

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 177**

21 Número de solicitud: 201430036

51 Int. Cl.:

**A61K 8/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

**15.01.2014**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**16.07.2015**

71 Solicitantes:

**SANI-RED, S.L. (100.0%)  
C/ VALENCIA, 544, Sobre Atico  
08013 BARCELONA ES**

72 Inventor/es:

**MAYAYO FALO, Teodoro**

74 Agente/Representante:

**DÍAZ NUÑEZ, Joaquín**

54 Título: **FORMULACIÓN COSMÉTICA DE USO TÓPICO CON CAPACIDAD DE REGENERACIÓN DÉRMICA, EPIDÉRMICA Y ANTIARRUGAS**

57 Resumen:

Formulación cosmética para uso tópico con capacidad de regeneración dérmica, epidérmica y antiarrugas consistente en una formulación extemporánea que, además de ácido hialurónico, colágeno, hexapéptido-8, acetil octapéptido-3 acetil pentapéptido-18, el factor de crecimiento epidérmico EGF y el factor de crecimiento fibroblástico bFGF, contiene: aceite de pepita de uva, triglicérido caprílico/cáprico, oleato gliceril polietilenglicol 25 y dimeticoria; copolímero de hidroxietil acrilato/acriloldimetil taurato de sodio; y butilhidroxitolueno, siendo el resultado de la interposición en una fase acuosa de ácido hialurónico, colágeno, acetil hexapéptido-8, acetil octapéptido-3, acetil pentapéptido-18 y copolímero de hidroxietil acrilato/acriloldimetil taurato de sodio, de una fase oleosa de EGF y el bFGF aceite de pepita de uva, triglicérido caprílico/cáprico, oleato gliceril polietilenglicol 25, dimeticona y butilhidroxitolueno.

ES 2 541 177 A2

## DESCRIPCIÓN

FORMULACIÓN COSMÉTICA DE USO TÓPICO CON CAPACIDAD DE REGENERACIÓN DÉRMICA, EPIDÉRMICA Y ANTIARRUGAS

5

### OBJETO DE LA INVENCION

La invención, tal como expresa el enunciado de la presente memoria descriptiva, se refiere a una formulación cosmética de uso tópico con capacidad de regeneración dérmica, epidérmica y antiarrugas.

10

Más en particular, el objeto de la invención se centra en una formulación destinada al tratamiento cosmético a nivel tópico (dérmico), la cual, aúna un efecto a corto plazo, por la acción del Ácido Hialurónico y péptidos tipo acetil hexapéptido-8, (o el acetil octapéptido-3, acetil pentapéptido-18...), y un efecto más a largo plazo de regeneración de la piel de los denominados factores de crecimiento (EGF y bFGF).

15

Entre los componentes fundamentales, comprende ácido hialurónico, colágeno, acetil hexapéptido-8, (o acetil octapéptido-3, acetil pentapéptido-18...); y factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (bFGF), los cuales de manera innovadora han sido obtenidos y modificados biotecnológicamente al formularse acompañados de componentes como aceite de pepita de uva, triglicérido caprílico/cáprico, oleato gliceril polietilenglicol 25, dimeticona, copolímero de hidroxietil acrilato/acriloldimetil taurato de sodio y butilhidroxitolueno, de manera que favorecen una excelente absorción de la formulación y permiten obtener el efecto mecánico a corto plazo y un efecto biológico de regeneración tisular a largo plazo.

20

25

### CAMPO DE APLICACIÓN DE LA INVENCION

El campo de aplicación de la presente invención se enmarca dentro del sector químico, centrándose particularmente en el ámbito de la industria dedicada a la fabricación de productos cosméticos, en particular los destinados a mejorar y proporcionar beneficios para la piel y más concretamente, referida a los que incorporan ácido hialurónico y/o factor de crecimiento epidérmico con efecto antiarrugas y de regeneración tisular a nivel epidérmico y

30

dérmico.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 El proceso de envejecimiento es, desde hace algunos años, una preocupación estética que afecta a un considerable número de la población en los países desarrollados. Este proceso es un fenómeno normal y natural del organismo, donde la regeneración celular se hace cada vez más lenta y prolongada en el tiempo, provocando una alteración en la estructura nativa de la piel con el consiguiente aumento de arrugas y flacidez en la misma. [Bernis C, 2004].

10 La piel es un órgano muy voluminoso, compuesto de tres capas: epidermis (capa más externa), dermis (capa intermedia) e hipodermis (o tejido subcutáneo). La piel actúa como barrera selectiva frente a agentes externos como microorganismos, radiaciones, etc. En dicha zona se observa, de forma más inmediata, el fenómeno de envejecimiento de una  
15 persona, siendo un indicador de la edad biológica del individuo, aunque no siempre se corresponda con su edad cronológica, ya que, en la piel se reflejan las alteraciones que existen en el organismo con el paso de los años, mediante cambios “irreversibles en su estructura y funcionamiento” [Gilchrest, 1989].

