de dibenzoilmetano) y similares. Componentes adicionales preferidos en la presente invención incluyen bronceadores u otros colorantes que proporcionan un aspecto bronceado inmediato y/o proporcionan al usuario una indicación de donde se ha aplicado el producto para evitar la formación de marcas. Componentes adicionalmente preferidos incluyen ingredientes potenciadores de DHA, tales como ácido láctico, azúcares y agentes formadores de película.

Las composiciones también pueden abarcar uno o más componentes activos adicionales y, como tales, pueden ser composiciones cosméticas o farmacéuticas además de bronceadoras y el experto en la técnica puede determinar las concentraciones para determinar la eficacia del producto como se ha tratado en la presente invención. Ejemplos de principios activos útiles incluyen, entre otros, los que mejoran o erradican las manchas de la edad, queratosis y arrugas, analgésicos, anestésicos, agentes anti-acné, antibacterianos, agentes antilevaduras, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes anticaspa, agentes antidermatitis, agentes antipruríticos, antieméticos, agentes antihiperqueratolíticos, agentes anti-piel seca, antiperspirantes, agentes antipsoriásicos, agentes antiseborreicos, agentes antienvjecimiento, agentes antiarrugas, agentes antiasmáticos y broncodilatadores, agentes antihistamínicos, agentes para la cicatrización de heridas, vitaminas, corticosteroides, agentes de bronceado adicionales u hormonas. Ejemplos más específicos de agentes activos útiles incluyen retinoides tales como retinol, y ésteres, ácidos y aldehídos de los mismos; ácido ascórbico y ésteres y sales metálicas del mismo, tocoferol y ésteres y derivados amida del mismo; cartílago de tiburón; proteínas de la leche; alfa- o beta-hidroxiácidos; DHEA y derivados de los mismos; agentes cardiovasculares tópicos; clotrimazol, ketoconazol, miconozol, griseofulvina, hidroxizina, difenhidramina, pramoxina, lidocaína, procaína, mepivacaína, monobenzona, eritromicina, tetraciclina, clindamicina, meclocilina, hidroquinona, minociclina, naproxeno, ibuprofeno, teofilina, cromolín, albuterol, hidrocortisona, 21-acetato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, triaminolona acetónido, fluocinonida, clobetasol, propionato, peróxido de benzoílo, crotamiton, propanol, prometazina, y mezclas de los mismos.

Realizaciones particularmente preferidas de las presentes formulaciones son lociones o cremas para el cuidado de la piel usadas como producto de autobronceado. Por tanto, las presentes formulaciones pueden combinarse con agentes cosméticos adicionales tales como hidratantes, emolientes o humectantes. Ejemplos de combinaciones útiles son aceites, grasas, ceras, ésteres, alcoholes de ácido graso, etoxilatos de ácidos grasos, glicoles, azúcares, ácido hialurónico e hialuronatos, dimeticona, ciclometicona y similares. Se pueden encontrar ejemplos adicionales en el Diccionario Internacional de Ingredientes Cosméticos, CTFA, Novena Edición, 2003.

Procedimiento de bronceado de la piel

Las composiciones de la presente invención son particularmente útiles como productos útiles como procedimientos de bronceado de la piel a través de la combinación de la invención de DHA y liposomas URA.

Dichos procedimientos comprenden administrar o aplicar por vía tópica en la piel una cantidad segura y eficaz de la composición de la presente invención. Las cantidades de los componentes en las composiciones variarán dependiendo del nivel de bronceado deseado y del tipo de piel del individuo.

5 Un procedimiento preferido de tratamiento cosmético o farmacéutico de la piel se produce mediante la aplicación tópica de una cantidad segura y eficaz de la nueva composición para obtener la cantidad deseada de bronceado de la piel. La cantidad de la composición y la frecuencia de la aplicación tópica en la piel puede variar ampliamente en función de la cantidad deseada por el individuo de bronceado para la cobertura total o según sea necesario. El procedimiento de la presente invención es adecuado para su uso diario.

10 Se ha sugerido como ejemplo que la aplicación tópica varía desde aproximadamente una vez al mes a aproximadamente una vez al día, preferentemente de aproximadamente una vez cada tres semanas a aproximadamente una vez cada dos semanas, lo más preferentemente aproximadamente una vez a la semana. La composición se aplica en una cantidad de aproximadamente 0,5 ml a 5 mg/cm² preferentemente 2 mg/cm² de piel.

Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención, pero la invención no se limita a los mismos.

