

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 089**

51 Int. Cl.:

A61K 8/69 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

A61K 8/37 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2011 PCT/EP2011/066420**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO2012038469**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2011 E 11764141 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2618810**

54 Título: **Composición cosmética**

30 Prioridad:

21.09.2010 EP 10010096

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

09.06.2017

73 Titular/es:

**S & V TECHNOLOGIES GMBH (100.0%)
Neuendorfstrasse 20a
16761 Hennigsdorf, DE**

72 Inventor/es:

**CHOI, SOOWHAN;
HILTON, SAID y
MUNTEANU, MARICICA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 616 089 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

Composición cosmética.

La presente invención se refiere a composiciones cosméticas que comprenden tafluprost, en particular para estimular el crecimiento del cabello y un estuche cosmético que comprende la composición cosmética, así como un aplicador.

Las prostaglandinas son un grupo de compuestos lipídicos que se encuentran en varios tejidos corporales y órganos y comparten una serie de características estructurales, incluyendo un anillo de 5 miembros. Las prostaglandinas y algunos de sus análogos sintéticos presentan varias funciones fisiológicas y se han puesto para uso farmacológico en aplicaciones consiguiendo desde la inducción de parto al tratamiento de glaucoma.

El bimatoprost es un ejemplo de un análogo de prostaglandina usado en una disolución oftálmica comercialmente disponible para controlar el progreso del glaucoma y tratar la hipertensión ocular. El tafluprost es otro ejemplo de un análogo de prostaglandina, que se ha demostrado que es útil en aplicaciones oftálmicas. Los estudios clínicos han demostrado su eficacia en disminuir la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

El uso de tales análogos de prostaglandina en disoluciones oftálmicas, sin embargo, se asocia a varios efectos secundarios indeseables, tales como coloración del iris y oscurecimiento de las partes interiores del párpado. Sin embargo, hay incluso un efecto secundario positivo, que es el crecimiento aumentado de las pestañas. Esta observación ha conducido al desarrollo de composiciones cosméticas que comprenden bimatoprost y el uso de bimatoprost en la estimulación del crecimiento del cabello permitiendo el tratamiento de la alopecia y afecciones relacionadas. Metilamido Dihidro Noralfaprostal es un análogo de prostaglandina más que se ha conocido por su uso en aplicaciones cosméticas relacionadas con la activación del crecimiento de las pestañas.

La patente de EE.UU. 7.351.404, por ejemplo, se refiere a métodos para estimular el crecimiento del cabello en mamíferos que comprende la aplicación de una clase específica de análogos de prostaglandina e incluye aplicaciones cosméticas. El bimatoprost es una realización ejemplar de esta clase de compuestos.

Puesto que se usan las mismas concentraciones o similares de análogo de prostaglandina en tanto disoluciones oftálmicas como composiciones cosméticas, los efectos secundarios tales como coloración del iris y oscurecimiento de los párpados también tienen lugar en las aplicaciones cosméticas. Son, por supuesto, indeseables e incluso más preocupantes en una aplicación puramente estética destinada a mejorar en vez de deteriorar la impresión visual.

La solicitud de patente internacional publicada como la patente internacional WO 2009/151828 sugiere el uso simultáneo de un "agente de aclaramiento y/o neutralización" con agentes estimuladores del crecimiento del cabello tales como análogos de prostaglandina, que se suponen que neutralizan cualquier oscurecimiento o cambio de la piel y/o los ojos en respuesta a la aplicación de los agentes estimuladores del crecimiento del cabello. Sin embargo, la adición de tales sustancias no sólo aumenta la complejidad de la composición, sino que también aumenta el riesgo de efectos secundarios adicionales.

La solicitud de patente internacional publicada como la patente internacional WO 2010/027040 sugiere el uso de ciertos derivados de 15,15-difluoroprostaglandina $F_{2\alpha}$. Según la patente internacional WO 2010/027040 el efecto descrito, es decir el crecimiento de las pestañas sólo se observa en menos del 6,5% de los pacientes tratados y el efecto de que las pestañas parecen más espesas se observa en menos de 1,9% de los pacientes después de tratamiento durante 24 meses.