20 Las funciones que presenta la piel son las de proteger al individuo de agresiones del medio ambiente, ayudar a controlar la temperatura corporal (efecto termorregulador), mantener el equilibrio de líquidos y electrolitos, e igualmente contener los receptores nerviosos que permiten la percepción de sensaciones como el tacto, el dolor y la presión.

25 En el envejecimiento, aún cuando la cantidad de capas celulares no cambia en la epidermis, ésta experimenta una pérdida de grosor [Jenkins, 2002]. Adicionalmente, el número de melanocitos (células que contienen pigmentos) disminuyen y adicionalmente aumenta su tamaño, de forma que la piel envejecida aparece más delgada, pálida y transparente (traslúcida). Además, con el paso del tiempo y una edad avanzada, aparecen manchas  
30 denominadas lentigos (o melánicas) como consecuencia, en gran parte, a la exposición solar.

Los cambios en el tejido conectivo debido a la edad, provocan una reducción en la resistencia y la elasticidad de la piel [Francis y Robert, 1984], conocida como elastosis, que

es especialmente pronunciada en las áreas expuestas al sol (elastosis solar). Esta afección produce en la piel una apariencia correosa y deteriorada por la intemperie, siendo común en personas con profesiones que se desarrollan durante un largo tiempo al aire libre.

- 5 En relación con las afecciones asociadas con la edad, con respecto a los vasos sanguíneos que irrigan la dermis, éstos se vuelven cada vez más frágiles, dando lugar a la presencia de hematomas, sangrado debajo de la piel (también denominada púrpura senil), hemangiomas capilares y afecciones similares [Jenkins, 2002].
- 10 Con respecto a las glándulas sebáceas, éstas producen menos sebo a medida que uno envejece. Los hombres experimentan una mínima disminución, por lo general, después de los 80 años de edad, mientras que las mujeres producen gradualmente menos sebo después de la menopausia. Este hecho hace que sea más difícil mantener condiciones de humedad óptimas en la piel, provocando resequedad y picazón en la zona. Por otra parte,
- 15 las afecciones de tipo cancerígeno, como papilomas cutáneos, verrugas y otras manchas, son más frecuentes en personas mayores.

La capa de grasa localizada en la capa subcutánea desempeña una función de aislamiento térmico y amortiguación mecánica, dicha capa adelgaza con el paso de los años con la

20 consiguiente pérdida de sus características. Esto incrementa el riesgo de lesión de la piel y reduce la capacidad de ejercer su función termorreguladora. Por tanto, debido a la disminución del aislamiento natural, la persona podría sufrir un fenómeno de hipotermia en un clima frío. Adicionalmente, las glándulas sudoríparas producen menos sudor, por lo que se hace más difícil disipar el calor generado por el cuerpo y existiría el riesgo de

25 sobrecalentamiento o de sufrir una insolación.

Una de las moléculas más abundantes del organismo humano es el colágeno, una proteína que constituye el 25 % de la cantidad total de proteínas en el cuerpo. Aparece en gran medida como un componente esencial de ligamentos, tendones, cartílagos y piel [Chung y cols., 2001]. Al igual que todas las proteínas, está constituido por largas cadenas de

30 aminoácidos, dichas cadenas se enrollan y enlazan entre sí originando fibras que aportan resistencia y flexibilidad a nuestros tejidos [Di Lullo y cols., 2002]. En el ser humano la producción de colágeno se lleva a cabo a través de fibroblastos [Bologna, 1993]; la producción de colágeno comienza a disminuir progresivamente entre los 20 y los 30 años,

en aproximadamente un 1.5 % por año de edad transcurrido, reduciéndose considerablemente hacia los 45 años de edad. Cerca de los 60 años, la producción disminuye en más de un 35 %. Esta reducción del colágeno en el organismo humano es la causante principal del envejecimiento prematuro, el cual se manifiesta con la pérdida de elasticidad y tersura en la piel, cabello y uñas; aumento de dolores en articulaciones, ligamentos, tendones y músculos; incremento de problemas oculares; deficiencias en el sistema cardiovascular y linfático; desarrollo de molestias en dientes y encías; y enfermedades del tejido conjuntivo o colagenosis (enfermedad autoinmune dirigida contra las fibras de colágeno). Por tanto, la reducción del colágeno va a producir una disminución de la elasticidad de la piel que va a causar un incremento de las arrugas en la piel [Branchet y cols., 1991].

