

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 612**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 8/46 (2006.01)

A61K 8/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2007 E 07103645 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 1837013**

54 Título: **Composición que comprende hidroxiapatita y una sal de calcio para reforzar la función barrera de la piel y/o de las semi-mucosas**

30 Prioridad:

23.03.2006 FR 0651008

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

25.07.2017

73 Titular/es:

**L'OREAL (100.0%)
14, RUE ROYALE
75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

MACKOWIAK, VANESSA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 626 612 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 que comprende hidroxiapatita y una sal de calcio para reforzar la función barrera de la piel y/o de las semi-mucosas
- 5 La invención se refiere a una composición de cuidado, en particular de las pieles maduras, incluso de pieles muy maduras, destinada a mejorar y/o reforzar la función barrera de la piel y/o de las semi-mucosas.
- 10 Por “semi-mucosas” se entienden en particular los labios.
- 15 Por “pieles maduras” según la invención, se entienden en particular unas pieles de sujetos que tienen al menos 40 años.
- 20 Por pieles “muy maduras” según la invención, se entienden en particular unas pieles de sujetos que tienen al menos 50 años, en particular al menos 60 años, incluso 65 años.
- La invención se refiere en particular a una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos hidroxiapatita al menos en parte en forma libre, y al menos una sal de calcio, la panteteína sulfonato de calcio.
- 25 Se refiere también a un procedimiento cosmético de cuidado, en particular de las pieles maduras, incluso muy maduras, que utiliza esta asociación y que tiene como objetivo en particular mejorar la función de barrera de la piel y/o de las semi-mucosas y favorecer así su protección contra la pérdida de agua y las agresiones exteriores.
- La piel humana está constituida de dos compartimentos, a saber un compartimento profundo, la dermis y un compartimento superficial, la epidermis.
- 30 La epidermis está en contacto con el entorno exterior. Una de sus funciones consiste en proteger el organismo de la deshidratación y de las agresiones exteriores, en particular relacionadas con factores del entorno de tipo agentes irritantes o contaminantes (detergentes, polución, humo de cigarrillos, etc.) tensiones mecánicas (fricciones, abrasión, afeitado, lavado frecuente, etc.), desequilibrios térmicos o climáticos (frío, viento, sequedad, radiaciones UV, etc.), xenobióticos (microorganismos, alérgenos, etc.), tratamientos químicos cosméticos o dermatológicos (exfoliación, tratamiento anti-acné, etc.), o por factores fisiológicos (edad, estrés, etc.).
- 35 Se compone principalmente de tres tipos de células que son los queratinocitos, muy mayoritarios, los melanocitos y las células de Langerhans, que están delimitadas por una estructura lipídica intercelular. Esta estructura lipídica así como la cohesión de las células epidérmicas participan en los intercambios de agua de la piel y en la función protectora o “función barrera” de la piel, por un lado frente a pérdidas de agua (pérdida imperceptible de agua) y por otro lado frente a agresiones externas.
- 40 La función de barrera de la piel y/o de las semi-mucosas puede ser alterada en particular por unos factores fisiológicos internos tales como la edad, el estrés, los cambios hormonales y/o por los factores del entorno, tales como desequilibrios térmicos o climáticos, xenobióticos, agentes irritantes, tensiones mecánicas de tipo fricción, lavado, afeitado, etc.
- 45 La piel y/o las semi-mucosas se fragilizan, se vuelven más secas, más propensas a las fisuras y a las grietas, menos resistentes a las fricciones mecánicas y más permeables al entorno exterior y a las bacterias.
- 50 Sobre la piel y/o los labios, la aparición de sequedad y/o de microgrietas puede tener como consecuencia una peor homogeneidad del maquillaje aplicado sobre éstas (por ejemplo: base de maquillaje, barra de labios), lo que puede no ser estético.
- 55 La alteración de la función de barrera de la piel y/o de las semimucosas se acentúa con la edad, en particular después de los 40 años, en particular después de los 50 años y es aún más cierto después de los 60-65 años, tanto en las mujeres como en los hombres, y en particular en las mujeres.
- 60 Se sabe por ejemplo que una caída hormonal durante la menopausia conlleva una bajada del contenido en lípidos cutáneos. La piel se vuelve entonces más seca, más frágil y más fácilmente sujeta a las fisuras y a las grietas.
- 65 Se asiste a una desorganización general de la estructura cutánea relacionada con una disminución de la cohesión entre las células, tanto a nivel de la epidermis como de la dermis.
- Además de las pieles envejecidas y en particular las pieles maduras, incluso muy maduras, otros tipos de pieles tienen una función barrera cutánea disminuida; se trata en particular:
- de las pieles sensibles,

- de las pieles secas, cuya película hidrolipídica protectora está modificada o alterada.

5 Para mejorar y/o reforzar la función barrera de la piel y/o de las semi-mucosas, una solución tradicional consiste en aportar permanentemente unos agentes externos lipídicos (por ejemplo: cuerpo graso, ceramidas) y/o unos agentes que favorecen la síntesis de lípidos epidérmicos (por ejemplo: vitamina C y sus derivados) y/o unos agentes emolientes o hidratantes.

10 Pero, subsiste todavía la necesidad de encontrar nuevas composiciones que permiten mejorar la cohesión celular y/o reforzar la función barrera de la piel y/o de las semi-mucosas, en particular unas composiciones adecuadas para las necesidades de las pieles maduras, incluso de las pieles muy maduras.

La solicitante acaba de mostrar que la hidroxiapatita, en particular al menos en parte en forma libre y en particular en forma de partículas de 1 a 10 μm asociada a al menos una sal de calcio permitía responder a esta necesidad.

15 En particular, ha mostrado que la panteteína sulfonato de calcio permitía potencializar y/o aumentar el efecto de la hidroxiapatita sobre la mejora de la función barrera de la piel.

20 Esta asociación permite además disminuir la cantidad de hidroxiapatita necesaria para obtener el efecto buscado sobre la piel y/o semi-mucosas, a saber un efecto sobre la mejora de la función de barrera.

