

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 914**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/365** (2006.01)  
**A61K 8/368** (2006.01)  
**A61K 8/19** (2006.01)  
**A61K 8/67** (2006.01)  
**A61Q 19/08** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.1999 E 08017089 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2193778**

54 Título: **Composición para el cuidado de la piel**

30 Prioridad:

**12.11.1998 US 107956 P**  
**03.06.1999 US 325452**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.04.2015**

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER  
COMPANIES, INC. (100.0%)  
1 JOHNSON & JOHNSON PLAZA  
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003 , US**

72 Inventor/es:

**COLE, CURTIS A.;  
FLACK, LAURA E.;  
KAMINSKI, CLAUDIA y  
VAN LEEUWEN, VICTORIA**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 532 914 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).

**Composición para el cuidado de la piel**

**Descripción**

5 Esta solicitud es una continuación en parte de la U.S. N° de Serie 09/325.452, presentada el 3 de Junio de 1999. que reivindica prioridad de la U.S. N° de Serie 60/107.956, presentada el 12 de Noviembre de 1998.

**CAMPO TÉCNICO**

10 Esta invención se refiere a composiciones para el cuidado de la piel que incluyen, en una sola formulación, los ingredientes beneficiosos para la piel envejecida o foto-dañada, retinol y un ácido.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15 El retinol o el alcohol de vitamina A es útil en la reducción de líneas finas, arrugas y las manchas por hiperpigmentación de la piel. Los hidroxiácidos, y particularmente, los alfa-hidroxiácidos, son útiles en el aumento del aclaramiento de la superficie cutánea, en el aumento de la renovación celular, y en el aumento de la luminosidad y de la suavidad de la piel. El ácido ascórbico tiene actividad en la permeabilidad cutánea y en la síntesis de colágeno.

20 Sin embargo, el retinol es físicamente inestable y se degrada rápidamente cuando se almacena a un pH menor de aproximadamente 5. Por otro lado, los ácidos tales como hidroxiácidos, y particularmente, los alfa-hidroxiácidos y el ácido ascórbico, no son activos en el aumento de la renovación celular de la piel, de la exfoliación, de la permeabilidad cutánea y/o de la síntesis de colágeno a pH por encima de aproximadamente 5.

25 Por consiguiente, el retinol y los hidroxiácidos y/o el ácido ascórbico se han envasado generalmente por separado. El retinol se envasa comúnmente en un vehículo a un pH por encima de aproximadamente 5, mientras que los alfa-hidroxiácidos y el ácido ascórbico se envasan a un pH de aproximadamente 4 o menor. Por lo tanto, se deben aplicar dos productos por separado para conseguir el beneficio de ambos ingredientes.

30 Los inventores han descubierto una composición única que incluye ambos ingredientes, en la que ambos ingredientes son estables, y en la que ambos ingredientes son activos en el momento de aplicación a la piel.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS:**

35 La figura 1 es una ilustración gráfica del pH de la piel frente al tiempo tras el tratamiento.  
La figura 2 es una ilustración gráfica de la proliferación celular medida como la pendiente de la fluorescencia tras el tratamiento.  
40 La figura 3 es una ilustración gráfica que compara la actividad de alfa-hidroxiácidos neutralizados con hidróxido de amonio e hidróxido de sodio en combinación con retinol.  
La figura 4 es una ilustración gráfica del pH de la piel frente al tiempo tras el tratamiento.

**RESUMEN DE LA INVENCION**

45 La presente invención se define en las reivindicaciones añadidas.

También se proporcionan composiciones de las reivindicaciones para su uso en procedimientos para reducir las líneas finas, las arrugas, la rugosidad cutánea y el tamaño de poro, y para aumentar el aclaramiento de una superficie cutánea, la renovación celular, la luminosidad de la piel y la suavidad cutánea en un animal, por ejemplo, en un mamífero, tal como un ser humano, en necesidad del mismo. Las composiciones como se han descrito anteriormente se administran tópicamente a la piel del animal

50 También se proporcionan los procedimientos para preparar las composiciones anteriores.

55 Hay otras características y ventajas de la invención que resultarán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención, de las figuras y de las reivindicaciones.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

60 Las presentes formulaciones proporcionan composiciones que tienen un pH de almacenamiento de 5-6. Esto proporciona una estabilidad en almacenamiento para el compuesto de retinol. Sin embargo, el pH de estas composiciones cae por debajo de 5 cuando se aplican sobre la piel. Esto permite que el(los) hidroxiácido(s) y/u otro(s) ácido(s) beneficioso(s) de las mismas se vuelvan activos tras la aplicación de la composición en la piel.

65 Los retinoides adecuados para su uso en la presente invención son preferiblemente inestables o sensibles

al pH, en tanto en cuanto son química y físicamente inestables a pH relativamente bajo, tal como, por ejemplo, a un pH menor de aproximadamente 5, tal como retinol y sus derivados. Los retinoides adecuados incluyen, pero no se limitan a, retinol y sus derivados, tales como palmitato de retinilo y acetato de retinilo; retinaldehído; y compuestos similares que se unen a receptores de retinoides.

5 El retinol también se conoce como alcohol de vitamina A. El retinol es química y físicamente inestable a un pH por debajo de aproximadamente 5. Es útil en la reducción de las líneas finas y las arrugas de la piel. También es útil en la reducción de manchas por hiperpigmentación de la piel. También pueden ser útiles otros retinoides que tienen una estabilidad dependiente del pH en combinación con o en lugar del retinol en la presente invención.

10 El ácido dermatológicamente activo puede ser un ácido cosméticamente activo o un ácido farmacéuticamente activo, tal como, por ejemplo, un hidroxiácido, ácido ascórbico o uno de sus derivados, ácido lipoico, ácido dihidrolipoico o una combinación de los mismos.

15 Los hidroxiácidos útiles en la presente invención son bien alfa- o beta-hidroxiácidos, poli-hidroxiácidos o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Preferiblemente, el hidroxiácido es un alfa-hidroxiácido. Los ejemplos de alfa-hidroxiácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido glicólico, ácido málico, ácido tartárico, ácido piúrico, ácido cítrico, o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Se hace una mención especial del ácido glicólico.

20 Los beta-hidroxiácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido salicílico.

En la patente estadounidense N° 5.889.054, se revelan otros hidroxiácidos adecuados.

25 Otros ácidos adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus derivados, ácido lipoico y ácido dihidrolipoico. Los derivados de ácido ascórbico adecuados incluyen, pero no se limitan a, ascorbil-fosfato de magnesio; ascorbil-fosfato de sodio; ascorbato de sodio; y ascorbil-glucósidos.

30 El segundo agentes neutralizante en la composición es 2-dimetilaminoetanol (dimetil-MEA).

El hidróxido de amonio se añade comúnmente como una solución que contiene del aproximadamente 27 al aproximadamente 31 por ciento en peso de hidróxido de amonio en base al 100 por cien en peso de la solución de hidróxido de amonio total.