Ejemplo 1

15 La composición de la invención usada en los ejemplos se proporciona a continuación en el presente documento.

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE DEL CTFA	PORCENTAJE
Poliolprepolímero-2	Copolímero PPG-12/SMDI	0,5000%
Arlacel 165	Estearato de glicerilo/PEG-100 Estearato	2,5000%
Silicona 200	Dimeticona	6,5000%
Cetiol LC	Caprilato de coco/Caprato	1,5000%
Wikenol 161	Adipato de dioctilo/estearato de octilo/palmitato de octilo	1,5000%
Propilparaben NF	Propilparaben	0,1000%
Butilparaben NF	Butilparaben	0,1000%
Montanov 68	Alcohol estearílico/glucósido cetearílico	3,0000%
BHT	BHT	0,5000%
Purac 90 Hipure, USP	Ácido láctico	0,0300%
Agua desionizada	Agua purificada	54,3190%
Butilparaben NF	Butilparaben	0,05000%
1,3-butilenglicol	Butilenglicol	3,00000%
Metilparaben NF	Metilparaben	0,35000%
Propilparaben NF	Propilparaben	0,05000%
Methocel K4M (dispersión acuosa al 2%)	Éter de celulosa	2,00000%
Dihidroxiacetona	Dihidroxiacetona	3,00000%
Agua desionizada	Agua purificada	13,0000%
Sacarosa, ultrapura	Sacarosa	1,00000%
D-fructosa, grado FCC	Fructosa	1,00000%
D-glucosa, anhidra (calidad Biotech)	Glucosa	1,00000%
Mezcla 338/REF 2805	Cilantro/Lavanda/Cardamomo/Salvia	0,00100%
Meroesfera	Liposoma URA	3,00000%
Hydrolite [®] -5	Pentilenglicol	5,00000%

Ejemplo 2

20 Se diseña un estudio clínico para investigar el inicio, intensidad y tonalidad del autobronceado con una formulación que contiene Hydrolite[®]-5 (pentilenglicol), que es un pro-penetrante y Meroesferass (liposomas URA). Se analizan los siguientes materiales:

1. Crema control a base de nanoemulsión de DHA que contiene 3% de DHA
2. 3% de DHA sola

3. 3% de DHA y 5% de Hydrolite®-5
4. 3% de DHA y 3% de Meroesferas
5. 3% de DHA, 5% de Hydrolite®-5 y 3% de Meroesferas

Procedimiento

- 5 Un total de veintinueve panelistas participaron en el estudio. El panel se divide en cuatro grupos de 7-8 correspondientes a los cuatro materiales de DHA. Los panelistas aplican la formulación "control" que contiene la nanoemulsión en el brazo derecho y el material de DHA asignado en el otro brazo. Para cada panelista se dispensan cantidades exactas de los materiales de ensayo (800 µl de cada uno) sobre los antebrazos y los panelistas los mezclan. Las mediciones del color se obtienen con el Cromámetro antes del tratamiento y tras 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas y 24 horas.

La disminución de la reflectancia y el incremento de la coloración roja y la coloración amarilla (valores ΔL^* , Δa^* and Δb^*) obtenidos en el cromámetro se calculan en comparación con el color de la piel basal. El cambio total de color ΔE^* se calcula para cada punto de tiempo del siguiente modo.

$$\Delta E^* = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

- 15 Para evaluar la tonalidad se calcula el valor Chroma (ΔC^*) y se representa contra la reflectancia (valores ΔL^*) en el "Universo Natural del Bronceado". Este Universo Natural es la gama de colores del bronceado obtenido mediante una o varias exposiciones al sol. El valor Chroma se calcula del siguiente modo:

$$\Delta C^* = \sqrt{(\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

- 20 Los valores rojos (Δa^*) se representan contra la coloración amarilla (valores Δb^*) en el "Universo Natural del Color", que exhibe la gama de coloración de un bronceado solar.

Resultados

- 25 En general, existe una disminución de la reflectancia de la piel y un incremento del enrojecimiento de la piel y la coloración amarilla, debido al efecto de bronceado de los productos de bronceado de autoacción. Como se observa en la Figura 1, la formulación 2 que contiene DHA sola exhibe casi el mismo efecto que el control. El bronceado se puede discernir visualmente ($\Delta E \geq 1,5$) tras 2 horas de tratamiento. La adición de Hydrolite®-5 en la formulación 3 tiene como resultado un incremento del inicio y la intensidad del bronceado. El color es visible tras una hora de tratamiento y continua aumentando durante 4 horas. Tras 24 horas existe una ligera reducción del color. La adición de Meroesferas en la formulación 4 no cambia el inicio del bronceado; no obstante, la intensidad del bronceado aumenta gradualmente y continúa aumentando durante 24 horas. La formulación 5 que contiene las Meroesferas e Hydrolite®-5 exhibe un inicio temprano del bronceado, que aumenta considerablemente en cuatro horas. La formulación 5 exhibe el bronceado más oscuro en el punto de tiempo de 4 horas, tras lo cual existe una ligera reducción del bronceado en el punto de tiempo de 24 horas.

- 35 Las figuras 2 y 3 muestran la tonalidad de las formulaciones analizadas en el punto de tiempo de 24 horas representadas en el Universo Natural del Bronceado y del Color. Este Universo representa la tonalidad de un bronceado solar. La tonalidad de todas las formulaciones está dentro del Universo Natural del Bronceado (Figura 2). Observaciones adicionales del olor en el Universo Natural del Color (Figura 3) muestra que aunque todas las formulaciones están dentro de este universo natural, el color de la piel entra más dentro de la coloración roja que lo observado históricamente para los bronceados sin sol.

Conclusión

- 40 En base a las restricciones y las condiciones de este estudio, la adición de Meroesferas e Hydrolite®-5 mejora el efecto de autobronceado de 3% de la DHA sobre la piel. Las formulaciones que contienen Hydrolite®-5 exhiben un bronceado visualmente observable en una hora de tratamiento. La tonalidad de todas las formulaciones está dentro del Universo Natural del Bronceado y del Universo Natural del Color.