25 La utilización de la hidroxiapatita en forma de partículas porosas de 1 a 10 μm en unas composiciones cosméticas hidratantes o limpiadoras se conoce por la solicitud WO 96/41611: la hidroxiapatita en forma de partículas porosas asociada a unos agentes hidratantes y antimicrobianos, sirve de vector y permite en particular favorecer la absorción, el transporte y la liberación de estos activos sobre la piel.

Pero, en conocimiento de la solicitante, no se había sugerido jamás hasta ahora asociar la hidroxiapatita, en particular al menos en parte en forma libre, con una sal de calcio para potencializar y/o aumentar su efecto, en particular para mejorar la cohesión de las células y/o reforzar la función barrera de la piel y/o de las semi-mucosas.

30 Por "hidroxiapatita al menos en parte en forma libre" utilizada según la invención, se entiende la hidroxiapatita al menos en parte no asociada y/o no complejada a otro tipo orgánico, mineral o metálico, por oposición a la forma de hidroxiapatita constitutiva de un polvo compuesto en el sentido de la solicitud FR 2 594 130.

35 Esta solicitud describe un polvo compuesto en el que un polvo orgánico o mineral que forman el núcleo está recubierto de manera sustancialmente completa por otro tipo de polvo, tal como un polvo de hidroxiapatita. Esta forma compuesta está destinada a mejorar las características superficiales del polvo, en particular su capacidad para absorber los residuos de sebo y su poder de cobertura, con respecto a la hidroxiapatita al menos en parte en forma libre.

40 La hidroxiapatita utilizada según la presente invención es preferentemente una hidroxiapatita al menos en parte en forma libre, en particular al menos al 50% en forma libre, preferentemente al menos al 70%, más preferiblemente al menos al 90% en forma libre, y mejor al 100% en forma libre.

45 La invención se refiere en particular a una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos la hidroxiapatita al menos en parte en forma libre y al menos la panteteína sulfonato de calcio.

Hidroxiapatita

50 La hidroxiapatita es un fosfato de calcio con una relación molar calcio/fósforo que va de 0,5 a 20 que tiene una estructura de apatita (Fragrance Journal, páginas 144 a 148, enero de 1999).

55 Está presente en estado natural en la sustancia fundamental de la matriz extracelular ósea y los dientes. Se presenta en forma cristalizada, es decir con una secuencia ordenada de los átomos en el espacio. Los cristales de hidroxiapatita son visibles al microscopio electrónico entre las fibras de colágeno o en el interior de éste y tienen una apariencia de agujas alargadas.

La hidroxiapatita tiene una fórmula bruta $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ o $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}(\text{OH})_2$.

60 La hidroxiapatita puede ser de origen natural o sintético.

Se puede obtener en particular por medio de síntesis, por reacción entre un hidróxido de calcio y un ácido fosfórico.

65 En particular, la hidroxiapatita según la invención está al menos en parte en forma libre, en particular al menos al 50% en forma libre, preferentemente al menos al 70%, más preferiblemente al menos al 90% en forma libre, y mejor al 100% en forma libre.

Preferentemente, la hidroxiapatita utilizada en la composición de la invención está presente en forma de partículas que tienen un tamaño medio en número inferior o igual a 50 μm , en particular que va de 0,1 a 50 μm , preferentemente inferior o igual a 20 μm , en particular que va de 0,1 μm a 20 μm , y preferiblemente inferior o igual a 10 μm , en particular que va de 0,1 μm a 10 μm .

5 Preferentemente, la hidroxiapatita utilizada según la invención se presenta en forma de partículas que tienen un tamaño medio en número que va de 1 a 10 μm , preferentemente de 2 a 6 μm , y más preferiblemente un tamaño de 4 μm .

10 Por "tamaño medio en número" se entiende el diámetro medio de una población de partículas. Este diámetro medio puede ser determinado por microscopía electrónica de transmisión o a partir de la medición de la superficie específica por el método BET o bien por el medio de un granulómetro láser.

15 La hidroxiapatita puede representar del 5% al 99% en peso del peso total de las partículas.

Preferentemente, la hidroxiapatita representa al menos el 50% en peso del peso total de las partículas, mejor aún al menos el 70% en peso del peso total de las partículas, y aún más preferiblemente al menos el 90% en peso del peso total de las partículas.

20 Particularmente, se utilizará la hidroxiapatita en forma de partículas de hidroxiapatita sustancialmente pura, es decir que comprende al menos el 99% en peso de hidroxiapatita con respecto al peso total de las partículas.

Tales partículas de hidroxiapatita se describen en la solicitud WO96/41611.

25 Se obtienen por aglomeración de cristales de hidroxiapatita de tamaño medio que va de 0,05 a 0,10 μm , formando unas partículas esféricas que son después sinterizadas a alta temperatura para la obtención de partículas esféricas porosas que son mecánica, física y químicamente estables. El diámetro medio en número de estas partículas va de 1 a 10 μm , preferentemente de 2 a 6 μm .

30 Estas partículas permiten absorber, transportar y posteriormente liberar los activos de la composición sobre la piel.

Tales partículas porosas esféricas se comercializan, por ejemplo, bajo la denominación HydroxisomesTM por la compañía Laboratory Skin Care (LSC).

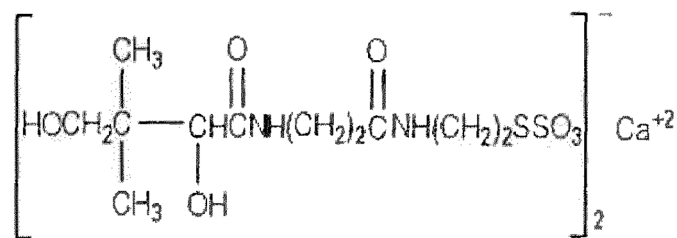
35 La hidroxiapatita según la invención se utiliza en una cantidad suficiente en asociación con la sal de calcio para obtener el efecto beneficioso buscado sobre la piel y/o las semi-mucosas, en particular un efecto sobre la mejora de la función barrera.