35 Las composiciones de la presente invención también pueden incluir otros adyuvantes, tales como, tales como, por ejemplo, vehículos incluyendo, pero no limitándose a, agua o alcohol; humectantes, incluyendo, pero no limitándose a, glicerina; agentes de tamponamiento incluyendo, pero no limitándose a, ácido cítrico y citrato de sodio; ajustadores de la viscosidad, incluyendo, pero no limitándose a, agentes gelificantes de carbómeros, derivados de goma y otros agentes controladores, disminuidotes o aumentadores de la viscosidad; conservantes incluyendo, pero no limitándose a, parabenos, tales como metilparabeno y propilparabeno, y fenoxietanol; emulsionantes incluyendo, pero no limitándose a, polisorbato 80, glicerildestearato, esteariléter POE 10, esteareth 10, ceateareth 20 y alcohol estearílico, y cetareth 20 y alcohol cetearílico; agentes acondicionadores incluyendo, pero no limitándose a, octil-hidroxiestearato, alcohol estearílico, lactosa y dimeticona; emolientes, incluyendo, pero no limitándose a, colesterol NF, vaselina, aceites minerales y ésteres, incluyendo, pero no limitándose a, isopropil-miristato, isopropil-palmitato, polímero 1-deceno (hidrogenado) y benzoatos alcohólicos(C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub>); espesantes, incluyendo, pero no limitándose a, aglutinantes, poliacrilamida, isoparafina C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub> y laureth-7; antioxidantes, incluyendo, pero no limitándose a, ácido ascórbico, hidroxitolueno butilado (BHT), acetato de tocoferilo, y similares; estabilizantes UV; absorbentes de radiación UV (filtros de protección solar); perfumes; colorantes; agentes quelantes, incluyendo, pero no limitándose a, etilendiaminotetraacetato de disodio (EDTA); o cualquier otra combinación de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos de estos adyuvantes se revelan en "the International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook", XVII Ed. (1997).

55 Estas composiciones se pueden formular como cremas, geles o líquidos, y preferiblemente, se preparan como lociones. Estas composiciones se pueden preparar como liposomas, incluyendo, pero no limitándose a, vesículas unilamelares, multilamelares o paucilamelares; nanoesferas, microesponjas; emulsiones, tales como una emulsión múltiple y una emulsión limpiadora; o cualquier combinación de cualquiera de las anteriores mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En una realización, la composición se prepara como una vesícula paucilamelar que tiene, por ejemplo, entre 2 y 10 bicapas lipídicas y un núcleo lipófilo que puede contener un aceite apolar o una cera.

60 Las composiciones se neutralizan hasta un pH de 5 a 6. La cantidad de hidróxido de amino y, opcionalmente, el segundo agente neutralizante útil en la presente memoria es esa cantidad suficiente para ajustar el pH de las composiciones hasta los intervalos de pH anteriores. La cantidad de hidróxido de amonio de las composiciones de la presente invención es preferiblemente esa cantidad suficiente para ajustar el pH del ácido hasta

65

al menos 5.

5 Un procedimiento preferido de preparación incluye neutralizar la composición hasta un pH de aproximadamente 4.0 o menor con el segundo agente neutralizante anteriormente mencionado y luego neutralizar la composición hasta un pH de al menos 5 con hidróxido de amonio.

10 La cantidad de retinoide de estas composiciones es comúnmente una cantidad eficaz para reducir las líneas finas, las arrugas o la manchas por hiperpigmentación. Preferiblemente, la cantidad de retinol es al menos aproximadamente del 0,01 por ciento en peso y, lo más preferible es que sea del al menos aproximadamente 0,15 por ciento en peso, en base al 100 por cien de peso de la composición total.

15 La cantidad de ácido, sal de amonio de ácido u otra sal del ácido es comúnmente una cantidad eficaz para aumentar el aclaramiento de la superficie cutánea, la renovación celular, la luminosidad de la piel, la suavidad de la piel, la permeabilidad cutánea o la síntesis de colágeno. Preferiblemente, esta cantidad varía del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 20 por ciento en peso en base al 100 por cien de peso de la composición total. Más preferiblemente, esta cantidad varía del aproximadamente 1 al aproximadamente 12 por ciento en peso, y lo más preferible es que esta cantidad sea del aproximadamente 4 al aproximadamente 8 por ciento en peso, en base al 100 por cien de peso de la composición total.

20 La composición preferiblemente contiene del aproximadamente 1 al aproximadamente 99 por ciento en peso, y más preferiblemente, del aproximadamente 60 al aproximadamente 95 por ciento en peso de agua, en base al 100 por cien de peso de la composición total.

25 Generalmente, la composición contiene suficiente espesante para conferir cuerpo a la composición sin hacer que se vuelva tan viscosa como para que no se pueda extender. La composición también contiene preferiblemente hasta el aproximadamente 5 por ciento en peso de un ajustador de la viscosidad, hasta el aproximadamente 20 por ciento en peso de un emoliente, del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 10 por ciento en peso de un emulsionante, hasta el aproximadamente 5 por ciento en peso de un agente de extendimiento, hasta el aproximadamente 10 por ciento en peso de un espesante, un conservante, un agente quelante y un humectante, en base al 100 por cien en peso de la composición total. Más preferiblemente, la composición contiene del aproximadamente 0,1 al aproximadamente 2 por ciento en peso de un ajustador de la viscosidad, del aproximadamente 3 al aproximadamente 5 por ciento en peso de un emulsionante, del aproximadamente 1 al aproximadamente 2 por ciento en peso de un agente de extendimiento, una cantidad antimicrobianamente eficaz de un conservante, y del aproximadamente 3 al aproximadamente 5 por ciento en peso de un espesante, en base al 100 por cien en peso de la composición total.

40 Sin quedar vinculados a ninguna teoría, los solicitantes creen que usando la sal de amonio del ácido, el pH durante el almacenamiento de la presente composición puede permanecer por encima de 5, proporcionando así una atmósfera estable para el retinol y cualquier otro ingrediente sensible al pH. Sin embargo, cuando se aplica sobre la piel, el pH de la sal de amonio del ácido varía mediante la volatilización del amonio. El pH cae hasta un intervalo en el que el ácido puede producir cambios beneficiosos.

45 Las composiciones se pueden aplicar tópicamente a un mamífero y, preferiblemente, a un ser humano en necesidad de un retinoide, ácidos o una combinación de los mismos. Comúnmente, la cantidad aplicada será esa cantidad eficaz para conseguir el objetivo de la solicitud.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitación. Todas las cantidades se proporcionan en porcentajes en peso en base al 100 por cien en peso de la composición total a no ser que se indique lo contrario.

#### 50 Ejemplo 1

55 Se preparó una composición de retinol/alfa-hidroxiácido que tenía la formulación de la tabla 1 y un pH de aproximadamente 6, y que contenía vesículas paucilamelares mediante un procedimiento mezclado por cizalla. El aparato usado para preparar los liposomas mediante el procedimiento de mezclado por cizalla se describe en la patente estadounidense n.º: 4.895.452, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Se calentó una mezcla que contenía las cantidades apropiadas de los ingredientes de la fase lipídica en un recipiente a aproximadamente 75°C hasta que todos los lípidos se hubieron fundido. Entonces se enfrió la mezcla de lípidos hasta aproximadamente 65°C. Se mezclaron todos los ingredientes para la fase acuosa, se calentaron hasta aproximadamente 75°C hasta disolverlos y luego se enfriaron hasta aproximadamente 60°C. Entonces se vertió la fusión de lípidos y la mezcla en fase acuosa en recipientes separados del aparato de mezclado por cizalla. Se encendió la bomba de desplazamiento positivo para las líneas de alimentación de la fusión de lípidos y la mezcla en fase acuosa. Se ajustó la tasa de alimentación en 1 parte de lípido por cada 4 partes de fase acuosa. Se introdujeron en una cámara cilíndrica de mezclado a través de chorros de inyección la mezcla en fase acuosa y la fusión de lípidos tangencialmente con respecto a la pared del cilindro. En la cámara de mezclado, las dos corrientes del líquido fluyente interseccionan de tal manera que provocan el mezclado por cizalla que conduce a la formación de los

liposomas. Entonces se retiraron los liposomas formados por un tubo de salida y se transfirieron a una vesícula de mezclado de Cafero. Se enfriaron los liposomas hasta 40°C, mezclando a 200 rpm. Tras el enfriamiento, se añadieron consecutivamente los componentes de adición individual de la tabla 1. Entonces se mezcló la mezcla resultante a 200 rpm durante aproximadamente 30 minutos. Se dejó enfriar la formulación hasta la temperatura ambiente en condiciones ambiente.