El llamado factor de crecimiento epidérmico (Epidermal Growth Factor, EGF), fue el primer polipéptido aislado y caracterizado como factor de crecimiento. El EGF estimula la proliferación y la diferenciación celular mediante la unión al dominio extracelular del receptor de EGF (EGFR). En la piel hay receptores de factor de crecimiento epidérmico, que están presentes tanto en la dermis como en la epidermis. La unión del ligando a estos receptores provoca la dimerización del receptor activándose. La activación conlleva una serie de reacciones en cascada que transmiten la señal al interior celular hasta provocar la respuesta celular, que consiste en la síntesis de ADN.

Dicha molécula es capaz de estimular la proliferación de queratinocitos y fibroblastos (secretan EGF lo que produce la migración de estas células hacia el tejido dañado y una vez alcanzado el lugar de acción proliferan, contribuyendo así a la renovación y reparación epidérmica); activar la síntesis de colágeno, la matriz intercelular y la formación de ácido hialurónico, aumentando la consistencia elástica de la piel y su hidratación, debido a que el paso de los años hace que el colágeno de la dermis se degrade y las fibras elásticas y de reticulina se desorganizan dando lugar a una matriz intercelular con ácido hialurónico alterado; inducir la angiogénesis (formación de vasos nuevos) y posterior vascularización de la zona donde se aplica; a nivel metabólico actúa sobre la superóxido dismutasa, ejerciendo una acción antioxidante, ya que con la edad disminuye el metabolismo celular y activa los sistemas de membrana calcio dependientes, mejorando el sistema de transporte de macromoléculas e iones al interior celular. Estas propiedades favorecen la aparición de piel nueva con un grosor considerable, devolviéndole su elasticidad y firmeza, disminuyendo de

esta manera, los efectos no deseados de oxidación celular y dando lugar por tanto a la eliminación de arrugas [Tang y cols., 1994]. El polipéptido fue una revolución en clínica por la proliferación, queratinización, reparación y regeneración de tejidos epidérmicos, al observar que dicha proteína aceleraba la proliferación de la epidermis en cualquier cultivo de células epidérmicas. Actualmente, el EGF puede aislarse a partir de fuentes naturales, o producirse a partir de técnicas de ADN recombinante o preparado por síntesis química. Aunque no se ha utilizado masivamente en formulaciones cosméticas dado su elevado precio y su difícil estabilización. Se ha comenzado a utilizar recientemente en formulaciones tópicas, donde se han obtenido muy buenos resultados relacionados con la regeneración tisular, la aceleración en la cicatrización de quemaduras, tratamiento de queloides, acné y estrías, incluso mejorar resultados de tratamientos de tipo quirúrgicos, favorecer la consolidación de injertos de piel, así como la aplicación post-peeling. [Schouest y cols., 2012].

En el caso del envejecimiento de la piel, los resultados no dejan de ser aún más sorprendentes, ya que regulan la remodelación de la dermis e influyen en la apariencia y textura de la piel. De manera que, debido a la regeneración celular, la piel mejora porque se produce una mayor y más rápida revascularización de la misma. Además, provocan la estimulación y producción de glicosaminoglicanos, fibras de colágeno y de elastina necesarias para sustituir las estructuras alteradas por el envejecimiento. Por lo que un incremento de esta proteína en la piel de personas con edad comprendida en la etapa de madurez, ayudaría a reducir el envejecimiento, y por tanto, a disminuir las arrugas [Bikowski, 2010].

Hay una gran cantidad de estudios que demuestran la eficacia del EGF en patologías diferentes a las de tipo dérmico. Por citar algunos ejemplos, en un estudio, hicieron uso de EGF, fibroblastos y ácido hialurónico, y comprobaron que había una mejora absoluta en las grandes perforaciones de la membrana timpánica cuando se utilizaba el EGF unido al ácido hialurónico [Güneri y cols., 2003; Chauvin y cols., 1999].

El factor de crecimiento fibroblástico (bFGF) se encuentra en todos los tejidos de origen mesodérmico y neuroectodérmico. Las células endoteliales producen grandes cantidades de este factor. Además está asociado con la matriz extracelular de las células subendoteliales. Muchas células expresan bFGF de manera transitoria y lo almacenan en la forma inactiva.

Este factor se libera tras un daño en los tejidos y durante procesos inflamatorios. La expresión del bFGF se regula diferencialmente, dependiendo del tipo de célula y de la edad. Los receptores para FGF (FGFR) y sus isoformas se expresan en los tejidos de manera específica. Sin embargo, una célula puede expresar más de una isoforma. Se observan  
5 diferentes especificidades entre las diferentes isoformas, además la señalización es diferente para cada isoforma. Por ello las células pueden originar diferentes respuestas dependiendo de la cantidad de las diferentes isoformas del receptor que expresen (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4) [Gu y cols., 2013].