40 Esta cantidad se puede evaluar por ejemplo sobre un modelo de piel tal como se describe en los ejemplos siguientes.

A título de ejemplo, se utilizará una cantidad que va del 0,001% al 10% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 0,01 al 5% en peso y aún más preferiblemente del 0,05 al 1% en peso con respecto al peso total de la composición.

45 Sales de calcio

La sal orgánica preferida es la panteteína sulfonato de calcio de fórmula



50 también denominada calcio panteteína sulfonato o bis-(N-pantotenil-beta-aminoetil)tiosulfato de calcio.

55 Se utilizará por ejemplo el calcio D-panteteína-S-sulfonato 70, también denominado bis(N-pantotenil-beta-aminoetil)tiosulfato de calcio en forma de solución acuosa con el 70% de materia activa comercializada por la compañía SOGO PHARMACEUTICAL.

La cantidad de panteteína sulfonato de calcio utilizable en la composición de la invención, en asociación con la hidroxiapatita depende del efecto beneficioso buscado sobre la piel y/o las semi-mucosas, en particular en función del efecto buscado sobre la mejora de la función de barrera.

5 A título de ejemplo, la cantidad presente en la composición según la invención irá del 0,01 al 10% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente del 0,01 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición y aún más preferiblemente del 0,05 al 1% en peso con respecto al peso total de la composición.

10 En particular, la hidroxiapatita y la panteteína sulfonato de calcio están presentes en la composición en una relación de concentración que va de 10:1 a 1:10, preferentemente de 10:1 a 1:5.

En particular, se utilizará la hidroxiapatita y la panteteína sulfonato de calcio en una relación de concentración que va de 7:1 a 3:1, y aún más preferiblemente en una relación de concentración de 5:1.

15 La composición según la invención puede también contener además al menos un activo con efecto complementario de la asociación según la invención, tales como al menos un compuesto seleccionado entre los agentes descamantes y/o hidratantes; los agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas de la dermis y/o que previenen su degradación; los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos o de los queratinocitos y/o la diferenciación de los queratinocitos; los agentes que favorecen la síntesis de los lípidos epidérmicos; los lípidos epidérmicos, en particular las ceramidas; los agentes anti-oxidantes y anti-radicales, y sus mezclas.

Agentes descamantes y/o hidratantes

25 Como ejemplos de agentes descamantes y/o hidratantes, se pueden citar por ejemplo los β -hidroxiácidos, en particular el ácido salicílico y sus derivados (incluyendo el ácido n-octanoil 5-salicílico); los α -hidroxiácidos, tales como los ácidos glicólico, cítrico, láctico, tártrico, málico o mandélico, y sus mezclas; la urea; el ácido gentísico; las oligofucosas; el ácido cinámico; el extracto de *Saphora japónica*; el resveratrol y algunos derivados de ácido jasmónico.

30 Un agente descamante preferido es el ácido n-octanoil 5-salicílico.

Estos agentes descamantes y/o hidratantes pueden representar del 0,01% al 5%, y preferentemente del 0,1 al 1%, del peso total de la composición según la invención.

35 Agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas y/o que impiden su degradación

Entre los activos que estimulan las macromoléculas de la dermis o que impiden su degradación, se pueden citar los que actúan:

40 - o bien sobre la síntesis del colágeno, tales como los extractos de *Centella asiática*; los asiaticósidos y derivados; el ácido ascórbico o vitamina C y sus derivados; los péptidos de síntesis tales como la iamina, el biopéptido CL o palmitoiloligopéptido comercializado por la compañía SEDERMA; palmitoil pentapéptido-3 o Matrixyl; los péptidos extraídos de vegetales, tales como el hidrolizado de soja comercializado por la compañía COLETICA bajo la denominación comercial Phytokine[®]; y las hormonas vegetales tales como las auxinas y los lignanos;

45 - o bien sobre la inhibición de la degradación del colágeno, en particular de los agentes que actúan sobre la inhibición de las metaloproteínas (MMP) tales como, más particularmente, las MMP 1, 2, 3 y 9. Se pueden citar: los retinoides y derivados, los oligopéptidos y los lipopéptidos, los lipoaminoácidos, el extracto de malta comercializado por la compañía COLETICA bajo la denominación comercial de Collalift[®]; los extractos de arándano o de romero; el licopeno; las isoflavonas, sus derivados o los extractos vegetales que los contienen, en particular los extractos de soja (comercializado por ejemplo por la compañía ICHIMARU PHARCOS bajo la denominación comercial de Flavostérone SB[®]), de trébol rojo, de lino, de kakkon o de salvia; la DIPALMITOIL HIDROXIPROLINA comercializada por Seppic bajo el nombre de SEPILIFT DPHP[®]; *Baccharis genistelloide* o Baccrina comercializado por SILAB;

55 - o bien sobre la síntesis de moléculas que pertenecen a la familia de las elastinas (elastina y fibrilina), tales como: el retinol y derivados; el extracto de *Saccharomyces Cerevisiae* comercializado por la compañía LSN bajo la denominación comercial de Cytovitin[®]; y el extracto de alga *Macrocystis pyrifera* comercializado por la compañía SECMA bajo la denominación comercial Kelpadelie[®]; y los compuestos N-acilaminoamidas descritos en la solicitud WO 01/94381 tales como el ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-3-metil-butirilamino} acético) también denominado N-[N-acetil, N'-(3-trifluorometil)fenil]valil]glicina o N-acetil-N-[3-(trifluorometil)fenil]valil-glicina o acetil trifluorometil fenol valilglicina;

65 - o bien sobre la inhibición de la degradación de la elastina tales como el extracto peptídico de semillas de *Pisum sativum* comercializado por la compañía LSN bajo la denominación comercial de Parelstyl[®]; los heparinoides; y los

compuestos N-acilaminoamidas descritos en la solicitud WO 01/94381 tales como el ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-3-metil-butirilamino] acético) también denominado N-acetil-N-[3-(trifluorometil)fenil]valil-glicina o acetil trifluorometil fenil valiglicina;

5 Un agente preferido que actúa sobre la síntesis de colágeno es un hidrolizado de soja, tal como el comercializado por la compañía COLETICA bajo la denominación comercial de Phytokine®.