5

<b>Tabla 1</b>			
<b>Formulación a pH 6 de liposomas de retinol/alfa-hidroxiácido</b>			
<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>NOMBRE QUÍMICO</b>	<b>FUNCIÓN</b>	<b>% P/P</b>
<b>FASE ACUOSA</b>			
Deionized Water	Agua D.I.	Vehículo	60,93
Glycerin 916	Glicerina	Humectante	4
Citric Acid	Ácido cítrico	Agente tamponamiento	de 0,13
Sodium Citrate	Citrato de sodio	Agente tamponamiento	de 0,5
Sodium Chloride	Cloruro de sodio	Ajustador de la viscosidad	de 0,1
Methyl Parasept	Metilparabeno	Conservante	0,25
Propyl Parasept	Propilparabeno	Conservante	0,15
Tween 80	Polisorbato 80	Emulsionante	0,7
Glypure (70%)	Ácido glicólico	Acondicionador cutáneo	5,71
NH <sub>4</sub> OH <sup>^</sup>	Hidróxido de amonio (solución del 27 al 31%)	Ajustador del pH (pH = 6)	3,2
<b>FASE LIPIDICA</b>			
Wickenol 171	Hidroxiestearato de octilo	Agente acondicionador	5,8
Kessco GDS	Diestearato de glicerilo	Emulsionante	2,8
Cholesterol, NH	Colesterol NF	Emulsionante	1
BRIJ 76	Esteariléter POE 10	Emulsionante	1,4
Protocol ST 20G	Cetareth 20 y alcohol estearílico	Emulsionante	3
Protocol CS 20D	Cetareth 20 y alcohol estearílico	Emulsionante	3
Stearyl Alcohol	Alcohol estearílico	Acondicionador cutáneo	0,5
Retinol 50CTM <sup>**</sup>	Retinol en Polisorbato 20	Acondicionador cutáneo	0,4
BHT	BHT	Antioxidante	0,1
Vitamin E Acetate	Acetato de tocoferilo	Antioxidante	0,1
<b>COMPONENTES DE ADICIÓN INDIVIDUAL</b>			
Emeressence 1160	Fenoxietanol	Conservante	0,73
Dimethicone 47V	Dimeticona 100 cSt	Acondicionador cutáneo	2,5
Sepigel 305	Poliacrilamida, Isoparrifina(C <sub>13</sub> -C <sub>24</sub> ) y Laureth-7	Espesante	3
<sup>**</sup> Retinol 50C <sup>TM</sup> está disponible en BASF de Mount Olive, NJ, y contiene el 50% en peso de retinol. <sup>^</sup> Cantidad de NH <sub>4</sub> OH necesaria para alcanzar el pH de 6 estimado; cada lote se valorará hasta un pH = 6.			

Se aplicó la formulación en la piel y se midió el pH de la piel a lo largo del tiempo. En la figura 1, se ilustran los resultados. El pH de la preparación descendió hasta aproximadamente 4,1 a los 15 minutos de la aplicación. Esto redujo el pH de la piel hasta aproximadamente 4.

Ejemplo comparativo 1A

65

Se preparó una composición que contenía retinol/alfa-hidroxiácido que tenía la formulación de la tabla 2 y un pH de aproximadamente 4 según lo descrito en el ejemplo 1. La cantidad de hidróxido de amonio de esta composición fue aproximadamente la mitad de la cantidad incorporada en la composición del ejemplo 1.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

<b>Tabla 2</b>			
<b>Formulación a pH 4 de liposomas de retinol/alfa-hidroxiácido</b>			
<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>NOMBRE QUÍMICO</b>	<b>FUNCIÓN</b>	<b>% P/P</b>
<b>FASE ACUOSA</b> (qs con agua D.I.)			
Deionized Water	Agua D.I.	Vehículo	62,43
Glycerin 916	Glicerina	Humectante	4
Citric Acid	Ácido cítrico	Agente tamponamiento	de 0,13
Sodium Citrate	Citrato de sodio	Agente tamponamiento	de 0,5
Sodium Chloride	Cloruro de sodio	Ajustador de la viscosidad	de la 0,1
Methyl Parasept	Metilparabeno	Conservante	0,25
Propyl Parasept	Propilparabeno	Conservante	0,15
Tween 80	Polisorbato 80	Emulsionante	0,7
Glypure (70%)	Ácido glicólico	Acondicionador cutáneo	5,71
NH <sub>4</sub> OH <sup>^</sup>	Hidróxido de amonio (solución del 27 al 31%)	Ajustador del pH (pH = 6)	1,7
<b>FASE LIPÍDICA</b>			
Wickenol 171	Hidroxiestearato de octilo	Agente acondicionador	5,8
Kessco GDS	Diestearato de glicerilo	Emulsionante	2,8
Cholesterol, NH	Colesterol NF	Emulsionante	1
BRIJ 76	Esteariléter POE 10	Emulsionante	1,4
Protocol ST 20G	Cetareth 20 y alcohol estearílico	Emulsionante	3
Protocol CS 20D	Cetareth 20 y alcohol estearílico	Emulsionante	3
Stearyl Alcohol	Alcohol estearílico	Acondicionador cutáneo	0,5
Retinol 50C <sup>TM**</sup>	Retinol en Polisorbato 20	Acondicionador cutáneo	0,4
BHT	BHT	Antioxidante	0,1
Vitamin E Acetate	Acetato de tocoferilo	Antioxidante	0,1
<b>COMPONENTES DE ADICIÓN INDIVIDUAL</b>			
Emeressence 1160	Fenoxietanol	Conservante	0,73
Dimethicone 47V	Dimeticona 100 cSt	Acondicionador cutáneo	2,5
Sepigel 305	Poliacrilamida, Isoparrifina(C <sub>13</sub> -C <sub>24</sub> ) y Laureth-7	Espesante	3
**Retinol 50C <sup>TM</sup> está disponible en BASF de Mount Olive, NJ, y contiene el 50% en peso de retinol. ^Cantidad de NH <sub>4</sub> OH necesaria para alcanzar el pH de 4 estimado.			

Se aplicó la formulación en la piel y se midió el pH de la piel a lo largo del tiempo. En la figura 1, se ilustran los resultados.

60

Ejemplo comparativo 1B

Se preparó una composición que contenía retinol/alfa-hidroxiácido según lo descrito en el ejemplo 1 anterior, a excepción de que se sustituyó el hidróxido de sodio por hidróxido de amonio.

65

Se aplicó la formulación en la piel y se midió el pH de la piel a lo largo del tiempo. En la figura 1, se ilustran los resultados.

Ejemplo comparativo 1C

5 Se preparó una composición que contenía alfa-hidroxiácido con el 8 por ciento en peso de glicolato de sodio a un pH de aproximadamente 3,5 y nada de retinol según lo descrito en el ejemplo 1 anterior.

10 Se aplicó la formulación en la piel y se midió el pH de la piel a lo largo del tiempo. En la figura 1, se ilustran los resultados.

Ejemplo 2

15 Se preparó una composición que contenía el 0,15 por ciento en peso de retinol y el 4 por ciento en peso de ácido glicólico, neutralizada con hidróxido de amonio a un pH de aproximadamente 6 según lo descrito en el ejemplo 1 anterior.

20 Se realizó un estudio *in vivo* de la actividad proliferativa sobre la piel. El marcador de la actividad proliferativa es un aumento de la señal fluorescente en la parte ultravioleta del espectro de luz. En el transcurso de los 11 días de aplicación, aumenta la fluorescencia de la epidermis (excitándose con una radiación de 296 nm, controlando la fluorescencia a 340 nm) con un aumento de la actividad de proliferación. Este marcador de la fluorescencia también aumenta tras otro tratamiento inductor de la proliferación tal como el *tape-stripping*, y se ha observado que guarda correlación con el aumento de la tasa de renovación celular medida mediante el aumento de la pérdida del tinte epidérmico cloruro de dansilo.