Ejemplo 3

- 45 Se diseña un estudio clínico para investigar la intensidad y la tonalidad del autobronceado con una formulación que contiene diferentes combinaciones de Meroesferas, liposomas vacíos y ácido ursólico. Se analizan los siguientes materiales:

1. DHA- 3% y Meroesfera V de origen vegetal que contiene 3% de ácido ursólico
2. DHA- 3% y Meroesfera derivado de colesterol que contiene 3% de ácido ursólico
3. DHA- 3% y Meroesfera R derivado de colesterol que contiene 3% de ácido ursólico
4. Control: DHA- 3% y sin Meroesfera

Procedimiento

Un total de veintidós panelistas participaron en el estudio. El panel es dividido en tres grupos de 7-8 correspondientes a los primeros tres materiales de ensayo. Los panelistas aplican la formulación 4 “control” que contiene 3% de DHA y sin Meroesfera en el brazo derecho y el material de ensayo asignado en el otro brazo. Para cada panelista se dispensan cantidades exactas de los materiales de ensayo (800 µl de cada uno) sobre los antebrazos y los panelistas los mezclan. Las mediciones del color se obtienen con el cromámetro antes del tratamiento y a las 5 horas y a las 24 horas. La disminución de la reflectancia y el incremento de la coloración roja y la coloración amarilla (valores ΔL^* , Δa^* y Δb^*) obtenidos en el cromámetro se calculan en comparación con el color de la piel basal. El cambio total de color ΔE^* se calculó para cada punto de tiempo del siguiente modo.

$$\Delta E^* = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

Para evaluar la tonalidad se calculó el Chroma (ΔC^*) y se representó contra la reflectancia (valores ΔL^*) en el “Universo Natural del Bronceado”. Este Universo Natural es la gama de colores del bronceado obtenido mediante una o varias exposiciones al sol. El Chroma se calcula del siguiente modo:

$$\Delta C^* = \sqrt{(\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

Los valores rojos (Δa^*) se representan contra la coloración amarilla (valores Δb^*) en el “Universo Natural del Color”, que exhibe la gama de coloración de un bronceado solar.

Resultados

Con referencia a la Figura 4 del presente documento, existe una disminución de la reflectancia de la piel y un incremento del enrojecimiento de la piel y la coloración amarilla, debido al efecto de bronceado de los productos de bronceado de autoacción. Adicionalmente, la adición de meroesferas derivadas de vegetales en la Formulación 1 mejora el efecto de autobronceado de la formulación de 3% de DHA. Las formulaciones 2 y 3 derivadas de colesterol exhiben el bronceado más oscuro sobre la piel. En las formulaciones de ensayo, también existe una mejora del color de la piel con la adición de meroesferas derivadas de colesterol.

Las figuras 5 y 6 exhiben la tonalidad de las formulaciones en el punto de tiempo de 24 horas representadas en el Universo Natural del Bronceado y del Color. Este Universo representa la tonalidad de un bronceado solar. La tonalidad de todas las formulaciones está dentro del Universo Natural del Bronceado (Figura 5). La observación adicional del color en el Universo Natural del Color (Figura 6) muestra que aunque todas las formulaciones están dentro de este universo natural, la formulación de DHA que contiene las meroesferas derivadas de colesterol exhibe el color más fuerte.

Conclusiones

Según las restricciones y las condiciones de este estudio, la adición de meroesferas derivadas de vegetales y derivadas de colesterol mejora el efecto de autobronceado de 3% de la DHA sobre la piel. Las meroesferas derivadas de colesterol exhiben la mayor mejora del efecto de autobronceado.

Aunque la tonalidad de todas las formulaciones está dentro del Universo Natural del Bronceado y del Color, las formulaciones de DHA que contienen las meroesferas derivadas de colesterol exhiben el color más fuerte.

Ejemplo 4

Este estudio clínico se diseña para investigar la intensidad y la tonalidad del autobronceado con una formulación que contiene diferentes combinaciones de Meroesferas, liposomas vacíos y ácido ursólico. Se analizan los siguientes materiales:

1. Control: 3% de DHA, 5% de pentilenglicol
2. 3% de DHA, 5% de pentilenglicol / liposoma vacío
3. 3% de DHA, 5% de pentilenglicol / 0,05% de ácido ursólico
4. 3% de DHA, 5% de pentilenglicol / 3,6% de oleanolina DPG (extracto de hoja de olivo)
5. 3% de DHA, 5% de pentilenglicol / liposoma vacío / 0,05% (de ácido ursólico)
6. 3% de DHA, 5% de pentilenglicol / 3% de meroesferas
7. 7% de DHA; superbronceado sin sol

Procedimiento

Un total de cuarenta y tres panelistas participaron en el estudio. El panel es dividido en siete grupos de 7-8

5 correspondientes a los siete materiales de ensayo. Los panelistas aplican la formulación “control” que contiene 3% de DHA-PG en el brazo derecho y el material de ensayo asignado en el otro brazo. Para cada panelista se dispensan cantidades exactas de los materiales de ensayo (800 µl de cada uno) sobre los antebrazos y los panelistas los mezclan. Las mediciones del color se obtienen con el cromámetro antes del tratamiento y a las 5 horas y a las 24 horas.