10 Un agente preferido que actúa sobre la síntesis de moléculas que pertenece a la familia de las elastinas es un extracto de *Saccharomyces Cerivisiae*, tal como el comercializado por la compañía LSN bajo la denominación comercial Cytovitin®.

Estos agentes que aumentan la síntesis de macromoléculas de la dermis y/o que previenen su degradación, pueden representar del 0,01% al 5%, y preferentemente del 0,1 al 1%, del peso total de la composición según la invención.

15 Agente que estimula la proliferación de los fibroblastos o de los queratinocitos y/o la diferenciación de los queratinocitos

20 Los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos utilizables en la composición según la invención se pueden seleccionar, por ejemplo, entre las proteínas o polipéptidos vegetales, extraídos en particular de la soja (por ejemplo un extracto de soja comercializado por la compañía LSN bajo la denominación Eleseryl SH-VEG 8® o comercializado por la compañía SILAB bajo la denominación comercial Raffermine®); y las hormonas vegetales tales como las giberelinas o las citoquininas.

25 Los agentes que estimulan la proliferación de los queratinocitos, utilizables en la composición según la invención, comprenden en particular los retinoides tales como el retinol y sus ésteres, de los cuales el palmitato de retinilo; la adenosina; el floroglucinol; los extractos de tortas de nuez comercializados por la compañía GATTEFOSSE; y los extractos de *solanum tuberosum* comercializados por la compañía SEDERMA.

30 Los agentes que estimulan la diferenciación de los queratinocitos comprenden mediante un extracto peptídico de altramuz tal como aquel comercializado por la compañía SILAB bajo la denominación comercial Structurine®, el beta-sitosteril sulfato de sodio tal como el comercializado por la compañía SEPORGA bajo la denominación comercial de Phytocohesina®, y un extracto hidrosoluble de maíz, tal como el comercializado por la compañía SOLABIA bajo la denominación comercial de Phytovityl®; un extracto peptídico de *Voandzeia subterranea* tal como el comercializado por la compañía Laboratoires Sérobiologiques bajo la denominación comercial de Filladyn LS 9397®; y los lignanos tales como el secoisolariciresinol.

35 Agentes que favorecen la síntesis de lípidos epidérmicos

40 Se puede citar por ejemplo la vitamina C y sus derivados, en particular su derivado 2-O- α -D glucopiranosil de ácido L-ascórbico (o glucósido de ascorbilo); el ácido cinámico y sus derivados; las auxinas.

Galénico

45 La composición según la invención es adecuada para una aplicación por vía tópica sobre la piel y/o las semi-mucosas o adecuada para una administración por vía oral.

Preferentemente, se tratará de una composición adecuada para una aplicación tópica sobre la piel y/o los labios.

50 Esta composición puede ser una composición de cuidado o una composición de maquillaje.

Preferentemente, se tratará de una composición de cuidado.

55 La composición podrá ser una composición cosmética o dermatológica. Preferentemente, se tratará de una composición cosmética, en particular de una composición de cuidado de la piel y/o de los labios.

60 Para una administración por vía oral, en particular en "cosmética oral", se puede presentar en particular en forma de cápsulas, de cápsulas duras, de grageas, de granulados, de goma de mascar, de geles, de jarabes bebibles, de comprimidos o cualquier otra forma conocida por el experto en la materia. En particular, la asociación de los activos según la invención puede ser incorporada en cualquier forma de complementos alimenticios o de alimentos enriquecidos, por ejemplo unas barras alimenticias, o unos polvos compactos o no. Los polvos pueden ser diluibles en agua, en soda, unos productos lácteos o derivados de la soja, o ser incorporadas en barras alimenticias. Los activos pueden ser formulados con los excipientes y componentes habituales para tales composiciones orales o complementos alimenticios, a saber en particular unos componentes grasos y/o acuosos, agentes humectantes, espesantes, conservantes, agentes de textura, de sabor y/o de recubrimiento, antioxidantes, conservantes y colorantes habituales en el campo de la alimentación. Los agentes de formulación y excipientes para composición

65

oral, y en particular para los complementos alimenticios son conocidos en este campo y no son aquí objeto de una descripción detallada.

5 La composición según la invención comprende un medio fisiológicamente aceptable, es decir compatible con la piel y/o sus faneras. Se trata preferentemente de un medio cosméticamente aceptable, es decir que presenta un color, un olor y un tacto agradables y que no genera molestias inaceptables (picores, tirantezas, rojeces), susceptibles de disuadir al consumidor de utilizar esta composición.

10 Para una aplicación tópica sobre la piel y/o las semi-mucosas, la composición según la invención puede presentarse en cualquier forma galénica clásicamente utilizada para una aplicación tópica y en particular en forma de dispersiones de tipo loción o gel acuoso, de emulsiones de consistencia líquida o semi-líquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (H/E) o inversamente (E/H), o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda, semi-sólida o sólida de tipo crema, gel, suero, barra, máscara, o también de emulsiones múltiples (E/H/E o H/E/H), de aerosoles, de microemulsiones, de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico, o de dispersiones cera/fase acuosa. Estas composiciones son preparadas según los métodos habituales.

Según un modo preferido, la composición según la invención no será un polvo.

20 Según otro modo preferido, la composición según la invención no será una composición anhidra.

Se puede considerar también una composición en forma de espuma o también en forma de spray o de aerosol que comprende entonces un agente propulsor bajo presión.

25 Según un modo preferido de realización de la invención, la composición se presenta en forma de una emulsión H/E (por ejemplo: crema) o E/H (por ejemplo: suero) o de un gel de tipo acuoso (por ejemplo: loción).

30 Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa de la composición considerada puede ir por ejemplo del 5 al 80% en peso, y en particular del 5 al 50% en peso con respecto al peso total de la composición.