25 En la figura 2, se ilustra la pendiente del aumento de la fluorescencia.

Ejemplo comparativo 2A

30 Se realizó un estudio *in vivo* según lo descrito en el ejemplo 2 usando una preparación que no contenía ácido glicólico ni retinol a pH 6 (placebo).

35 En la figura 2, se ilustra la pendiente del aumento de la fluorescencia.

Ejemplo comparativo 2B

40 Se realizó un estudio *in vivo* según lo descrito en el ejemplo 2 usando una preparación que contenía el 4 por ciento en peso de ácido glicólico parcialmente neutralizado a pH 4 sin retinol (Avon ANEW®).

En la figura 2, se ilustra la pendiente del aumento de la fluorescencia.

Ejemplo comparativo 2C

45 Se realizó un estudio *in vivo* según lo descrito en el ejemplo 2 usando una preparación que contenía el 8 por ciento en peso de ácido glicólico parcialmente neutralizado a pH 3,8 sin retinol (Neutrogena HEALTHY SKIN®).

En la figura 2, se ilustra la pendiente del aumento de la fluorescencia.

Ejemplo comparativo 2D

50 Se realizó un estudio *in vivo* según lo descrito en el ejemplo 2 sobre piel sin tratar.

55 En la figura 2, se ilustra la pendiente del aumento de la fluorescencia.

La figura 2 ilustra un aumento significativo de la actividad de la fluorescencia y, por tanto, de la proliferación celular en la preparación de retinol/ácido glicólico del ejemplo 2 en comparación tanto con un placebo (ejemplo 2A) como con piel sin tratar (ejemplo 2D).

60 La figura 2 también ilustra un aumento significativo de la actividad fluorescente y, por tanto, de la proliferación celular en la preparación de retinol/ácido glicólico del ejemplo 2 que es similar a la de los productos que contienen ácido glicólico con pH de aproximadamente 4 (Ejemplos comparativos 2B-D).

Ejemplo 3

65

Se preparó una composición que contenía el 0,15 por ciento en peso de retinol y el 4 por ciento en peso de ácido glicólico, neutralizada hasta un pH de 5,5 con hidróxido de amonio según lo descrito en el ejemplo 1.

5

La fluorescencia se midió como en el ejemplo 2. En la figura 3, se ilustran los resultados.

Ejemplo comparativo 3A

10

Se preparó una composición que contenía el 0,15 por ciento en peso de retinol y el 4 por ciento en peso de ácido glicólico neutralizada hasta un pH de 5,5 con hidróxido de sodio según lo descrito en el ejemplo 1.

La fluorescencia se midió como en el ejemplo 2. En la figura 3, se ilustran los resultados.

Ejemplo comparativo 3B

15

La fluorescencia de la piel sin tratar se midió como en el ejemplo 2. En la figura 3, se ilustran los resultados.

20

La figura 3 ilustra que mientras que el glicolato de amonio (ejemplo 3) se disocia cuando se aplica en la piel, el glicolato de sodio aparentemente no lo hace (ejemplo comparativo 3A). Lo último da como resultado un pequeño cambio en la actividad proliferativa de la piel, y por tanto no aporta ningún beneficio aparente a la piel.

Ejemplo 4

25

Se almacenó una composición preparada como en el ejemplo 1 durante 13 semanas a 40°C (simulando 2 años de envejecimiento ambiente). Esta preparación conservó el 87% del contenido de retinol original tras el almacenamiento.

Ejemplo comparativo 4A

30

Se almacenó una composición preparada como en el ejemplo comparativo 1A durante 13 semanas a 40°C (simulando 2 años de envejecimiento ambiente). Esta preparación conservó el 52% del contenido de retinol original tras el almacenamiento.

Ejemplo 5

35

Se preparó una composición que contenía retinol/alfa-hidroxiácido que tenía la formulación de la tabla 3 y que contenía vesículas paucilamelares como en el ejemplo 1 anterior. Tras la adición de los componentes individualmente, se añadió una suspensión de agua y Cabopol ETD 2020 a la composición. Se añadieron Mirasil DM 100 y Fenoxetol a la misma consecutivamente, mezclando a 200 rpm durante aproximadamente 30 minutos. Se dejó enfriar la formulación hasta aproximadamente 25°C en condiciones ambiente. La composición no contenía hidróxido de amonio.

45

50

55

60

65

Tabla 3

	<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>NOMBRE QUÍMICO</b>	<b>FUNCIÓN</b>	<b>% P/P</b>
5	<b>FASE LIPÍDICA</b>			
	Brij 76	Steareth-10		1,4
	Kessco GDS	Diestearato de glicerilo	Emulsionante	2,8
10	Cholesterol, NF	Colesterol	Emulsionante	1
	Procol ST 20G	Cetareth 20 y alcohol estearílico	Emulsionante	3
	Procol CS 20D	Cetareth 20 y alcohol estearílico	Emulsionante	3
15	Lanol S	Alcohol estearílico	Acondicionador cutáneo	0,5
	Wickenol 171	Hidroxiestearato de octilo	Agente acondicionador	5,8014
20	BHT	BHT	Antioxidante	0,1
	Tween 80	Polisorbato 80	Emulsionante	0,7
	Retinol 50C <sup>TM</sup> **	Retinol en Polisorbato-20	Acondicionador cutáneo	0,25
25	<b>FASE ACUOSA</b>			
	Eau purifiée	Agua	Vehículo	41,0843
	Pricerin 9099	Glicerina	Humectante	4
30	Methylparaben	Metilparabeno	Conservante	0,25
	Propylparaben	Propilparabeno	Conservante	0,15
	Disodium EDTA	EDTA de disodio		0,1
35	Lactose Rectapur	Lactosa		5
	Glypure 70%	Ácido glicólico (70%)	Acondicionador cutáneo	5,7143
	Sodium Hydroxide	Hidróxido de sodio	Ajustador del pH	1,32
40	Eau purifiée	Agua	Vehículo	20
	Carbopol ETD 2020	Polímero entrecruzado de acrilatos/acrilato de alquilo(C <sub>10</sub> -C <sub>30</sub> )	Espesante	0,6
45	<b>COMPONENTES DE ADICIÓN INDIVIDUAL</b>			
	Mirasil DM 100	Dimeticona	Acondicionador cutáneo	2,5
	Phenoxetol	Fenoxietanol	Conservante	0,73
50	**Retinol 50C <sup>TM</sup> está disponible en BASF de Mount Olive, NJ, y contiene el 50% en peso de retinol.			

Se preparó un control que tenía la formulación de la tabla 3 excluyendo el hidróxido de amonio y el hidróxido de sodio (Ejemplo 5A). La composición y el control se aplicaron en la piel y se midió el pH de la piel a lo largo del tiempo. En la figura 4, se ilustran los resultados.

#### Ejemplo 6

Se preparó una composición que contenía retinol/alfa-hidroxiácido que tenía la formulación de la tabla 4 y un pH de aproximadamente 5,8 según lo descrito en el ejemplo 5, a excepción de que el 3% en peso del hidróxido de amonio del ejemplo 5 fue sustituido por hidróxido de sodio.