La disminución de la reflectancia y el incremento de la coloración roja y la coloración amarilla (valores ΔL^* , Δa^* y Δb^*) obtenidos en el cromámetro se calculan en comparación con el color de la piel basal. El cambio total de color ΔE^* se calcula para cada punto de tiempo del siguiente modo.

$$\Delta E^* = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

10 Para evaluar la tonalidad se calcula el Chroma (ΔC^*) y se representa contra la reflectancia (valores ΔL^*) en el “Universo Natural del Bronceado”. Este Universo Natural es la gama de colores del bronceado obtenido mediante una o varias exposiciones al sol. El Chroma se calcula del siguiente modo:

$$\Delta C^* = \sqrt{(\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

15 Los valores rojos (Δa^*) se representaron contra la coloración amarilla (valores Δb^*) en el “Universo Natural del Color”, que exhibe la gama de coloración de un bronceado solar.

Resultados

20 Volviendo a las figuras, existe una disminución de la reflectancia de la piel y un incremento del enrojecimiento de la piel y la coloración amarilla, debido al efecto de bronceado de los productos de bronceado de autoacción. Como se observa en la Figura 7, ni la adición de liposomas vacíos ni el ácido ursólico solo cambian el efecto de autobronceado de la formulación de 3% de DHA. Una combinación de liposomas vacíos y ácido ursólico mejora ligeramente el efecto de bronceado sin sol de 3% de DHA. Las meroesferas que contienen ácido ursólico exhiben el bronceado sin sol más oscuro de la piel. El extracto de hoja de olivo también mejora ligeramente el efecto de autobronceado de 3% de DHA.

25 Las figuras 8 y 9 representan la tonalidad de las formulaciones en el punto de tiempo de 24 horas representadas en el Universo Natural del Bronceado y del Color. Este Universo representa la tonalidad de un bronceado solar. La tonalidad de todas las formulaciones analizadas está dentro del Universo Natural del Bronceado (Figura 8).

30 Debe entenderse que se pretende que las formas específicas de la invención ilustradas y descritas en el presente documento sean solo representativas. Los cambios, incluidos, entre otros, los sugeridos en esta memoria descriptiva, se pueden realizar en las realizaciones ilustradas sin derivarse de las enseñanzas claras de la divulgación. De acuerdo con lo anterior, se debe hacer referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas en la determinación del alcance completo de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica para autobronceado de la piel, que comprende:
ácido ursólico encapsulado en liposoma;
agente de autobronceado; y
un vehículo cosméticamente aceptable.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el ácido ursólico está presente en el liposoma de 0,001% a 0,9 % en peso del liposoma.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente de autobronceado es dihidroxiacetona y es encapsulado en un liposoma.
4. La composición de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un potenciador de la penetración seleccionado del grupo que consiste en alquilbenzoato de C12-15, pentilenglicol, polietilenglicol, etoxidiglicol, dimetilsulfóxido, laurilsulfato sódico, polisorbato-polietilensorbitán-monolaurato, lecitina y mezclas de los mismos.
5. La composición de la reivindicación 1, que comprende además pentilenglicol.
6. Un procedimiento de bronceado de la piel que comprende aplicar a la piel una composición que comprende un ácido ursólico encapsulado en liposoma, dihidroxiacetona y un vehículo cosméticamente aceptable.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el ácido ursólico está presente en el liposoma de 0,001% a 0,9 % en peso del liposoma.
8. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la dihidroxiacetona está encapsulada en un liposoma.
9. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la composición comprende adicionalmente un potenciador de la penetración seleccionado del grupo que consiste en alquilbenzoato de C12-15, pentilenglicol, polietilenglicol, etoxidiglicol, dimetilsulfóxido, laurilsulfato sódico, polisorbato-polietilensorbitán-monolaurato, lecitina y mezclas de los mismos.
10. El procedimiento de la reivindicación 6, que comprende además pentilenglicol.
11. Un procedimiento de bronceado de la piel que comprende aplicar a la piel una composición que comprende un ácido ursólico encapsulado en liposoma, dihidroxiacetona encapsulada en liposoma y un vehículo cosméticamente aceptable.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el ácido ursólico está presente en el liposoma de 0,001% a 0,9 % en peso del liposoma.
13. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que la composición comprende adicionalmente un potenciador de la penetración seleccionado del grupo que consiste en alquilbenzoato de C12-15, pentilenglicol, polietilenglicol, etoxidiglicol, dimetilsulfóxido, laurilsulfato sódico, polisorbato-polietilensorbitán-monolaurato, lecitina y mezclas de los mismos.
14. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que la composición comprende además pentilenglicol.

Cambio total de color
(valores ΔE^*)