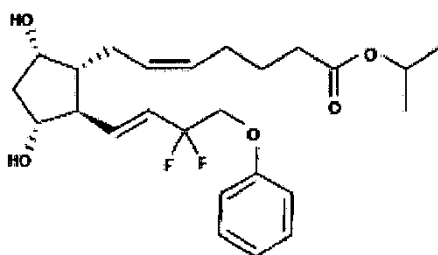
Debido a la existencia de los efectos secundarios ya mencionados, no parece factible aumentar la concentración de los análogos de prostaglandina en ninguna extensión significativa más allá de la usada en disoluciones oftálmicas, que limita así en cierto modo el efecto deseado.

A la luz de lo anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición cosmética estimuladora del crecimiento del cabello eficaz, que evite o al menos disminuya los efectos secundarios ya mencionados.

También es un objeto de la presente invención proporcionar una composición cosmética estimuladora del crecimiento del cabello con eficacia mejorada.

Los objetos anteriores se resuelven mediante una composición cosmética que comprende tafluprost.

El tafluprost ($C_{25}H_{34}F_2O_5$, $M_r = 452,5$ g/mol) es un análogo fluorado de prostaglandina $F_{2\alpha}$, que se representa por la fórmula (1) a continuación:



(1)

Como se mencionó anteriormente, el tafluprost ha demostrado eficacia en el tratamiento del glaucoma e hipertensión ocular y está comercialmente disponible como gotas para los ojos Saflutan® en varios países. Sin embargo, como con otros análogos de prostaglandina, la pigmentación aumentada del iris y los párpados y el oscurecimiento local de la piel están entre los efectos secundarios indicados.

Es sorprendente, por lo tanto, que una composición cosmética que comprende tafluprost no sólo presente una excelente eficacia, sino que también muestre mucho menos de lo que se esperaría de los efectos secundarios ya mencionados.

El tafluprost, como se usa en la presente memoria, comprende la molécula con la estructura ilustrada anteriormente por la fórmula (1) así como cualquier sal y solvato del mismo que sea aceptable para aplicación cosmética y en particular tópica. Por facilidad de referencia, se hace referencia simplemente a tafluprost en la presente memoria.

Un objeto de la invención es, por lo tanto, proporcionar una composición cosmética según la reivindicación 1, que comprende:

- a) tafluprost en una cantidad de 0,0002 a 0,0025% en peso basado en el peso total de la composición y
- b) un agente complejante para tafluprost que es una ciclodextrina, en el que el tafluprost y el agente complejante están comprendidos en una relación molar de desde 1:1 a 1:10, preferiblemente 1:1 a 1:6 y
- c) que comprende además un humectante en una cantidad de hasta 10% en peso, basado en el peso total de la composición seleccionada de hialuronato y/o ácido hialurónico.

Según la invención, la composición cosmética comprende un agente complejante que es una ciclodextrina para formar un complejo con el tafluprost. Se prefieren en particular aquéllos agentes complejantes que proporcionan una liberación lenta del tafluprost a partir del complejo y así la composición. Los agentes complejantes adecuados incluyen ciclodextrina y ciclodextrina derivada. Los derivados de ciclodextrina comprenden, por ejemplo, hidroxialquilderivados de ciclodextrina, éteres de ciclodextrinas, sulfoalquil éteres de ciclodextrina, ciclodextrina alquilada, tal como ciclodextrina metilada. α - y β -Ciclodextrina, también conocida como cicloamilosa, sola o en asociación, son agentes complejantes preferidos en particular. La α -ciclodextrina es la más preferida.

Los primeros resultados de ensayo de la composición inventiva indican que el uso de un agente complejante, que es una ciclodextrina, es muy beneficioso. Aumenta la eficacia al tiempo que se minimizan los efectos secundarios.