Tabla 4

<b><u>NOMBRE COMERCIAL</u></b>	<b><u>NOMBRE QUÍMICO</u></b>	<b><u>FUNCIÓN</u></b>	<b><u>% P/P</u></b>
Brij 76	Steareth-10		1,4
<b><u>FASE LIPÍDICA</u></b>			
Kessco GDS	Diestearato de glicerilo	Emulsionante	2,8
Cholesterol, NF	Colesterol	Emulsionante	1
Procol ST 20G	Cetareth 20 y alcohol estearílico	Emulsionante	3
Procol CS 20D	Cetareth 20 y alcohol estearílico	Emulsionante	3
Lanol S	Alcohol estearílico	Emulsionante	0,5
Wickenol 171	Hidroxiestearato de octilo	Emulsionante	5,8014
BHT	BHT	Antioxidante	0,1
Tween 80	Polisorbato 80	Emulsionante	0,7
Retinol 50CTM**	Retinol en Polisorbato-20	Acondicionador cutáneo	0,25
Eau purifiée	Agua	Vehículo	39,4043
<b><u>FASE ACUOSA</u></b>			
Pricerin 9099	Glicerina	Humectante	4
Methylparaben	Metilparabeno	Conservante	0,25
Propylparaben	Propilparabeno	Conservante	0,15
Disodium EDTA	EDTA de sodio		0,1
Lactose Rectapur	Lactosa		5
Glypure 70%	Ácido glicólico (70%)	Acondicionador cutáneo	5,7143
Ammonium Hydroxide	Hidróxido de amonio (30%)	Ajustador del pH	3
Eau purifiée	Agua	Vehículo	20
Carbopol ETD 2020	Polímero entrecruzado de acrilatos/acrilato de alquilo(C <sub>10</sub> -C <sub>30</sub> )	Espesante	0,6
<b><u>COMPONENTES DE ADICIÓN INDIVIDUAL</u></b>			
Mirasil DM 100	Dimeticona	Acondicionador cutáneo	2,5
Phenoxetol	Fenoxietanol	Conservante	0,73
**Retinol 50C® está disponible en BASF de Mount Olive, NJ, y contiene el 50% en peso de retinol.			

Se preparó un control que tenía la formulación de la tabla 4 excluyendo el hidróxido de amonio (Ejemplo 6A). Se aplicaron la composición y el control sobre la piel, y se midió el pH de la piel a lo largo del tiempo. En la figura 4, se ilustran los resultados.

Ejemplos 7 y 8

Se preparan dos composiciones liposomales multilamelares que contienen retinol/alfa-hidroxiácido con las formulaciones de la tabla 5 que figura a continuación.

Tabla 5

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE QUÍMICO	FUNCIÓN	Ejemplo 7 % P/P	Ejemplo 8 (% P/P)	Intervalos
<b>FASE LIPÍDICA</b>					
Glyceryl Dilaurate	Dilaurato de glicerilo	Tensioactivo no iónico	2,8	2,8	1,4–8,4
Cholesterol	Colesterol	Tensioactivo no iónico	0,9	0,9	0,45–2,7
POE 10 Stearyl Alcohol	Alcohol estearílico POE 10	Tensioactivo no iónico	2,5	2,5	1,25–7,5
Laureth-9	Laureth-9	Tensioactivo no iónico	1,24	1,24	0,62–3,72
Butylated Hydroxytoluene (BHT)	BHT	Antioxidante	0,05	0,05	0–3
Retinol 50C™**	Retinol en Polisorbato-20	Acondiciona-dor cutáneo	0,2	0,4	0,01-2
<b>FASE ACUOSA</b>					
Citric acid	Ácido cítrico	Antioxidante	0,4	0,4	0,1–0,8
Trisodium Citrate dihydrate	Citrato de trisodio dihidratado	Tampón	0,6	0,6	0,1–0,8
Ascorbic Acid	Ácido ascórbico	Antioxidante	0,01	0,01	0,01–0,1
Glycerin	Glicerina	Humectante	0	4,0	0–20
Disodium EDTA	EDTA de disodio	Agente quelante Conservante	0,2	0,2	0,01–0,2
Phenoxyethanol	Fenoxietanol	Conservante	0,5	0,5	0,01–0,5
Methylparaben	Metilparabeno	Conservante	0,25	0,25	0,01–0,2
Propylparaben	Propilparabeno	Conservante	0,15	0,15	0,01–0,2
Glypure (70%)		Acondiciona-dor cutáneo	5,71	5,71	0,01–15
Ammonium Hydroxide (27 al 31%)	Hidróxido de amonio (27 al 31%)	Ajustador del pH (pH = 6)	3,2	3,2	0,01–10
Water	Agua	Vehículo	81,29	77,06	40–90

Estas composiciones se pueden preparar mediante los dos siguientes procedimientos.

1. Procedimiento de mezclado por cizalla: Se mezclan cantidades apropiadas de los ingredientes de la fase lipídica en un recipiente calentado hasta aproximadamente 75°C hasta que todos los lípidos se hayan fundido. Entonces se enfría la fusión de lípidos hasta aproximadamente 65°C. Se mezclan los ingredientes de la fase acuosa y se calientan hasta aproximadamente 75°C hasta su disolución, y luego se enfrían hasta aproximadamente 60°C. Se vierten la fusión de lípidos y la mezcla en fase acuosa en recipientes separados de un aparato de mezclado por cizalla para preparar los liposomas según lo descrito en la patente estadounidense n.º: 4.895.452. Se enciende la bomba de desplazamiento positivo para las líneas de alimentación lipídica y acuosa. La tasa de alimentación dependerá de la viscosidad deseada de la composición. Para una consistencia menos espesa, se puede utilizar una tasa de alimentación de 1 parte de lípidos con 9 partes de fase acuosa. Para consistencias más espesas, se puede utilizar una tasa de alimentación de 1 parte de lípidos con 4 partes de fase acuosa. Una vez ajustada la tasa de alimentación, se abren las válvulas de las líneas de alimentación y se cargan la mezcla en fase acuosa y la fusión lipídica a través de chorros de inyección en una cámara cilíndrica de mezclado tangencialmente con respecto a la pared del cilindro. En la cámara de mezclado, las dos corrientes de líquido interseccionan de tal manera que provocan el mezclado por cizalla que conduce a la formación de liposomas. Los liposomas salen luego por un tubo de salida.

2. Procedimiento con jeringa: Se mezclan cantidades apropiadas de los ingredientes de la fase lipídica en un vaso de precipitados a 75°C hasta que los lípidos se hayan fundido. Se retira la mezcla de lípidos con una jeringa, que fue precalentada en un baño de agua hasta aproximadamente 75°C. Se calienta una segunda jeringa que contiene cantidades apropiadas de los ingredientes de la fase acuosa en un baño de agua hasta aproximadamente 70°C.

Entonces se conectan las dos jeringas con una válvula metálica de tres vías. La proporción entre la mezcla en fase acuosa y la mezcla en fase lipídica fue de aproximadamente 4:1 ó 4 ml de mezcla en fase acuosa con respecto a 1 ml de mezcla en fase lipídica. La proporción entre la mezcla en fase acuosa y la mezcla en fase lipídica se puede ajustar hasta obtener la viscosidad deseada. Tras inyectar la mezcla en fase acuosa en la mezcla en fase lipídica, se mezcla rápidamente la mezcla resultante de manera recíproca entre las dos jeringas varias veces hasta que los contenidos se enfrían hasta aproximadamente 25–30°C.

Ejemplos 9 y 10

En la tabla 6, se muestran dos emulsiones de aceite en agua de la presente invención.