10 El bFGF estimula el crecimiento de los fibroblastos, mioblastos, osteoblastos, células neuronales, células endoteliales, queratinocitos, condrocitos y otros tipos celulares; promueve la maduración y el mantenimiento de las neuronas colinérgicas y actúa como mitógeno de células cromafines; influye en la proliferación, diferenciación y en la función de los astrocitos y oligodendrocitos; promueve o inhibe la diferenciación celular de diversos  
15 tipos celulares; está implicado en la angiogénesis controlando la proliferación y la migración de las células endoteliales vasculares y juega un papel importante en la regeneración de tejidos y en la cicatrización [Seifi y cols., 2013].

El EGF y el bFGF, son macromoléculas cada vez más utilizadas en la industria farmacéutica y cosmética. Son proteínas recombinantes producida por métodos biotecnológicos. Sin embargo, no se han utilizado masivamente debido a sus elevados precios y su difícil estabilización en una formulación cosmética. En la actualidad existen formulaciones con EGF y/o bFGF para su aplicación tópica en formas farmacéuticas semisólidas y formas estériles con buenos resultados y se prevé que cada vez tenga una mayor utilización debido  
20 a su capacidad de mejorar las condiciones de la piel por ejercer un efecto de regeneración celular.

Por otro lado, el ácido hialurónico es un componente del tejido conectivo, que tiene la capacidad de retener gran cantidad de agua a su alrededor, aportando de esta manera  
30 elasticidad, lubricación, hidratación y volumen en la piel. De ahí que sea muy utilizado en la industria farmacéutica y cosmética, por presentar una baja frecuencia de complicaciones y reacciones alérgicas, y principalmente como tratamiento antiarrugas. A medida que envejece el cuerpo, disminuye la producción de ácido hialurónico, por este motivo y con la intención de preservar la piel, reducir y eliminar las arrugas, se ha utilizado en cosmética

[Andre, 2004]. El mayor problema que tiene la aplicación dérmica del ácido hialurónico proviene de su estructura y peso molecular, ya que dificulta la difusión a través de las capas de la piel (sólo penetra hasta las capas más superficiales de la piel) [Picotti y cols., 2012]. Este hecho dificulta su aplicación en el tratamiento de las arrugas, puesto que es en las  
5 capas más profundas de la piel donde se produce la mayor pérdida de colágeno y formación de arrugas. Además una vez absorbido, su efecto es temporal en función de la concentración que presente en la zona. Como consecuencia de este hecho, se han intentado buscar métodos que faciliten la llegada del ácido hialurónico a la zona de origen de las arrugas para así ejercer mejor su acción.

10

El ácido hialurónico es una molécula natural ampliamente utilizada como producto sanitario en jeringas pre-cargadas, aplicándose por ejemplo en articulaciones (20 mg/2 mL) [Miltner y cols., 2002] y zonas faciales (5.5 mg/mL - 24 mg/mL) [Grimes y cols., 2009]. Con respecto al  
15 tratamiento antiarrugas, en la actualidad se aplica la inyección directa sobre la arruga. Los resultados se hacen visibles de inmediato y duran aproximadamente entre 6 y 8 meses. Por tanto, el ácido hialurónico ejerce una acción mecánica de relleno que se consigue de forma inmediata. Sin embargo, este método tiene algunos inconvenientes: es una técnica invasiva (no es agradable para el paciente la inyección en la zona facial), puede ocasionar riesgos por la aparición de hematomas o hinchazón, efectos adversos indeseables como  
20 hipersensibilidad en la piel, picores, trastornos de la pigmentación del rostro, erupciones cutáneas y sería necesaria la aplicación del tratamiento cada cierto tiempo. Adicionalmente, esta técnica de aplicación requiere de instalaciones adecuadas, personal cualificado y con experiencia para llevarlo a cabo. A parte de los tratamientos a través de inyección, se están desarrollando formulaciones con ácido hialurónico combinado con coadyuvantes que  
25 mejoran o potencian su efecto, tales como péptidos [Leach y cols., 2004]. Adicionalmente, el ácido hialurónico, ha sido utilizado con objeto de mejorar las condiciones de la piel como complemento alimentario en formas sólidas de administración por vía oral [Fujikawa, 2008].

30

Para mejorar la absorción del ácido hialurónico a través de la piel, se han utilizado otras técnicas menos invasivas que permiten la administración del ácido hialurónico y su posterior absorción mediante la alteración de la función de barrera de la piel de forma reversible, todo ello sin causar un efecto traumático ni de irritación en la piel. Dentro de estas técnicas han alcanzado cierto éxito la electroporación y la diatermia [Kingsley y Dover, 2010]. Con respecto a la primera de las técnicas, la electroporación (o electropermeabilización),

consiste en la emisión de una onda electromagnética pulsada con una frecuencia determinada, atérmica y no ionizable con la finalidad de producir una alteración en la permeabilidad de la membrana celular apareciendo poros para el ingreso de sustancias hacia su interior [Weaver y Chizmadzhev, 1996]. Es un proceso que tiene la particularidad de ser reversible y transitorio debido a la característica de la onda aplicada: pulsada y no constante.