Sin desear estar ligados por la teoría, se estipula que la buena eficacia observada es debida a que el tafluprost es liberado del complejo de una manera modificada, proporcionando así acción prolongada. Esto también podía explicar la ausencia de efectos secundarios apreciables.

El tafluprost y el agente complejante están comprendidos en una relación molar de 1:1 (tafluprost : agente complejante) a 1:10 (tafluprost : agente complejante), por ejemplo de 1:1 (tafluprost : agente complejante) a 1:6 (tafluprost : agente complejante), preferiblemente de 1:1 (tafluprost : agente complejante) a 1:4 (tafluprost : agente complejante) y lo más preferiblemente 1:1 (tafluprost : agente complejante) a 1:2 (tafluprost : agente complejante). Así, el agente complejante está comprendido en una cantidad al menos equimolar o en exceso.

La composición cosmética según la presente invención comprende tafluprost en una cantidad de 0,0002 a 0,0025% en peso, preferiblemente en una cantidad de 0,0002 a 0,0018% en peso, más preferiblemente en una cantidad de 0,0008 a 0,0014% en peso, basado en el peso total de la composición. Preferiblemente, se usa 0,0012% en peso o menos y más preferiblemente 0,001% en peso o menos de tafluprost en las composiciones cosméticas inventivas.

Según la invención se incluye un humectante en la composición cosmética que se selecciona de un hialuronato y/o ácido hialurónico. Un humectante es una sustancia higroscópica que sirve para retener la humedad en la composición cosmética. En el caso presente, el uso de un humectante sirve para retener alguna humedad en la composición cosmética incluso cuando la composición cosmética se haya secado sustancialmente en la piel, es decir, se hayan evaporado los compuestos volátiles.

La capacidad de la composición cosmética para retener humedad en la aplicación tópica que se asocia al uso de un humectante se cree que es una razón adicional para la eficacia mejorada de las composiciones cosméticas que contienen tafluprost.

5 Se estipula además que la asociación de ciclodextrina, y un humectante seleccionado de hialuronato y/o ácido hialurónico en las composiciones cosméticas según la presente invención proporciona un efecto sinérgico: La retención de humedad permite que la liberación modificada de tafluprost del complejo tenga lugar durante un periodo de tiempo prolongado. Por otra parte, el humectante proporciona un entorno adecuado (húmedo) para la liberación de tafluprost del complejo, por otra parte, se presume que presenta un impacto directo sobre la liberación y así absorción de tafluprost.

10 El humectante está contenido en una cantidad de hasta 10% en peso, más preferiblemente de 0,05 a 5% en peso, por ejemplo, de 0,1 a 3% en peso y lo más preferiblemente de 0,2 a 1,3% en peso, basado en el peso total de la composición.

El humectante puede comprender sólo un compuesto o una mezcla de compuestos con las propiedades higroscópicas requeridas.

15 Según la presente invención, se usa un hialuronato y/o ácido hialurónico como humectante. El hialuronato y ácido hialurónico presentan la ventaja añadida de fomentar la retención de agua en la piel mejorando así el aspecto o la piel. Los hialuronatos o ácido hialurónico también pueden mejorar la absorción de tafluprost o un complejo que comprenda tafluprost, respectivamente. Se puede usar cualquier hialuronato (sal de ácido hialurónico) cosméticamente aceptable, tal como sales de metal alcalino o alcalino-térreo, incluyendo hialuronato de sodio. Se prefiere en particular hialuronato de sodio.

20 La asociación de una ciclodextrina, tal como α -ciclodextrina y ácido hialurónico o sal del mismo (hialuronato) se ha encontrado que es muy ventajosa.