Tabla 6

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE QUÍMICO	FUNCIÓN	Ejemplo 9 % P/P	Ejemplo 10 (% P/P)	Intervalos
<b>FASE OLEAGINOSA</b>					
Cetearyl Glucoside	Glucósido de cetearilo	Tensioactivo	1,4	1,4	0,1–2,8
C12–15 Alkyl Benzoato	Benzoato de alquilo(C <sub>12</sub> –C <sub>15</sub> )	Tensioactivo	4,0	4,0	1–6
Octyl Hydroxystearate	Hidroxiestearato de octilo	Emoliente	1,0	1,0	0–5
Dimethicone	Dimeticona	Agente de extendimiento	1,0	1,0	0–5
Cyclomethicone	Ciclometicona	Agente de extendimiento	1,0	1,0	0–5
Cetyl Alcohol	Alcohol cetílico	Emoliente	2,5	2,5	0–4
Butylated Hydroxytoluene	BHT	Antioxidante	0,05	0,05	0–3
Octyl Methoxycinnamate	Metoxicinamato de octilo	Protector solar	6,0	6,0	0–10
Propylparaben	Propilparabeno	Conservante	0,5	0,1	0–0,5
Vitamin E acetate	Acetato de vitamina E	Antioxidante	0,5	0,5	0–0,5
Retinol	Retinol	Anti–arrugas	0,25	0,4	0,01–5
Tocopherol Acetate	Acetato de tocoferol	Antioxidante	0,5	0,5	0–0,5
<b>FASE ACUOSA</b>					
Glycerin	Glicerina	Humectante	3,0	3,0	0–20
D–Pathenol	D–Patenol	Provitamina	0,5	0,5	0–5
Disodium EDTA	EDTA de disodio	Quelante, Agente de blanqueamiento	0,1	0,1	0,01–1
Methyl Paraben	Metilparabeno	Conservante	0,2	0,2	0–0,3
Carbomer		Espesante	0,35	0,35	0–3
Glycolic acid (70%)	Ácido glicólico (70%)	Acondicionador cutáneo	5,71	5,71	0–15
Ammonium Hydroxide	Hidróxido de amonio	Ajustador del pH	3,2	3,2	0–1
Deionized Water	Agua desionizada	Vehículo	68,19	68,04	50–80

Cada emulsión se prepara mezclando los ingredientes de la fase lipídica y calentando la mezcla hasta aproximadamente 85°C. Entonces se enfría la mezcla en fase lipídica hasta aproximadamente 60°C.

En un recipiente por separado, se añade lentamente el carbómero al agua. Tras mezclar durante aproximadamente 10 minutos, se añade el resto de ingredientes en fase acuosa y se calienta la mezcla hasta aproximadamente 60°C.

Entonces se combinan las dos fases, se mezclan durante aproximadamente 10 minutos y se enfrían hasta la temperatura ambiente. Se pueden añadir uno o más agentes de despigmentación a las formulaciones en estos ejemplos.

Ejemplos 11 y 12

En la tabla 7, se muestran dos emulsiones de agua en aceite de la presente invención.

Tabla 7

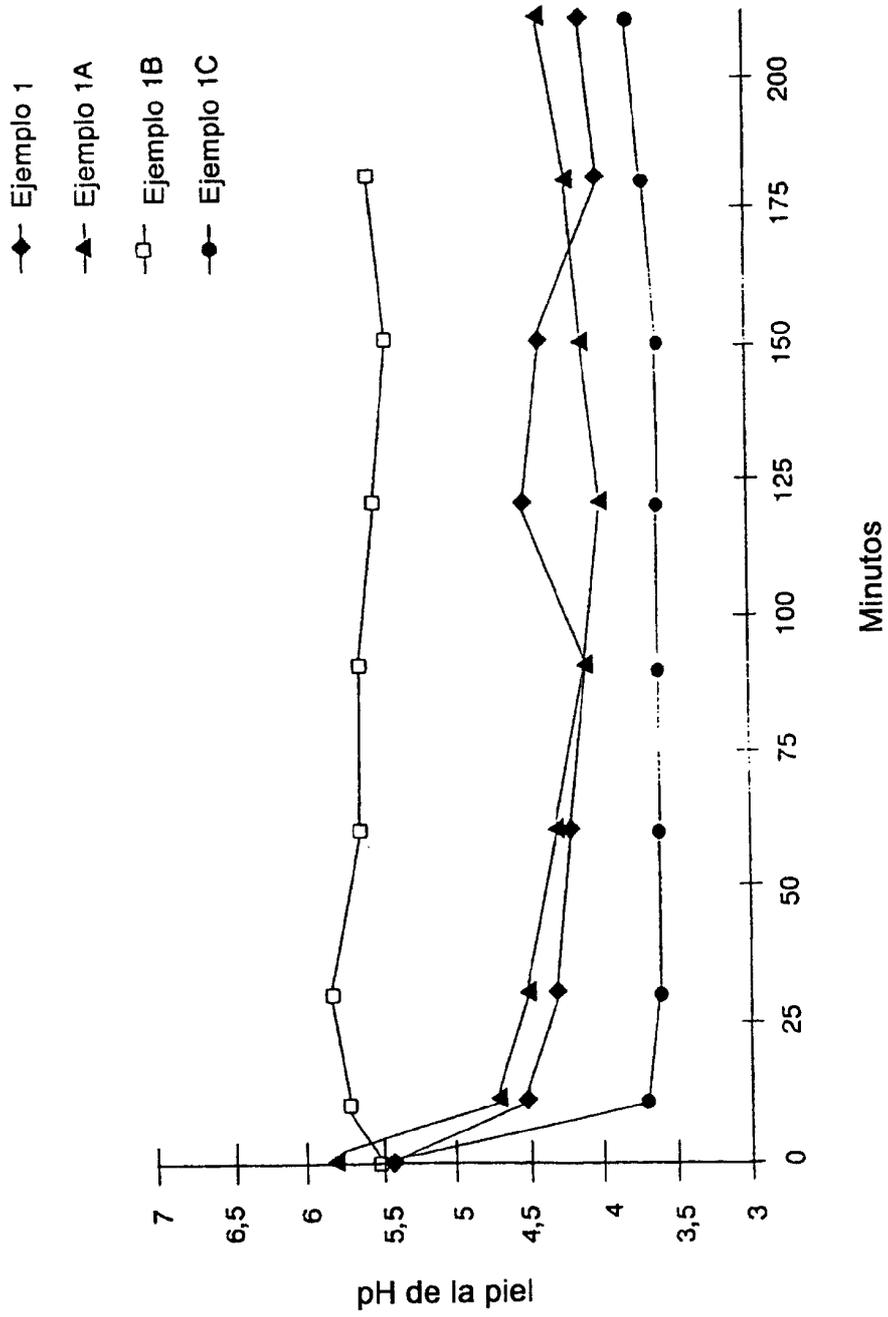
NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE QUÍMICO	FUNCIÓN	Ejemplo 11 % P/P	Ejemplo 12 (% P/P)	Intervalos
<b>FASE OLEAGINOSA</b>					
Mineral Oil	Aceite mineral	Emoliente	25,0	25,0	40-80
Sorbitan Monooleate	Monooleato de sorbitán	Tensioactivo	5,0	5,0	1-6
Stearyl Alcohol	Alcohol estearílico	Emoliente	25,0	25,0	20-60
Dimethicone	Dimeticona	Agente de extendimiento	1,0	1,0	1-5
Cetyl Alcohol	Alcohol cetílico	Emoliente	2,0	2,0	0,1-10
Hydrogenated Lecithin	Lecitina hidrogenada	Antioxidante	3,0	3,0	0-10
Parsol MCX		Protector solar	3,0	3,0	0-10
Butylated Hydroxytolu-ene	BHT	Antioxidante	0,05	0,05	0-3
Retinol	Retinol	Anti-arrugas	0,25	0,4	0,01-5
Propylparaben	Propilparabe-no	Conservante	0,5	0,5	0,01-0,5
Vitamin E acetate	Acetato de vitamina E	Antioxidante	0,5	0,5	0,01-0,5
<b>FASE ACUOSA</b>					
Glycerin	Glicerina	Humectante	3,0	3,0	0-20
Methyl Paraben	Metilparabeno	Conservante	0,2	0,2	0,01-0,3
Agua	Agua	Vehículo	22,59	22,44	20-45
Glicolic acid (70%)	Ácido glicólico (70%)	Acondicionador cutáneo	5,71	5,71	0-15
Ammonium Hydroxide	Hidróxido de amonio	Ajustador del pH	3,2	3,2	0-1

Cada emulsión se prepara fundiendo alcohol estearílico y aceite mineral a aproximadamente 70°C. Se añade el resto de ingredientes de la fase oleaginosa y se calienta la mezcla hasta aproximadamente 75°C. Se disuelven los ingredientes de la fase acuosa en agua y se calientan hasta aproximadamente 70°C. Se añade la mezcla en fase acuosa a la mezcla en fase oleaginosa. Se agita la mezcla resultante hasta que se congela.