35 La fase acuosa puede estar constituida esencialmente de agua o comprender una mezcla de agua y de disolvente orgánico miscible al agua (miscibilidad en agua superior al 50% en peso a 25°C) como los monoalcoholes inferiores que tienen de 1 a 5 átomos de carbono tales como el etanol, el isopropanol, los glicoles que tienen de 2 a 8 átomos de carbono tales como el propilenglicol, el etilenglicol, el 1,3-butilenglicol, el dipropilenglicol, las cetonas de C₃-C₄, y los aldehídos de C₂-C₄.

40 Esta fase acuosa (agua y eventualmente el disolvente orgánico miscible al agua) puede estar presente en la composición de base en una cantidad que va del 1% al 95% en peso, en particular que va del 3% al 80% en peso, y particularmente que va del 5% al 60%, en peso con respecto al peso total de la composición de base.

45 La fase grasa de la composición puede contener unos compuestos grasos u oleosos, y eventualmente unas ceras, unas gomas, unos cuerpos grasos pastosos de origen vegetal, animal, mineral o de síntesis, siliconado o no.

Como aceites utilizables en la composición según la invención, se pueden citar:

45 - los aceites hidrocarbonados de origen animal, tales como el perhidroescualeno;

50 - los aceites hidrocarbonados de origen vegetal, tales como los triglicéridos líquidos de ácidos grasos que comprenden de 4 a 10 átomos de carbono o también, por ejemplo, los aceites vegetales tales como el aceite de semilla de albaricoque y el aceite de manteca de carité;

55 - los ésteres y los éteres de síntesis, en particular de ácidos grasos, como los aceites de fórmulas R¹COOR² y R¹OR² en la que R¹ representa el resto de un ácido graso que comprende de 8 a 29 átomos de carbono, y R² representa una cadena hidrocarbonada, ramificada o no, que contiene de 3 a 30 átomos de carbono;

- los hidrocarburos lineales o ramificados, de origen mineral o sintético, tales como los aceites de parafina, volátiles o no, y sus derivados, el isohexadecano, el isododecano, la vaselina, los polidecenos, el poliisobuteno hidrogenado tal como el aceite de Parléam[®];

60 - unos aceites esenciales naturales o sintéticos;

- los alcoholes grasos ramificados que tienen de 8 a 26 átomos de carbono, como el octildodecanol;

65 - los aceites fluorados parcialmente hidrocarbonados y/o siliconados como los descritos en el documento JP-A-2-295912;

- los aceites de silicona como los polimetilsiloxanos (PDMS) volátiles o no, de cadena siliconada lineal o cíclica, líquidos o pastosos a temperatura ambiente, en particular los ciclopolidimetilsiloxanos (ciclometiconas) tales como el ciclohexasiloxano y el ciclopentasiloxano; los polidimetilsiloxanos que comprenden unos grupos alquilo, alcoxi o fenilo, colgante o en final de cadena siliconada, grupos que tienen de 2 a 24 átomos de carbono; las siliconas feniladas como las feniltrimeticonas, las fenildimeticonas, los feniltrimetilsiloxidifenil-siloxanos, las difenildimeticonas, los difenilmetildifeniltrisiloxanos, los 2-feniletiltrimetilsiloxisilicatos y los polimetilfenilsiloxanos; y

- sus mezclas.

Los otros cuerpos grasos que pueden estar presentes en la fase oleosa son, por ejemplo, los ácidos grasos que comprenden de 8 a 30 átomos de carbono, como el ácido esteárico, el ácido laurico, el ácido palmítico y el ácido oleico; los alcoholes grasos lineales tales como los alcoholes cetílicos y/o estearílico; los cuerpos grasos pastosos como la lanolina; las ceras; y las gomas tales como las gomas de silicona (dimeticonol).

Estos cuerpos grasos se pueden seleccionar de manera variada por el experto en la materia a fin de preparar una composición que tenga las propiedades deseadas, por ejemplo de consistencia o de textura.

Esta composición puede además contener diversos adyuvantes habitualmente utilizados en el campo cosmético, tales como emulsionantes de los cuales el ácido esteárico, los ésteres de ácidos grasos y de polietilenglicol, los ésteres de ácido graso y de sorbitán eventualmente polioxietilenados, los alcoholes grasos polioxietilenados y los ésteres o éteres de ácido graso y de azúcares tal como la sacarosa o la glucosa; unos conservantes; unos secuestrantes; unos perfumes; y unos espesantes y/o gelificantes, en particular las poliacrilamidas, los homo- y copolímeros acrílicos y los homo- y copolímeros de ácido acrilamido metilpropano sulfónico; unas cargas; y unos agentes fotoprotectores activos en UVA y/o UVB, también denominados filtros UV.

Como cargas, se pueden citar por ejemplo, las partículas de poliamida (Nylon) en forma esférica o en forma de microfibras; las microesferas de polimetacrilato de metilo; los polvos de copolímero etileno-acrilato; los polvos expandidos tales como las microesferas huecas y en particular las microesferas formadas de un terpolímero de cloruro de vinilideno, de acrilonitrilo y de metacrilato y comercializadas bajo la denominación de EXPANCEL; los polvos de materiales orgánicos naturales tales como los polvos de almidón, en particular de almidones de maíz, de trigo o de arroz, reticulados o no, tales como los polvos de almidón reticulados por el anhídrido octenilsuccínico; las microbolas de resina de silicona tales como las comercializadas bajo la denominación de TOSPEARL por la compañía Toshiba Silicone; la sílice; los óxidos metálicos tales como el dióxido de titanio o el óxido de zinc; la mica; las partículas hemisféricas huecas de silicona tales como NLK506 comercializado por la compañía Takmoto Oil and Fat; y sus mezclas.

En particular, la composición según la invención comprenderá al menos un filtro UV.

Como filtros UV o agentes fotoprotectores activos en UVA y/o UVB utilizables en la composición de la invención, se pueden citar en particular los agentes fotoprotectores orgánicos o inorgánicos.