La utilización de formas tópicas, tales como cremas y geles para aplicar ácido hialurónico (concentraciones desde 0.8 - 3.5 %) en cosmética [Sang-Hyug Park y cols., 2011], genera un efecto hidratante de la piel, ya que permite la entrada de la molécula a las capas más superficiales de la piel, no obstante el efecto alcanzado, para este tipo de forma de dosificación, es más lento debido a las características fisicoquímicas del ácido hialurónico.

Las posibilidades de la toxina botulínica fueron estudiadas por primera vez en 1987, en dicho estudio se observó que por medio de la inyección de la toxina a nivel facial se producía una mejora en la disminución de las arrugas de expresión de la frente después de tratar a un paciente con blefaroespasmos (contracción anómala e involuntaria de los párpados); no obstante, hasta el surgimiento de las primeras publicaciones sobre el tratamiento de las arrugas en el entrecejo y la región peri-ocular en los años noventa, no fue demostrada la utilidad de la toxina botulínica en tratamientos faciales. Sin embargo, son conocidos los efectos adversos derivados de la punción (dolor, eritema y edema) y difusión de la toxina (ptosis de los párpados y las cejas, la asimetría de la sonrisa, flacidez, dificultad para hablar e inexpressión de la cara, entre otros efectos adversos) [Ruiz y cols., 2007]. En el proceso de contracción de los músculos, estos se contraen al recibir neurotransmisores liberados por vesículas, por tanto las moléculas con efecto botox® compiten con la proteína natural por una posición en el complejo SNARE (SNAREceptor). Si el complejo SNARE se desestabiliza, las vesículas no pueden anclarse y liberar los neurotransmisores de manera eficiente y, por lo tanto, la contracción muscular se ve atenuada, previniendo la formación de arrugas. En este sentido, las moléculas con efecto botox® (acetil hexapéptido-8, acetil octapéptido-3 y acetil pentapéptido-18) pueden ser una alternativa real a la infiltración de la toxina botulínica, ya que, son capaces de reducir la contracción muscular y en consecuencia las arrugas de expresión.

Sin embargo, y como referencia al estado actual de la técnica, a pesar de ser conocida la

utilización del ácido hialurónico, colágeno, péptidos con efecto botox®, EGF y bFGF como productos cosméticos para la piel, al menos por parte del solicitante, se desconoce la existencia de ninguna otra formulación cosmética de uso tópico para la regeneración dérmica, epidérmica y con efecto antiarrugas que presente unas características técnicas y constitutivas semejantes las que presenta la que aquí se preconiza, según se reivindica.

### EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

En concreto, lo que la invención preconiza es una formulación destinada al tratamiento cosmético dérmico a nivel tópico combinación de varios productos para la regeneración dérmica, epidérmica, efecto antiarrugas y efecto botox®, la cual aúna un efecto a corto plazo, por la acción del Ácido Hialurónico el colágeno y péptidos tipo acetil hexapéptido-8, (o acetil octapéptido-3, acetil pentapéptido-18...), y un efecto más a largo plazo de regeneración de la piel de los denominados factores de crecimiento (EGF y bFGF).

En concreto, los componentes fundamentales que comprende la formulación propuesta son ácido hialurónico, colágeno, acetil hexapéptido-8, (o acetil octapéptido-3, acetil pentapéptido-18...); y factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (bFGF), los cuales de manera innovadora se acompañan de componentes como aceite de pepita de uva, triglicérido caprílico/cáprico, oleato gliceril polietilenglicol 25, dimeticona, copolímero de hidroxietil acrilato/acriloldimetil taurato de sodio y butilhidroxitolueno, de manera que favorecen una excelente absorción de la formulación y permiten obtener un efecto mecánico a corto plazo y un efecto biológico de regeneración tisular a largo plazo.

Con dicho conjunto de productos naturales y biotecnológicos, la formulación desarrollada permite la llegada del ácido hialurónico y colágeno al lugar de actuación, introduciéndose en las capas medias de la piel (dermis), y de esta manera se consigue retener una gran cantidad de agua en dicho entorno generando hidratación, lubricación y elasticidad en la zona de aplicación, además de generar un potente efecto antiarrugas, el cual es potenciado por una acción sinérgica de los péptidos de cadena corta tipo acetil hexapéptido-8, acetil octapéptido-3 y acetil pentapéptido-18, los cuales presentan una actividad de bloqueo en la transmisión sináptica similar al de la toxina botulínica relajando la expresión de determinadas arrugas. De igual manera, se conseguirá que los factores de crecimiento EGF (capaz de

estimular el crecimiento celular, la proliferación y la diferenciación celular, a largo plazo) y el bFGF (que facilita la proliferación de células precursoras como el condroblasto, colagenoblasto y osteoblasto, entre otras, estimulando la formación del tejido fibroso) se introduzcan dentro de las capas más internas de la piel, consiguiendo que las proteínas ejerzan su efecto de forma adecuada.