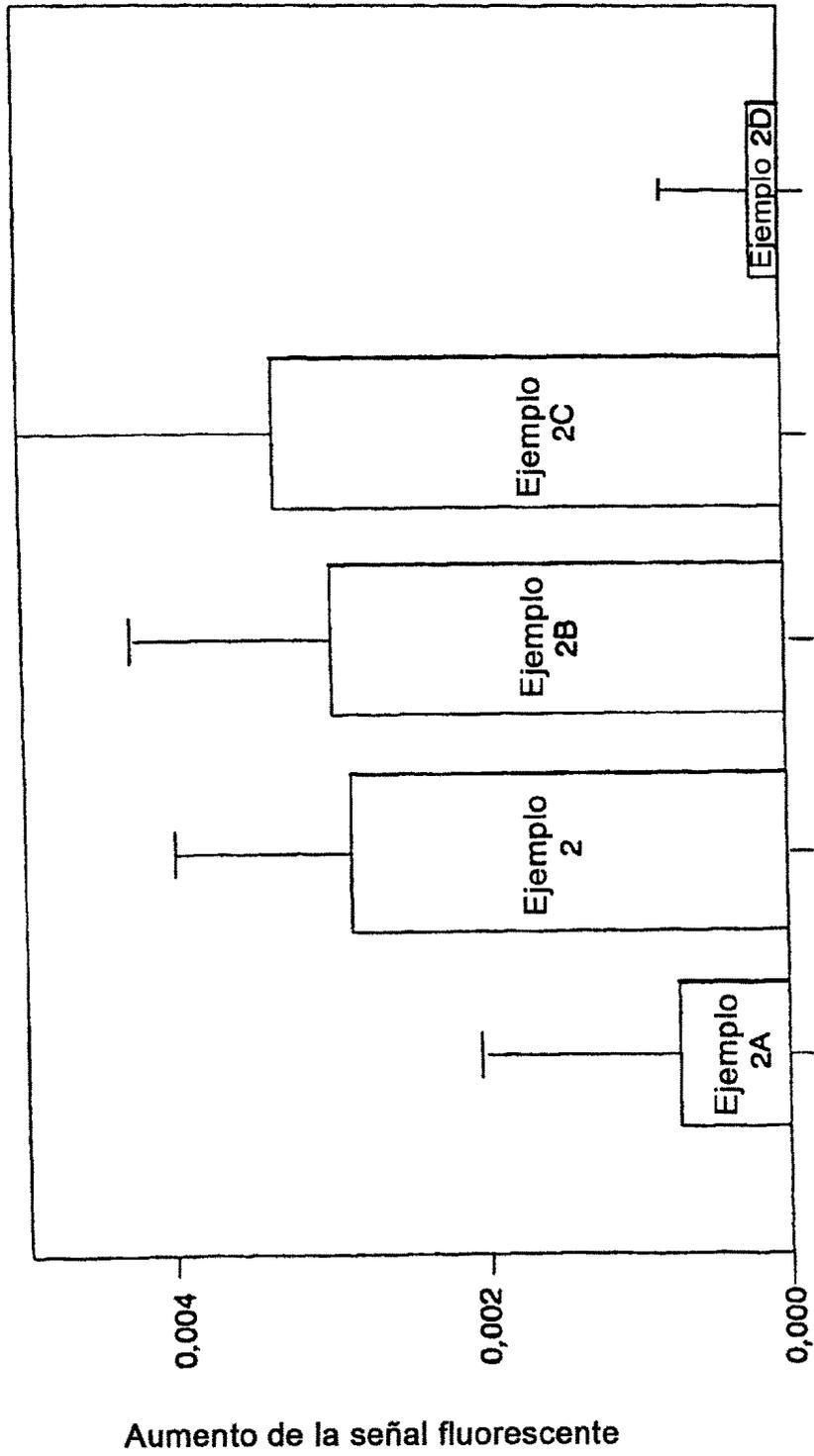
A los expertos en la técnica se les ocurrirán muchas variaciones de la presente invención a la luz de la anterior descripción detallada. La totalidad de tales variaciones pertenece al ámbito completo deseado de las reivindicaciones anexas.