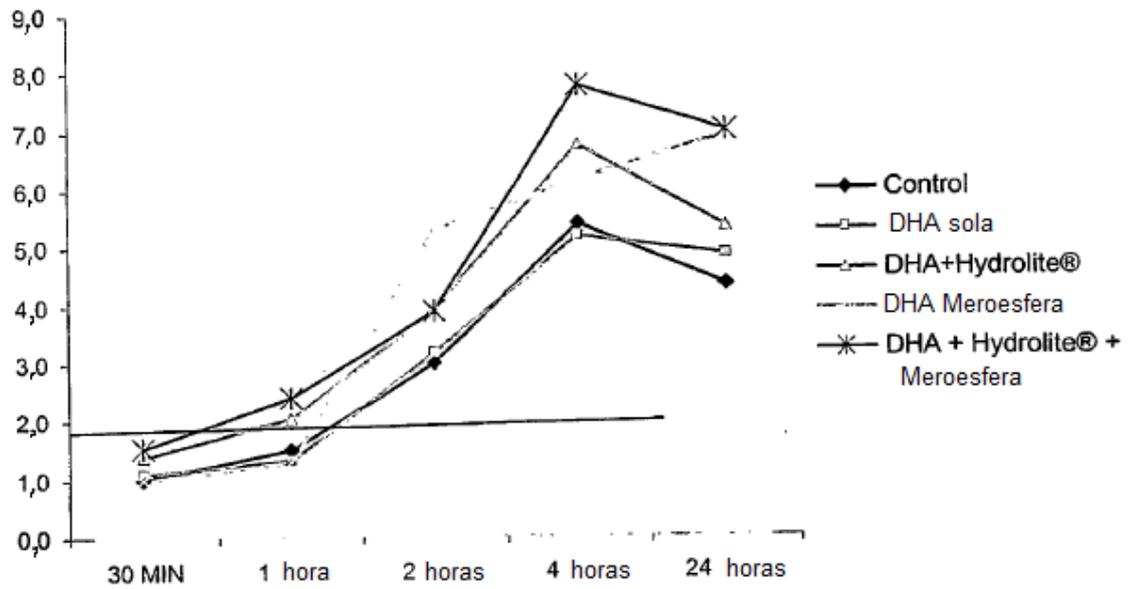


FIG. 1

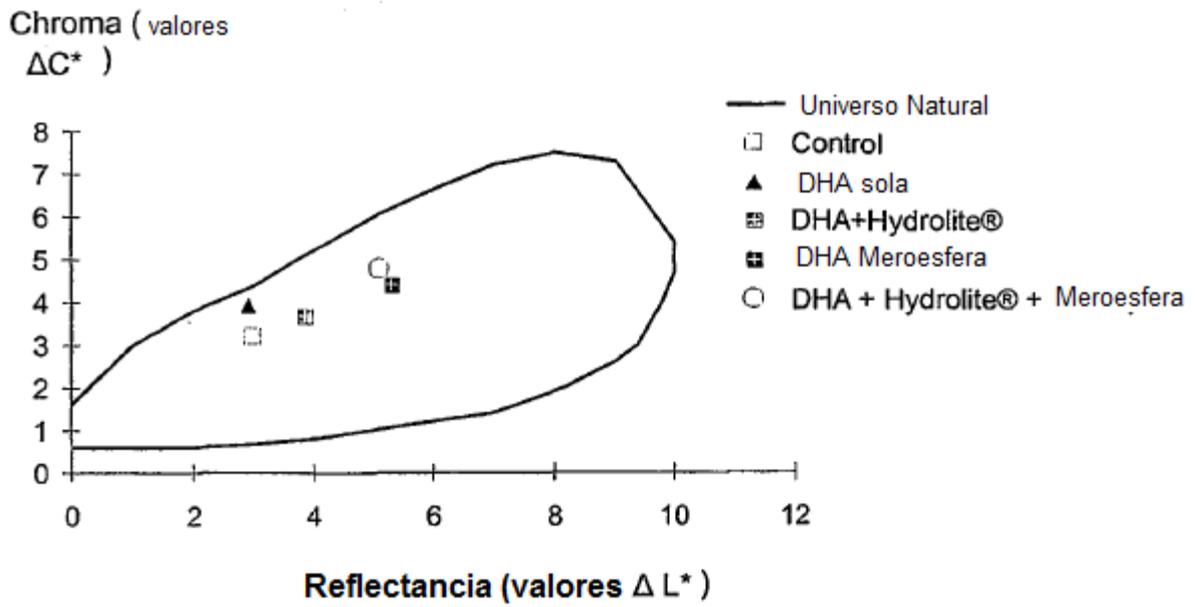


FIG. 2

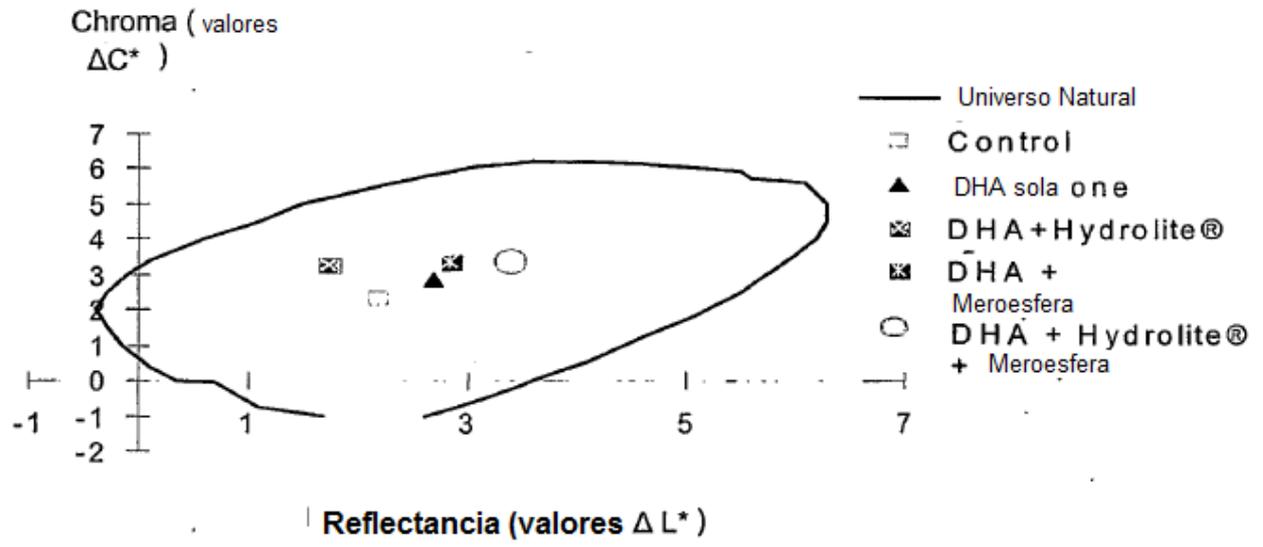


FIG. 3

Cambio total de color (valores ΔE^*)