La formulación es el resultado de la interposición de dos fases bien definidas, una fase acuosa y una fase oleosa. La fase acuosa está compuesta por ácido hialurónico, colágeno, acetil hexapéptido-8, acetil octapéptido-3, acetil pentapéptido-18 y copolímero de hidroxietil acrilato/acriloldimetil taurato de sodio, en estado de gel preparado en una forma farmacéutica estéril, preferentemente como vial. Por su parte, la fase oleosa se basa en la inclusión del EGF y el bFGF, preparada igualmente en una forma farmacéutica estéril pero en este caso como ampolla, y está constituida por aceite de pepita de uva, triglicérido caprílico/cáprico, oleato gliceril polietilenglicol 25, dimeticona y butilhidroxitolueno. Antes de su aplicación, la fase oleosa es mezclada con la fase acuosa, mediante agitación manual, dando lugar a una formulación extemporánea, consiguiendo de esta manera que las proteínas permanezcan estables durante la formación de la emulsión obtenidas tras la mezcla de las dos fases y hasta el momento de su aplicación.

De manera más concreta, en la formulación de la presente invención, el EGF y el bFGF quedan rodeados de un medio anhidro constituido por otros componentes que ayudan a estas proteínas a conseguir el efecto regenerador deseado; dichos componentes son: aceite de pepita de uva (componente mayoritario de la fase oleosa), triglicérido caprílico/cáprico, oleato gliceril polietilenglicol 25, dimeticona (estos componentes en su conjunto poseen un alto poder emoliente que permiten mantener y restaurar el manto hidrolipídico de la piel, favoreciendo su hidratación para conseguir la adecuada elasticidad y tersura de la piel) y butilhidroxitolueno (coadyuvante ejerce una acción antioxidante). Conviene mencionar que toda la formulación queda convenientemente acondicionada en una forma farmacéutica estéril (ampolla).

Una vez obtenidas ambas formas farmacéuticas estériles con aplicación cosmética, la formulación constituida por la fase oleosa donde se encuentra el EGF y el bFGF, acompañados de aceite de pepita de uva, triglicérido caprílico/cáprico, oleato gliceril polietilenglicol 25, dimeticona y butilhidroxitolueno; es interpuesta en la formulación

constituida por la fase acuosa de ácido hialurónico, colágeno, acetil hexapéptido-8, acetil octapéptido-3, acetil pentapéptido-18 y copolímero de hidroxietil acrilato/acrilóildimetil taurato de sodio; dando como resultado una formulación cosmética extemporánea con capacidad de ejercer un efecto mecánico (en un tiempo corto) inducido por el ácido hialurónico y los péptidos con efecto botox; y al mismo tiempo realizar un efecto biológico (a largo plazo) regenerador promovido por la acción de los factores de crecimiento.

El efecto conseguido es muy similar al que se obtiene a través de otras formas de administración estéril con sistema de inyección (jeringa pre-cargada) y aplicación con electroporación, pero sin la necesidad utilizar dicho sistema, con la consiguiente mejor aceptación por parte del receptor del tratamiento.

Además, dada la aplicación tópica, la formulación extemporánea permite la penetración del ácido hialurónico en la zona intermedia de la epidermis, consiguiendo un efecto de relleno y dando lugar a un efecto antiarrugas inmediato. La plataforma tridimensional que forma el ácido hialurónico ayuda a que el EGF, el bFGF, y el colágeno difundan, alcancen y estimulen las capas celulares más profundas de la piel promoviendo la regeneración tisular (no localizada), lográndose así un efecto de antiarrugas, turgencia, flexibilidad, luminosidad y tersura, a largo plazo. El efecto del ácido hialurónico es potenciado por la actuación de los péptidos hexapéptido-8, acetil octapéptido-3 y acetil pentapéptido-18, gracias a una acción sinérgica de dichas moléculas para obtener el efecto antiarrugas.

La aplicación de la formulación descrita es sencilla, económica y aceptable por parte de la persona que se lo aplica. Con un simple masaje en la zona de aplicación, se consigue una adecuada extensión, penetración y absorción del producto.

Adicionalmente, su efecto puede ser empleado y potenciado por medio de técnicas basadas en principios físicos como la mesoterapia virtual, la radiofrecuencia, electroporación, etc., sin dañar ni alterar el producto, lo que da una idea de la versatilidad en cuanto a la aplicación del producto.