Los agentes fotoprotectores orgánicos se seleccionan en particular entre los antranilatos; los derivados cinámicos; los derivados de dibenzoilmetano; los derivados salicílicos, los derivados de alcanfor; los derivados de triazina tales como los descritos en las solicitudes de patente US 4367390, EP863145, EP517104, EP570838, EP796851, EP775698, EP878469, EP933376, EP507691, EP507692, EP790243 y EP944624; los derivados de benzofenona; los derivados de β,β' -difenilacrilato, los derivados de benzotriazol, los derivados de benzalmalonato; los derivados de bencimidazol; las imidazolininas; los derivados bis-benzoazolilo, tales como los descritos en las patentes EP669323 y US 2,463,264; los derivados del ácido p-aminobenzoico (PABA); los derivados de metilénbis-(hidroxifenilbenzotriazol), tales como los descritos en las solicitudes US5,237,071, US 5,166,355, GB2303549, DE 197 26 184 y EP893119; los polímeros filtros y siliconas filtros tales como los descritos en particular en la solicitud WO-93/04665; los dímeros derivados de α -alquilestireno, tales como los descritos en la solicitud de patente DE19855649

Los agentes fotoprotectores inorgánicos se seleccionan entre unos pigmentos o también unos nanopigmentos (tamaño medio de las partículas primarias: generalmente entre 5 nm y 100 nm, preferentemente entre 10 nm y 50 nm) de óxidos metálicos recubiertos o no, como por ejemplo unos nanopigmentos de óxido de titanio (amorfo o cristalizado en forma rutila y/o anatasa), de hierro, de zinc, de circonio o de cerio que son todos unos agentes fotoprotectores UV bien conocidos en sí. Unos agentes de recubrimiento clásicos son por otro lado la alumina y/o el estearato de aluminio. Tales nanopigmentos de óxidos metálicos, recubiertos o no recubiertos, se describen en particular en las solicitudes de patente EP518772 y EP518773.

Los agentes fotoprotectores están generalmente presentes en la composición según la invención en proporciones que van del 0,1 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición, y preferentemente que va del 0,2 al 15% en peso con respecto al peso total de la composición.

Por supuesto, el experto en la materia tendrá cuidado en seleccionar este o estos eventuales compuestos

adicionales y/o su cantidad de tal manera que las propiedades de la composición según la invención no sean, o no lo sean sustancialmente, alteradas por la adición considerada.

5 En particular, la composición según la invención está en una forma adecuada para una aplicación tópica sobre la piel y/o las semi-mucosas, tal como se ha descrito anteriormente.

10 La aplicación tópica de la composición según la invención se lleva a cabo según las técnicas habituales, por ejemplo por aplicación de cremas, de geles, de sueros, de lociones, de barras, de máscaras sobre la piel y/o los labios destinadas a ser tratadas, en particular sobre los labios o sobre la piel del cuerpo, de la cara y/o del cuello.

15 Según una alternativa, la composición según la invención puede estar en una forma adecuada para una administración por vía oral, tal como se ha descrito anteriormente.

20 La invención se refiere también a un procedimiento cosmético de cuidado de la piel y/o de las semi-mucosas, que comprende la administración por vía oral y/o la aplicación sobre la piel, mediante al menos una composición, de la asociación de al menos hidroxiapatita al menos en parte en forma libre y de al menos la panteteína sulfonato de calcio.

25 Según un primer procedimiento de la invención, los dos activos están acondicionados en la misma composición, en una forma adecuada para una administración por vía oral o en una forma adecuada para una aplicación tópica sobre la piel y/o las semi-mucosas.

30 Cuando los dos activos están acondicionados en una composición tópica, ésta comprende preferentemente al menos hidroxiapatita al menos en parte en forma libre y al menos una sal de calcio.

35 Cuando los dos activos están acondicionados en una composición oral, ésta comprende al menos hidroxiapatita y al menos una sal de calcio.

40 La invención se refiere por lo tanto a un procedimiento cosmético de cuidado de la piel y/o de las semi-mucosas que comprende la administración por vía oral o la aplicación tópica sobre la piel de una composición tal como se ha definido anteriormente.

45 Según otro procedimiento de la invención, los dos activos están acondicionados en dos composiciones distintas, que pueden estar respectivamente en una forma adecuada para una aplicación tópica o en una forma adecuada para una administración por vía oral o también para una de las composiciones en una forma para aplicación tópica y para la otra composición en una forma para administración oral (kit mixto).

50 Las composiciones distintas según este procedimiento comprenden respectivamente al menos hidroxiapatita y al menos una sal de calcio.

55 Cuando las dos composiciones están en una forma adecuada para una aplicación tópica, éstas pueden ser acondicionadas o bien en dos dispositivos de aplicación distintos, o bien en dos compartimientos de un mismo dispositivo de aplicación, permitiendo o bien una distribución simultánea de las dos composiciones en el momento de la aplicación sobre la piel, o bien una distribución y una liberación separada de las dos composiciones.

60 La invención se refiere por lo tanto también a un procedimiento cosmético de cuidado de la piel y/o de las semi-mucosas que comprende la administración por vía oral y/o la aplicación tópica sobre la piel, mediante al menos dos composiciones, de la asociación de al menos hidroxiapatita al menos en parte en forma libre y de al menos la panteteína sulfonato de calcio.

65 En particular, el procedimiento según la invención está destinado a mejorar la hidratación y/o el bienestar de la piel y/o reforzar la protección de la piel y/o de las semi-mucosas contra las agresiones exteriores.

70 Tiene también como objetivo prevenir y/o disminuir la formación de fisuras y grietas sobre la piel y/o las semi-mucosas.

Según un modo preferido, la o las composiciones según la invención se administran y/o se aplican sobre unos sujetos que tienen una piel madura, incluso muy madura.

75 En particular, la o las composiciones están destinadas a sujetos que tienen al menos 50, incluso al menos 60-65 años.

80 La o las composiciones según la invención se pueden también administrar y/o aplicar ventajosamente sobre las pieles sensibles y/o las pieles secas.