**Reivindicaciones**

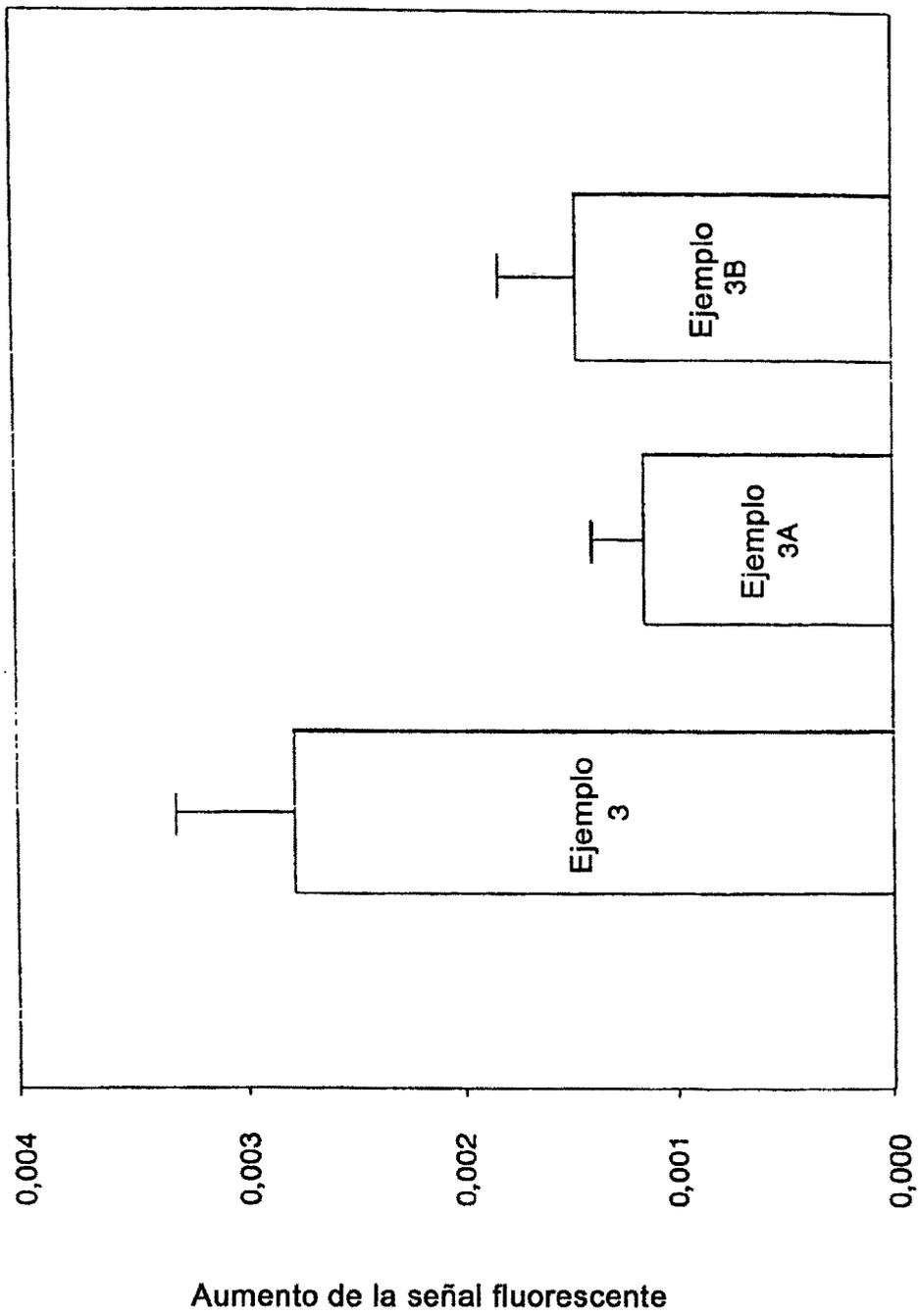
1. Una composición que comprende:
  - 5 (A) un retinoide;
  - (B) un ácido dermatológicamente activo; e
  - (C) hidróxido de amonio, y
  - 2-dimetilaminetanol, teniendo dicha composición un pH de 5 a 6.
- 10 2. Una composición según lo definido en la reivindicación 1, en la que dicho retinoide se selecciona del grupo constituido por retinol y sus derivados, y retinaldehído.
3. Una composición según lo definido en la reivindicación 2, en la que dicho retinoide es retinol.
- 15 4. Una composición según lo definido en la reivindicación 1, en la que dicho ácido dermatológicamente activo se selecciona del grupo constituido por un hidroxiácido, ácido ascórbico y sus derivados, ácido lipoico, ácido dihidrolipoico o una combinación de los mismos.
- 20 5. Una composición según lo definido la reivindicación 4, en la que dicho hidroxiácido es un alfa-hidroxiácido.
6. Una composición según lo definido en la reivindicación 5, en la que dicho alfa-hidroxiácido se selecciona del grupo constituido por ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido cítrico, o una combinación de cualquiera de los anteriores.
- 25 7. Una composición según lo definido en la reivindicación 5, en la que dicho alfa-hidroxiácido es ácido glicólico.
8. Una composición según lo definido en la reivindicación 3, en la que dicho hidroxiácido es ácido glicólico.
- 30 9. Una composición según lo definido en la reivindicación 4, en la que dicho hidroxiácido es ácido salicílico.
10. Una composición según lo definido en la reivindicación 1, en la que dicho retinoide comprende de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10 por ciento en peso, en base al 100 por cien en peso de la composición total.
- 35 11. Una composición según lo definido en la reivindicación 1, en la que la cantidad de dicho ácido varía de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 20 por ciento en peso, en base al 100 por cien en peso de la composición total.
- 40 12. Una composición según lo definido en la reivindicación 8, en la que dicha composición comprende de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10 por ciento en peso de retinoide y de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 20 por ciento en peso de dicho ácido, en base al 100 por cien en peso de la composición total.
13. Una composición según lo definido en la reivindicación 1, que comprende una vesícula paucilamelar.
- 45 14. El uso de una composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la fabricación de un medicamento para reducir líneas finas, arrugas, rugosidad cutánea y tamaño de poro, y para aumentar la claridad de la superficie cutánea, la renovación celular, la luminosidad de la piel, la suavidad de la piel, la permeabilidad de la piel o la síntesis de colágeno en un mamífero en necesidad del mismo, estando dicho medicamento adaptado para su administración tópica.
- 50 15. Una composición según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en un procedimiento para reducir líneas finas, arrugas, rugosidad cutánea y tamaño de poro, y para aumentar la claridad de la superficie cutánea, la renovación celular, la luminosidad de la piel, la suavidad de la piel, la permeabilidad de la piel o la síntesis de colágeno en un mamífero en necesidad del mismo, comprendiendo dicho método administrar tópicamente dicha composición a dicho animal.
- 55
- 60
- 65



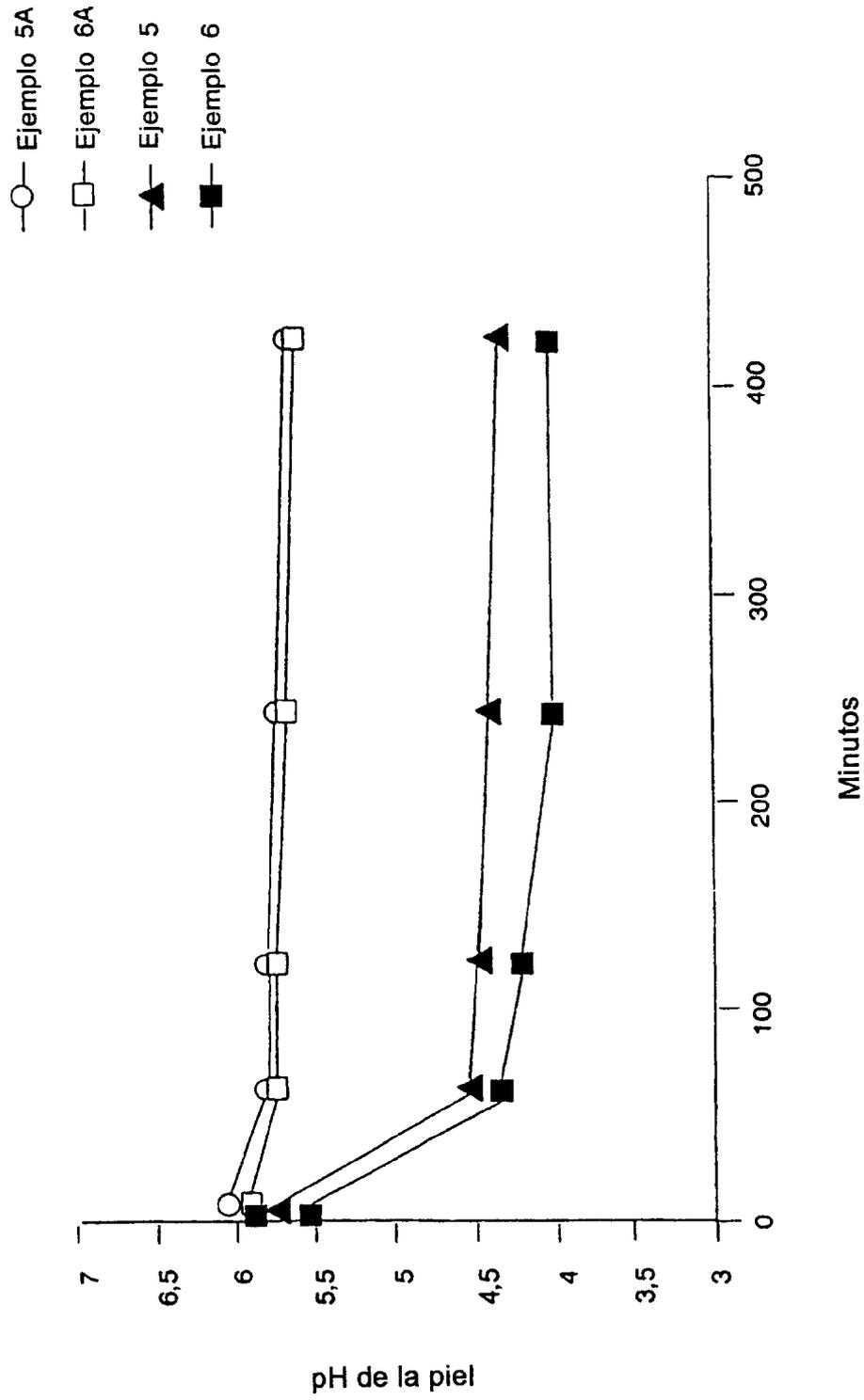
**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Fig. 4**