Es destacable el efecto inmediato, atribuible a los componentes que acompañan a las proteínas, tales como los péptidos y ácido hialurónico; y a los componentes que ayudan a conseguir dicho efecto: aceite de pepita de uva, triglicérido caprílico/cáprico, oleato gliceril

polietilenglicol 25, dimeticona, copolímero de hidroxietil acrilato/acriloldimetil taurato de sodio y butilhidroxitolueno, ya que favorecen la excelente absorción de la formulación reivindicada.

- 5 A la acción mecánica, de los péptidos y ácido hialurónico a corto plazo, y a la acción biológica del EFG y bFGF a largo plazo, hay que añadir el efecto a largo plazo relacionado con la regeneración de las células de la piel, que se consigue con el ácido hialurónico que llega a capas más profundas e impide la pérdida del colágeno de nueva síntesis de la piel.
- 10 En síntesis, la formulación cosmética propuesta, en una realización básica de la misma comprende simplemente como componentes fundamentales, al menos, ácido hialurónico, un péptido como hexapéptido-8 o acetil octapéptido-3 o acetil pentapéptido-18, y el factor de crecimiento epidérmico EGF, si bien, preferentemente, dichos componentes fundamentales incluyen también el factor de crecimiento fibroblástico bFGF por las sinergias que ofrecen
- 15 sus moléculas, el colágeno como complementario del ácido hialurónico, y alguno o los tres péptidos con efecto botox® hexapéptido-8 y/o acetil octapéptido-3 y/o acetil pentapéptido-18, conteniendo en cualquier caso, además, el resto de componentes descritos: aceite de pepita de uva, triglicérido caprílico/cáprico, oleato gliceril polietilenglicol 25 y dimeticona como estabilizante anhidro del EGF y del bFGF; copolímero de hidroxietil
- 20 acrilato/acriloldimetil taurato de sodio como estabilizante del ácido hialurónico; y butilhidroxitolueno como coadyuvante del EGF y del bFGF con acción antioxidante.

Descrita suficientemente la naturaleza de la presente invención, no se considera necesario hacer más extensa su explicación para que cualquier experto en la materia comprenda su

25 alcance y las ventajas que de ella se derivan, haciéndose constar que, dentro de su esencialidad, podrá ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, y a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba siempre que no se modifique su principio fundamental.

### 30 **BIBLIOGRAFIA**

- Andre P. Hyaluronic acid and use as a "rejuvenation" agent in cosmetic dermatology. Seminars in cutaneous medicine and surgery 2004; 23: 218-222.
- Bernis C. Envejecimiento, poblaciones envejecidas y personas ancianas. Antropo 2004; 6:

1-4.

- Bikowski JB. Skin serum with human growth factor and cytokines for skin rejuvenation. *J. of the American Academy of Dermatology* 2010; 62: 1604-1606.

- Bologna JL. Dermatologic and cosmetic concerns of the older woman. *Clin. Geriatric. Med.* 1993; 9: 209-229.

5 - Branchet MC, Boisnic S, Frances C et al. Morphometric analysis of dermal collagen fibers in normal human skin as a function of age. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1991; 13 (1): 1-14.

10 - Chauvin K, Bratton C and Parkius C. Healing large tympanic membrane perforations using hyaluronic acid, basic fibroblast growth factor, and epidermal growth factor. *Otorrhinology-Head and Neck Surgery* 1999; 121: 43-47.

- Chung JH, Seo JY, Choi HR et al. Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin in vivo. *The society for investigative dermatology* 2001; 117: 1218-1224.

15 - Lullo GA, Sweeney SM, Körkkö J et al. Mapping the Ligand-binding Sites and Disease-associated Mutations on the Most Abundant Protein in the Human, Type I Collagen. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (6): 4223-4231.

- Francis C, Robert L. Elastin and elastic fibres in normal and pathologic skin. *Int. J. Dermatol.* 1984; 23: 166-179.

20 - Fujikawa S. Functions of Hyaluronic Acid and Effects of Its Oral Administration Foods. *Food Ingredients J. Jpn.* 2008; 213: 2.

- García F. Equipo de transmisión transdérmico y aportación de calor a tejidos internos por radiofrecuencia. Patente No. 200702686. España 2010.

25 - Gilchrest BA. Skin ageing and photoageing, An overview. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 21: 510-513.

- Grimes PE, Thomas JA, Murphy DK. Safety and effectiveness of hyaluronic acid fillers in skin of color. *J. Cosmet. Dermatol.* 2009, 8(3): 162-8.

30 - Gu Y, Xue C, Zhu J, Sun H, Ding F, Cao Z, Gu X. Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) Facilitates Differentiation of Adult Dorsal Root Ganglia-Derived Neural Stem Cells Toward Schwann Cells by Binding to FGFR-1 Through MAPK/ERK Activation. *J Mol Neurosci.* 2013

- Güneri EA, Tekin S, Yilmaz O, Ozkara E, Erdağ TK, İkiz AO, Sarioğlu S, Güneri A. The effects of hyaluronic acid, epidermal growth factor, and mitomycin in an experimental model of acute traumatic tympanic membrane perforation. *Otol. Neurotol.* 2003; 24(3): 371-6.