25 Preferiblemente, la composición cosmética según la presente invención se basa en un sistema acuoso. Un sistema acuoso, como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema en el que el agua es el disolvente principal, es decir, constituye más del 50% en peso, preferiblemente más del 70% en peso, 80% en peso o 90% en peso de cualquier disolvente usado. El agua puede ser el único disolvente. En otras realizaciones preferidas, también puede estar comprendido un alcohol, preferiblemente etanol, en el sistema acuoso. Preferiblemente, además, la composición cosmética comprende un tampón acuoso, que sea adecuado para ajustar el pH de la composición cosmética a un valor deseado. Puede usarse cualquier tampón adecuado para aplicación cosmética a la piel, tal como tampón de fosfato, tampón de acetato y tampón de amonio. El tampón presenta ventajosamente un pH en el intervalo de desde 7,00 a 7,80. Preferiblemente la composición cosmética tiene un valor de pH en el intervalo de desde 7,30 a 7,50, preferiblemente de 7,35 a 7,45 y lo más preferiblemente de 7,37 a 7,42. Si es necesario, puede ajustarse el pH por adición de un ácido o una base adecuados.

35 La fase acuosa, incluyendo el tampón, puede constituir desde al menos 50% en peso, por ejemplo, al menos 75% en peso y más preferido al menos 90% en peso de la composición, por ejemplo. Preferiblemente, la fase acuosa, incluyendo el tampón, constituye entre 98,20 y 98,52% en peso de la composición, por ejemplo, entre 98,30 y 98,49% en peso, más preferiblemente al menos 98,49% en peso, basado en el peso total de la composición.

40 La composición cosmética de la presente invención puede estar en la forma de una disolución, en particular una disolución acuosa, una emulsión, un gel, una pomada, una crema, una loción o similar. Se prefiere en particular una disolución acuosa y un gel.

45 En realizaciones preferidas de la composición cosmética según la presente invención, la composición cosmética toma la forma de un gel, en particular un gel sólo ligeramente viscoso. El gel presenta preferiblemente una viscosidad ligeramente mayor que el agua. En la presente memoria se prefieren las composiciones que tengan una viscosidad mayor que 500 mPa·s, más preferiblemente mayor que 1.200 mPa·s y preferiblemente menor que 5.000 mPa·s a una temperatura de 20°C, cuando la viscosidad se mide mediante un reómetro, por ejemplo, medido según Ph. Eur. Edición 4 (2.002), capítulo 2.2.10 (4.00/2.02.10.00). Preferiblemente, el gel es un gel acuoso, es decir, basado en un sistema acuoso, como se describió anteriormente. Para ajustar la consistencia del gel o más en general ajustar la viscosidad de la composición, se puede añadir uno o más agentes espesantes. Un agente espesante, como se usa en la presente memoria, es un compuesto o mezcla de compuestos típicamente de alto peso molecular, que es capaz de aumentar la viscosidad del agua y disoluciones acuosas. El agente espesante puede ser un agente espesante inorgánico, tal como bentonita y similar. Ejemplos de agentes espesantes adecuados comprenden polímeros tales como polietilenglicol, poli(ácido acrílico) y productos naturales, tales como gomas y similares. El agente espesante es preferiblemente un polisacárido, tal como alginato de sodio, goma arábiga, derivados de celulosa incluyendo éteres de celulosa y goma xantana. La goma xantana es particularmente preferida. La goma xantana transparente se prefiere en particular.

55 Se ha encontrado que la goma xantana y goma xantana transparente en particular, no sólo proporcionan una consistencia deseable de la composición cosmética, sino que también conduce a un secado más rápido.

5 En realizaciones ejemplares, un agente espesante o mezcla del mismo puede estar comprendido en cantidades que oscilan de 1 a 10% en peso, basado en el peso total de la composición, preferiblemente 0,05 a 5% en peso, más preferiblemente 0,1 a 2,5% en peso. En una realización ejemplar, un agente espesante, lo más preferiblemente goma xantana, está comprendido en una cantidad de 0,1 a 0,5% en peso.

Se prefieren en particular las composiciones cosméticas que comprenden tafluprost, un agente complejante, que es una ciclodextrina, un humectante, que es ácido hialurónico o un hialuronato y un agente espesante, en particular goma xantana, preferiblemente en un sistema tampón acuoso.