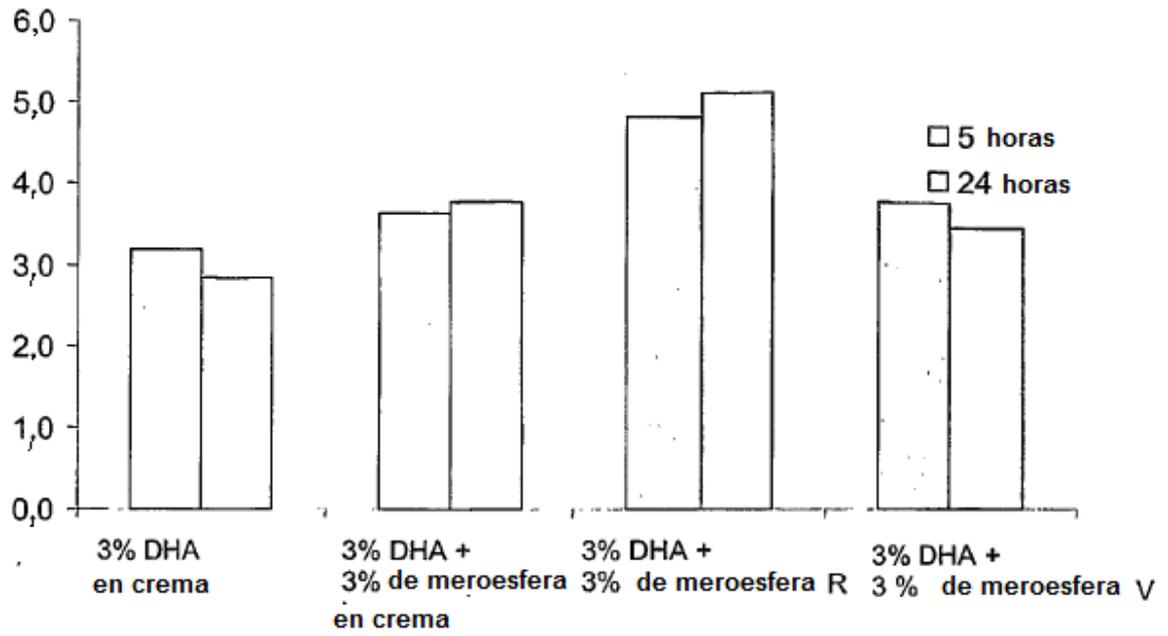


FIG. 4

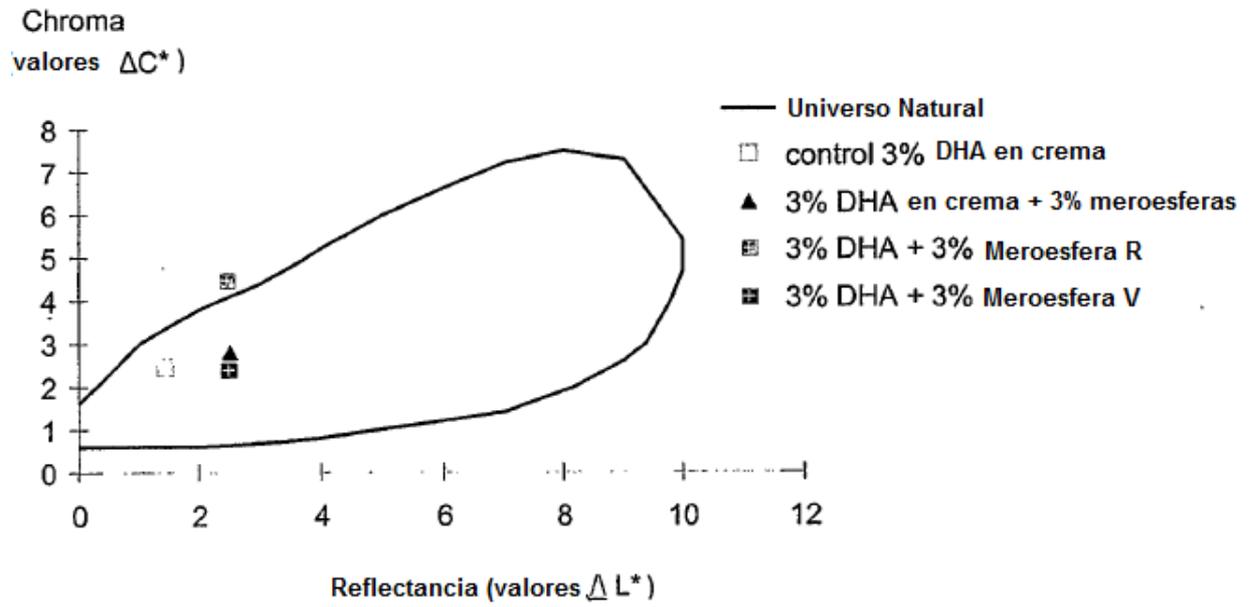