- Jenkins G. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mechanisms of ageing and development.*

- 2002; 123: 801-810.
- Kingsley M, Dover J. What's new in cosmetic procedures. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2010; 145(5): 651-8.
  - Leach JB, Bivens KA, Collins CN, Schmidt CE. Development of photocrosslinkable  
5 hyaluronic acid-polyethylene glycol peptide composite hydrogels for soft tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2004; 70 (1): 74-82.
  - Miltner O, Schneider U, Siebert CH, Niedhart C, Niethard FU. Efficacy of intraarticular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis -a prospective clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002; 10 (9): 680-6.
  - 10 - Picotti F, Fabbian M, Gianmi R et al. Hyaluronic acid lipoate: synthesis and physicochemical properties. *Carbohydr. Polym.* 2013; 93 (1): 273-8.
  - Ruiz MA, Clares B, Morales ME, Cazalla S, Gallardo V. Preparation and stability of cosmetic formulations with an anti-aging peptide. *J Cosmet Sci.* 2007; 58 (2): 157-71.
  - Sang-Hyug Park, Hongsik Cho, Eun Seok Gil, Biman B. Mandal, Byoung-Hyun Min, David  
15 L. Kaplan. Silk-Fibrin/Hyaluronic Acid Composite Gels for Nucleus Pulposus Tissue Regeneration. *Tissue Eng Part A.* 2011; 17 (23-24): 2999-3009.
  - Schouest JM, Lun TK, Moy RL. Improved texture and appearance of barley produced, synthetic, human-like epidermal growth factor (EGF) serum. *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11 (5): 613-620.
  - 20 - Seifi M, Badiie MR, Abdolazimi Z, Amdjadi P. Effect of basic fibroblast growth factor on orthodontic tooth movement in rats. *Cell J.* 2013 Fall;15(3):230-7.
  - Tang Z, Zhang Z, Zheng Y et al. Cell aging of human diploid fibroblasts is associated with changes in responsiveness to epidermal growth factor and changes in HER-2 expression. *Mechanisms of Ageing and Development* 1994; 73 (1): 57-67.
  - 25 - Weaver JC, Chizmadzhev YA. Theory of electroporation: A review. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 1996; 41: 135-160.

## REIVINDICACIONES

- 1.- FORMULACIÓN COSMÉTICA **caracterizada** porque comprende ácido hialurónico, colágeno, un péptido hexapéptido-8 o acetil octapéptido-3 o acetil pentapéptido-18, el factor de crecimiento epidérmico EGF y el factor de crecimiento fibroblástico bFGF, así como  
5 aceite de pepita de uva, triglicérido caprílico/cáprico, oleato gliceril polietilenglicol 25, dimeticona, copolímero de hidroxietil acrilato/acriloldimetil taurato de sodio y butilhidroxitolueno.
- 10 2.- PROCESO DE ELABORACIÓN DE UNA FORMULACIÓN COSMÉTICA, según la reivindicación 1, **caracterizado** por ser una formulación extemporánea que consiste en la interposición en una fase acuosa, compuesta por ácido hialurónico, colágeno, acetil hexapéptido-8, acetil octapéptido-3, acetil pentapéptido-18 y copolímero de hidroxietil acrilato/acriloldimetil taurato de sodio, de una fase oleosa que incluye el EGF y el bFGF con  
15 aceite de pepita de uva, triglicérido caprílico/cáprico, oleato gliceril polietilenglicol 25, dimeticona y butilhidroxitolueno.
- 3.- PROCESO DE ELABORACIÓN DE UNA FORMULACIÓN COSMÉTICA, según la reivindicación 2, **caracterizada** porque la fase acuosa de ácido hialurónico, colágeno, acetil  
20 hexapéptido-8, acetil octapéptido-3, acetil pentapéptido-18 y copolímero de hidroxietil acrilato/acriloldimetil taurato de sodio es un gel preparado en una forma farmacéutica estéril como vial.
- 4.- PROCESO DE ELABORACIÓN DE UNA FORMULACIÓN COSMÉTICA, según la  
25 reivindicación 2, **caracterizada** porque la fase oleosa del EGF, y el bFGF, con aceite de pepita de uva, triglicérido caprílico/cáprico, oleato gliceril polietilenglicol 25, dimeticona y butilhidroxitolueno, está preparada en una forma farmacéutica estéril como ampolla.
- 5.- USO DE UNA FORMULACIÓN COSMÉTICA, según la reivindicación 1, para preparar un  
30 producto de uso tópico destinado a la regeneración dérmica, epidérmica y antiarrugas.