85 La o las composiciones se pueden administrar y/o aplicar diariamente sobre la piel y/o las semi-mucosas, por la

mañana y/o por la noche.

5 La invención se refiere también a la utilización de la asociación de al menos hidroxiapatita al menos en parte en forma libre y de al menos la panteteína sulfonato de calcio, como asociación destinada a mejorar y/o reforzar la cohesión celular y/o la integridad de la piel y/o semi-mucosas y/o mejorar y/o reforzar la función de barrera de la piel y/o de las semi-mucosas.

10 En particular, dicha asociación y/o dicha composición según la invención está destinada a prevenir y/o disminuir la debilitación de la piel y/o de las semi-mucosas y/o proteger la piel /o las semi-mucosas contra las pérdidas de agua y/o las agresiones exteriores, en particular:

* contra las pérdidas de agua y así prevenir, mejorar y/o remediar a los signos exteriores de sequedad cutánea relacionados con una deficiencia de la función de barrera cutánea; y/o

15 * contra las agresiones exteriores, en particular relacionadas con factores del entorno (de tipo agentes irritantes o contaminantes (detergentes, contaminación, humos de cigarrillos, etc.), tensiones mecánicas (fricciones, abrasión, afeitado, lavado frecuente de las manos), desequilibrios térmicos o climáticos (frío, sequedad, radiaciones), xenobióticos (micro-organismos, alérgenos), tratamientos químicos cosméticos o dermatológicos (exfoliación, tratamiento anti-acné, etc.) o por unos factores fisiológicos (edad, estrés, etc.) y/o hacer la piel y/o las semi-mucosas más resistentes a las agresiones exteriores.

Según otro modo, dicha asociación y/o dicha composición según la invención está destinada a mejorar el bienestar de la piel, en particular prevenir y/o disminuir las tirantezas, los picores.

25 Según otro aspecto de la invención, dicha asociación y/o dicha composición según la invención está destinada a mejorar el aspecto de superficie de la piel y/o de los labios, en particular la rugosidad y/o las irregularidades de relieve.

30 Según otro aspecto de la invención, dicha asociación y/o dicha composición según la invención está destinada a limitar la formación de fisuras y grietas sobre los labios, las manos, la cara o el cuerpo y favorece así en particular una mejor homogeneidad de una composición de maquillaje aplicada ulteriormente sobre la piel y/o los labios.

35 La hidroxiapatita y la sal de calcio pueden estar acondicionadas en una misma composición o en dos composiciones distintas.

40 Estas dos composiciones distintas complementarias pueden estar presentes en un kit o en dos compartimentos de un mismo dispositivo de aplicación para una liberación simultánea o secuencial de dichas composiciones, pudiendo dichas composiciones estar cada una en una forma adecuada para una aplicación tópica o en una forma adecuada para una administración por vía oral.

Anteriormente se han descrito unos ejemplos de composiciones adecuados respectivamente para una aplicación tópica o para una administración por vía oral.

45 Según un modo preferido, se utilizará una hidroxiapatita al menos en parte en forma libre.

La invención se ilustrará ahora por los ejemplos no limitativos siguientes. En estos ejemplos, las cantidades son indicadas en porcentaje ponderal.

Ejemplos

50 Ejemplo 1: Efecto de la asociación de hidroxiapatita y de una sal de calcio sobre la mejora y/o el refuerzo de la función barrera

55 La hidroxiapatita en forma de partículas comercializadas bajo la denominación HydroxysomesTM por LSC y su asociación con un calcio D-panteteína sulfonato comercializado por SOGO Pharmaceutical se han ensayado en un modelo *in vitro* que permite evaluar el efecto global de esta asociación sobre la función de barrera de la piel.

60 Este ensayo consiste en aplicar los activos a ensayar sobre unas epidermis reconstruidas EpiskinTM diferenciados a D13, después en aplicar, tras 5 días de incubación, cafeína marcada radioactivamente y en seguir la difusión de la cafeína marcada a través de las epidermis reconstruidas.

La vitamina C, conocida por mejorar la función barrera epidérmica mediante una estimulación de la síntesis de los lípidos epidérmicos, se utiliza como molécula de referencia para este ensayo (control positivo).

65 Se utiliza el agua como control negativo.

ES 2 626 612 T3

Unas epidermis Episkin™ diferenciadas (D13) se han colocado en placas de 12 pocillos que contienen 2 ml de medio de diferenciación y se han pre-cultivado a 37°C y 5% de CO₂ durante 24h.

5 Después de la incubación, las epidermis se han tratado tópicamente con 100 µl de cada concentración de producto a ensayar o del producto de referencia (vitamina C).

Unas epidermis control se han tratado, tópicamente, con 100 µl de agua.

10 Las epidermis se han incubado después a 37°C y 5% de CO₂ durante 5 días, con cambio de medio y nueva aplicación de dichos activos después de 2 días.

Los tratamientos se han realizado en quintuplicado (n=5).

15 Se han utilizado cuatro epidermis para los pasos de la cafeína y se ha conservado una epidermis “controlado” para efectuar una histología al final del experimento.

20 Después del tratamiento por los activos a ensayar y el producto de referencia (vitamina C), la epidermis se lavaron y la cafeína se depositó en la superficie de cada epidermis a razón de 100 µl a 2 µCi/ml (0,04 mM) de cafeína radioactiva y 0,35 mM de cafeína fría, lo que corresponde a aproximadamente 500000 cpm totales.

Se ha medido el % de actividad de cafeína después de 2h de aplicación.

Los resultados obtenidos se clasifican en la tabla siguiente:

TRATAMIENTO	CONCENTRACIÓN	% de actividad con respecto al control	Disminución del paso de la cafeína después de 2h de aplicación (en %)
Vitamina C	200 µg/ml	59	-41%
Hidroxiapatita*	50 µg/ml	64	-36%
Hidroxiapatita	5 µg/ml	92 (NS)	NS
Hidroxiapatita + calcio panteteína sulfonato	5 µg/ml y 0,003%	60	-40%

25 (NS = no significativo)

*= Hydroxysomes™ comercializado por LSC

30 En paralelo y según las mismas condiciones de ensayo, se ha evaluado el efecto del calcio D-panteteína sulfonato solo al 0,03% y 0,003%, en la función barrera de la piel.