FIG. 5

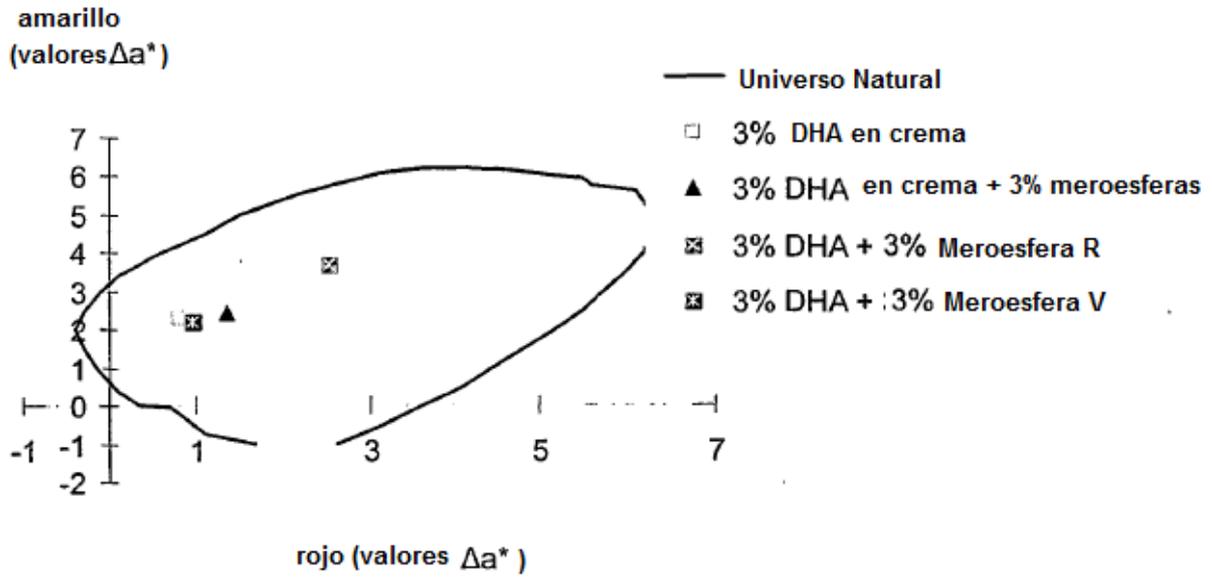
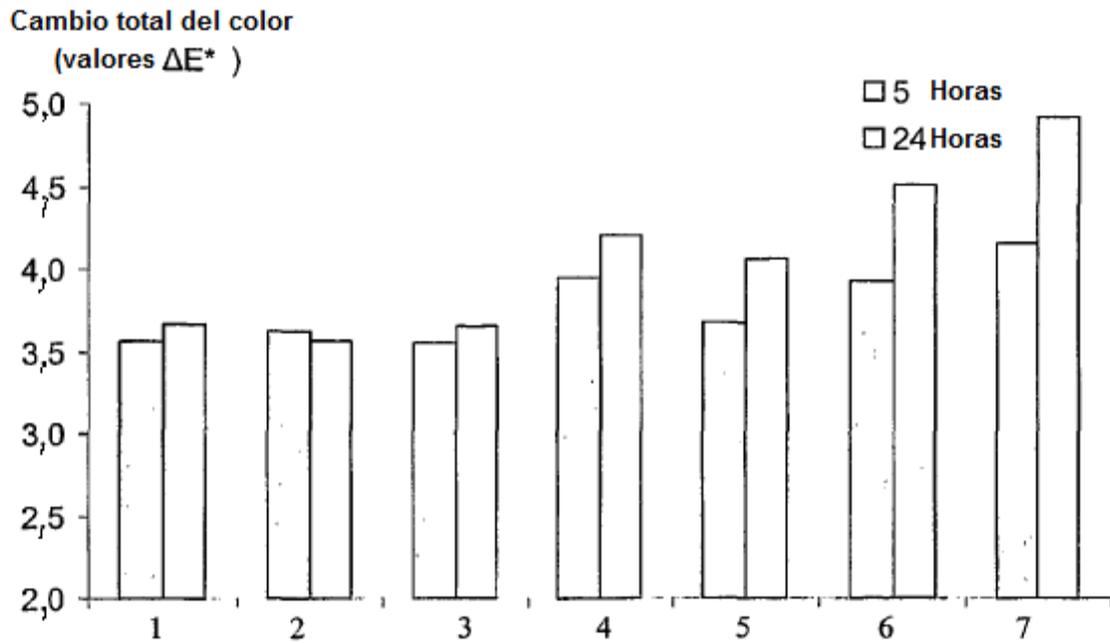