10 En otras realizaciones ejemplares, la adición de agente complejante y un humectante puede ser suficiente para proporcionar la viscosidad deseada, en cuyo caso la composición puede estar exenta cualquier agente espesante más.

15 La composición cosmética puede comprender un conservante. Puede usarse cualquier conservante adecuado para uso en aplicaciones cosméticas que sea adecuado para evitar el crecimiento de bacterias, hongos y/o virus. Ejemplos de conservantes adecuados incluyen fenoxietanol, clorhexidina, sales fenilmercuríicas incluyendo nitrato, cloruro, acetato, borato, clorobutanol, nanopartículas de plata y similares. Se prefiere en particular el uso de fenoxietanol.

20 Se puede usar un conservante en las composiciones cosméticas en una cantidad de hasta 5% en peso, por ejemplo, hasta 2% en peso, preferiblemente en cantidades que oscilan de 0,05 a 1,0% en peso y más preferiblemente 0,4 a 0,5% en peso, basado en el peso total de la composición.

En una realización preferida, la composición comprende uno o más, y preferiblemente todos, de los siguientes ingredientes en los porcentajes indicados, basado en el peso total de la composición:

	Realización preferida [% en peso]	Realización ejemplar [% en peso]
Tafluprost	0,002 a 0,0018	0,008 a 0,0014
Tampón (incluyendo agua)	> 90	98,197 a 98,518
Ciclodextrina	0,0015 a 0,5	0,0022 a 0,1810
Hialuronato o ácido hialurónico	0,1 a 3	0,2 a 1,3
Conservante	< 1,5	0,4 a 0,5
Agente espesante, en particular goma xantana	0,1 a 2,5	0,19 a 0,30
Etanol	0,5 a 5	2,8 a 3,1

25 La composición cosmética puede contener otros diversos ingredientes que sean beneficiosos en la aplicación cosmética, tales como vitaminas, aceites nutritivos, sales minerales, extractos de plantas y aminoácidos. Sin embargo, se prefieren las realizaciones en las que la composición está exenta de cualquiera de estos ingredientes ya que éstos evitan la existencia de interacciones no deseadas entre los ingredientes.

30 La composición cosmética según la presente invención es particularmente adecuada para estimular el crecimiento del cabello, preferiblemente las pestañas y/o las cejas. También pueden mejorar el volumen, la textura y/o densidad de las pestañas, así como otro cabello, por la composición inventiva.

35 El término "composición cosmética", como se usa en la presente memoria, excluirá cualquier composición oftálmica. Lo hace así preferiblemente conteniendo uno o más componentes de tal naturaleza o en tales cantidades que hacen la composición no aceptable oftálmicamente o que tenga un pH u osmolalidad que haga la composición no aceptable oftálmicamente. Preferiblemente, contiene tafluprost además de uno o más excipientes cosméticos que no son compatibles oftálmicamente o están comprendidos en cantidades que no son compatibles oftálmicamente.

La presente invención proporciona además un estuche cosmético, que comprende una composición cosmética como se describió antes y un aplicador para aplicar la composición cosmética. El aplicador permite ventajosamente una aplicación definida de la composición a la piel. El término "aplicador", como se usa en la presente memoria, incluye cualquier dispositivo artificial adecuado para aplicar la composición cosmética directamente a la piel y así excluye las

partes corporales humanas o el contenedor en el que la composición está contenida como tal, con un matraz o frasco para dispensar gotas. Sin embargo, el aplicador puede proporcionarse en asociación con el contenedor o incluso conformado integralmente con el mismo. El aplicador está diseñado para la aplicación directa de la composición a la piel y así para el contacto directo con la piel y/o las pestañas. El aplicador puede ser un cepillo, por ejemplo.