35 Después de 2h de aplicación, sólo la concentración más fuerte (0,03%) ha mostrado una disminución significativa de la difusión de cafeína (-24% con respecto al control). El resultado no era significativo para la concentración de 0,003%.

Los resultados obtenidos muestran que la vitamina C (200 µg/ml), utilizada como molécula de referencia, ralentiza significativamente el paso de la cafeína (-41% con respecto al control, p<0,01). Estos resultados han permitido validar el ensayo.

40 La hidroxiapatita ensayada sola a 50 µg/ml ralentiza la difusión de la cafeína (-36% de paso, p<0,05). A 5 µg/ml, este activo no muestra ningún efecto.

45 La mezcla hidroxiapatita 5 µg/ml y calcio panteteína sulfonato 0,003% disminuye significativamente el paso de la cafeína (-40%, p<0,05).

Estos resultados muestran que el efecto de la hidroxiapatita parece potencializado por el calcio panteteína sulfonato, que al 0,003% no tenía efecto por sí solo sobre la función de barrera cutánea, y que este efecto es similar al observado con la vitamina C.

50 Los resultados obtenidos para esta asociación de activos traducen una mejora y/o un refuerzo de la función barrera epidérmica.

Ejemplo 2: Formulación

55 Emulsión aceite en agua

ES 2 626 612 T3

Calcio panteteína sulfonato*	0,10%
Hidroxiapatita**	0,50%
Aceites	6,00%
Alcohol estearílico	0,50%
Filtros UV	10,50%
Ciclopentasiloxano	7,50%
Trietanolamina	1,60%
Glicerina	7,00%
Emulsionantes	5,80%
Perfumes	0,30%
Conservantes	1,20%
Agua	csp 100%

5 *= bis(N-pantotenil-beta-aminoetil) tiosulfato de calcio en solución acuosa al 70% comercializado por SOGO PHARMACEUTICAL

**= Hydroxysomes™ comercializado por LSC

10 Después de la aplicación sobre la piel, ésta es visiblemente más flexible e hidratada.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos hidroxiapatita al menos en parte en forma libre y al menos la panteteína sulfonato de calcio.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que la hidroxiapatita está presente en forma de partículas que tienen un tamaño medio en número que va de 0,1 a 50 μm .
- 10 3. Composición según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que la hidroxiapatita está presente en forma de partículas que tiene un tamaño medio en número que va de 1 a 10 μm .
4. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la hidroxiapatita está en forma de partículas que comprende al menos un 99% en peso de hidroxiapatita con respecto al peso total de las partículas.
- 15 5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la hidroxiapatita está presente en la composición en una cantidad que va del 0,01 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 20 6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la panteteína sulfonato de calcio está presente en la composición en una cantidad que va del 0,01 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 25 7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la hidroxiapatita y la panteteína sulfonato de calcio están presentes en la composición en una relación de concentración que va de 10:1 a 1:5.
- 30 8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además al menos un agente seleccionado entre los agentes descamantes y/o hidratantes; los agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas de la dermis y/o que previenen su degradación; los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos o de los queratinocitos y/o la diferenciación de los queratinocitos; los agentes que favorecen la síntesis de lípidos epidérmicos; los lípidos epidérmicos; los agentes antioxidantes y antiradicales y sus mezclas.
- 35 9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además al menos un filtro UV.
10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que está en una forma adecuada para una aplicación tópica sobre la piel y/o las semi-mucosas.
- 40 11. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que está en forma adecuada para una administración por vía oral.
- 45 12. Procedimiento no terapéutico cosmético de cuidado de la piel y/o de las semi-mucosas que comprende la administración por vía oral y la aplicación tópica sobre la piel y/o los labios, mediante al menos dos composiciones, de la asociación de al menos hidroxiapatita al menos en parte en forma libre y de al menos la panteteína sulfonato de calcio.
- 50 13. Procedimiento no terapéutico cosmético de cuidado de la piel y/o de las semi-mucosas que comprende la administración por vía oral o la aplicación tópica sobre la piel y/o las semi-mucosas de una composición tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 55 14. Procedimiento no terapéutico según una de las reivindicaciones 12 o 13, caracterizado por que tiene como objetivo mejorar la hidratación y/o el bienestar de la piel y/o reforzar la protección de la piel y/o de las semi-mucosas contra las agresiones exteriores.
- 60 15. Procedimiento no terapéutico según una de las reivindicaciones 12 o 13, caracterizado por que tiene como objetivo prevenir y/o disminuir la formación de las fisuras y de las grietas sobre la piel y/o las semi-mucosas.
- 60 16. Procedimiento no terapéutico según una de las reivindicaciones 12 o 15, caracterizado por que la composición se administra y/o se aplica sobre unos sujetos que tienen una piel madura, incluso muy madura.
- 65 17. Utilización cosmética no terapéutica de la asociación de al menos hidroxiapatita al menos en parte en forma libre y de al menos la panteteína sulfonato de calcio, como asociación destinada a mejorar y/o reforzar la cohesión celular y/o la integridad de la piel y/o de las semi-mucosas y/o mejorar y/o reforzar la función de barrera de la piel y/o de las semi-mucosas.

18. Utilización no terapéutica según la reivindicación 17, caracterizada por que dicha asociación está destinada a prevenir y/o disminuir la debilitación de la piel y/o de las semi-mucosas y/o proteger la piel y/o las semi-mucosas contra las pérdidas de agua y/o las agresiones exteriores.

5 19. Utilización no terapéutica según una de las reivindicaciones 17 o 18, caracterizada por que la hidroxiapatita y la panteteína sulfonato de calcio están acondicionadas en una misma composición.

20. Utilización no terapéutica según una de las reivindicaciones 17 o 18, caracterizada por que la hidroxiapatita y la panteteína sulfonato de calcio están acondicionadas en unas composiciones distintas.

10