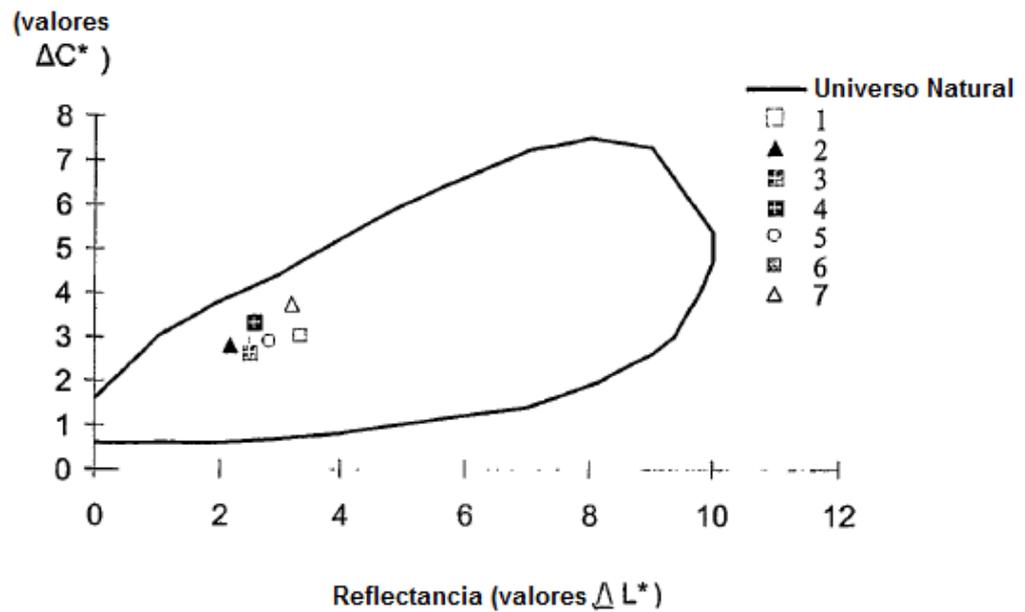
FIG. 6



Leyenda

1. 3% DHA + pentilenglicol (control)
2. 3% DHA + pentilenglicol + liposoma vacío
3. 3% DHA + pentilenglicol + 0,05% de ácido ursólico
4. 3% DHA + pentilenglicol + oleonolina DPG (extracto de hoja de olivo)
5. 3% DHA + 5% pentilenglicol + liposoma vacío + 0,05% de ácido ursólico
6. 3 % DHA + 5% pentilenglicol + 3% de meroesfera
7. 7 % DHA

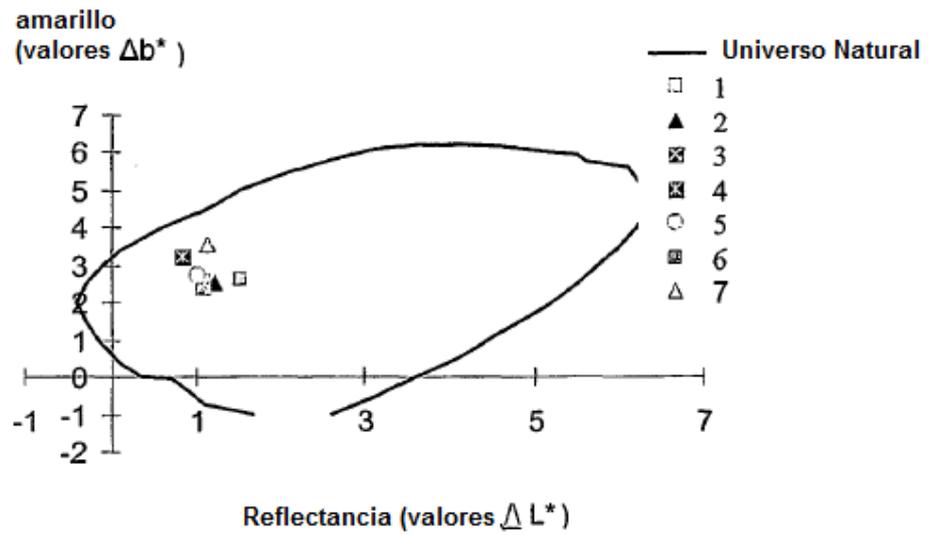
FIG. 7



Leyenda

1. 3% DHA + pentilenglicol (control)
2. 3% DHA + pentilenglicol + liposoma vacío
3. 3% DHA + pentilenglicol + 0,05% de ácido ursólico
4. 3% DHA + pentilenglicol + oleonolina DPG (extracto de hoja de olivo)
5. 3% DHA + pentilenglicol + liposoma vacío + 0,05% de ácido ursólico
6. 3 % DHA + 5% pentilenglicol + 3% de meroesfera
7. 7 % DHA

FIG. 8



Leyenda

1. 3% DHA + pentilenglicol (control)
2. 3% DHA + pentilenglicol + liposoma vacío
3. 3% DHA + pentilenglicol + 0,05% de ácido ursólico
4. 3% DHA + pentilenglicol + oleonolina DPG (extracto de hoja de olivo)
5. 3% DHA + pentilenglicol + liposoma vacío + 0,05% de ácido ursólico
6. 3 % DHA + 5% pentilenglicol + 3% de meroesfera
7. 7 % DHA

FIG. 9