La composición cosmética según la presente invención implica así el uso de la composición inventiva para aplicación cosmética. El término "cosmético" excluirá la conveniencia para aplicación oftálmica. La presente invención también se refiere a un método cosmético para estimular el crecimiento del cabello, que comprende aplicación tópica, es decir aplicación de la composición directamente a la piel. Para fomentar el crecimiento de las pestañas, la composición se aplica directamente ventajosamente a la piel de al menos la parte superior del párpado. Así, la composición cosmética es adecuada para aplicación a la piel y preferiblemente los párpados.

La composición cosmética se destina a aplicación una vez al día, preferiblemente cada día, y preferiblemente durante un periodo de al menos seis semanas.

La invención se describe además como una realización ejemplar con referencia a las figuras, en las que:

Figura 1

muestra una fotografía del ojo y las pestañas de un usuario antes de comenzar el tratamiento con la composición cosmética según el Ejemplo 1 y

Figura 2

muestra una fotografía del ojo y las pestañas del mismo usuario después de 4 semanas de tratamiento con la composición cosmética según el Ejemplo 1.

Ejemplo 1:

Una composición cosmética está constituida por los siguientes componentes:

	Cantidad [g]
Fase acuosa	
Tampón de fosfato, pH = 7,4	94,084
Hialuronato de sodio	0,200
Fenoxietanol	0,500
Goma xantana transparente	0,200
Etanol	3,000
Fase de ingrediente activo	
Tafluprost	0,001
α-Ciclodextrina	0,010
Agua	2,000
Total	100,000

La composición anterior se prepara mezclando los ingredientes indicados. La composición se usó para aplicación una vez al día por aplicación de la composición con un cepillo fino directamente a la piel de la parte superior del párpado por un usuario durante un periodo de 4 semanas.

Las Figuras 1 y 2 ilustran que las pestañas del usuario no sólo se hicieron más densas, sino también más largas y más espesas después del tratamiento. Además, no se observó oscurecimiento apreciable de la piel o similar.

REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética que comprende:
 - a) tafluprost en una cantidad de 0,0002 a 0,0025% en peso basado en el peso total de la composición y
 - 5 b) un agente complejante para tafluprost que es una ciclodextrina, en la que el tafluprost y el agente complejante están comprendidos en una relación molar de desde 1:1 a 1:10, preferiblemente 1:1 a 1:6 y
 - c) que comprende además un humectante en una cantidad de hasta 10% en peso, basado en el peso total de la composición, seleccionado de hialuronato y/o ácido hialurónico.
2. Composición cosmética según la reivindicación 1, en la que el agente complejante es α -ciclodextrina.
3. Composición cosmética según una de las reivindicaciones precedentes, que comprende tafluprost en una
10 cantidad de 0,0008 a 0,0014% en peso, basado en el peso total de la composición.
4. Composición cosmética según la reivindicación 1, en la que el humectante está contenido en una cantidad de 0,2 a 1,3% en peso, basado en el peso total de la composición.
5. Composición cosmética según una de las reivindicaciones precedentes, en la que el agua es el único disolvente.
6. Composición cosmética según una de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un tampón
15 acuoso seleccionado de: tampón de fosfato, tampón de acetato y tampón de amonio, proporcionando un pH en el intervalo de 7,0 - 7,8, preferiblemente de 7,35-7,45.
7. Composición cosmética según una de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición cosmética toma la forma de un gel para aplicación tópica.
8. Composición cosmética según la reivindicación 7, en la que el gel es un gel acuoso.
9. Composición cosmética según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene además goma xantana
20 como un agente espesante.
10. Composición cosmética según una de las reivindicaciones precedentes, con una viscosidad mayor que 500 mPa·s pero menor que 5.000 mPa·s.
11. Composición cosmética según una de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un fenoxietanol
25 como un conservante.
12. Composición cosmética según una de las reivindicaciones precedentes, que se adapta para estimular el crecimiento del cabello, preferiblemente las pestañas y/o las cejas.
13. Estuche cosmético, que comprende una composición cosmética según una de las reivindicaciones precedentes y un aplicador para aplicar la composición cosmética.
30

Figura 1



línea de referencia

Figura 2



línea de referencia