

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 085**

51 Int. Cl.:

**A01N 25/00** (2006.01)

**A61K 8/02** (2006.01)

**A61K 8/34** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2009 PCT/US2009/067706**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10075004**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2009 E 09835537 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2367420**

54 Título: **Composiciones tópicas que contienen cis-6-nonenol y sus derivados y métodos para tratar la piel**

30 Prioridad:

**23.12.2008 US 342197**

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

**01.08.2017**

73 Titular/es:

**AVON PRODUCTS, INC. (100.0%)  
777 Third Avenue  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**PTCHELINTSEV, DMITRI S. y  
HWANG, CHENG S.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 628 085 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones tópicas que contienen cis-6-nonenol y sus derivados y métodos para tratar la piel

## CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona generalmente a composiciones para aplicación tópica a la piel que comprenden cis-6-nonenol y el uso de tales composiciones para proporcionar beneficios a la piel, en particular, para proporcionar beneficios anti-envejecimiento a la piel humana.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las metalotioneínas son una familia de proteínas de peso molecular bajo, ricas en cisteína (por ejemplo, que tienen un peso molecular (MW) que varía de 3500 a 14 000 Da). Las metalotioneínas tienen la capacidad de enlazarse a metales pesados tanto fisiológicos (por ejemplo, Zn, Cu, Se) como xenobióticos (por ejemplo, Cd, Hg, Ag) a través de los grupos tiol de sus residuos de cisteína, lo cual representa casi 30% de sus residuos de aminoácidos. Las proteínas de metalotioneína participan en la captación, transporte, y regulación de zinc en los sistemas biológicos. Los sitios de enlace de zinc son típicamente ricos en cisteína y enlazan frecuentemente tres o cuatro iones de zinc. En algunas metalotioneínas, los residuos de histidina también participan en el enlace de zinc y en la determinación de las preferencias de metal/enlace. Al enlazar y liberar zinc, las metalotioneínas regulan los niveles de zinc dentro del cuerpo. Las metalotioneínas llevan iones de zinc de una parte de una célula a otra. De esta forma, las metalotioneínas se vuelven componentes claves del sistema de señalización de zinc en las células. Este sistema es particularmente importante en el cerebro, donde la señalización de zinc es prominente tanto entre como dentro de las células nerviosas. También se cree que es importante para la regulación de la proteína supresora de tumores p53.

20 Los residuos de cisteína de las metalotioneínas pueden capturar radicales oxidantes perjudiciales tales como radicales de hidróxido. A partir de esta reacción, la cisteína se oxida a cisteína, y los iones de metal enlazados a cisteína se liberan al medio. El Zn liberado de esta forma puede activar más metalotioneínas. Este mecanismo se ha propuesto que sea un mecanismo importante en el control del estrés oxidante por las metalotioneínas.

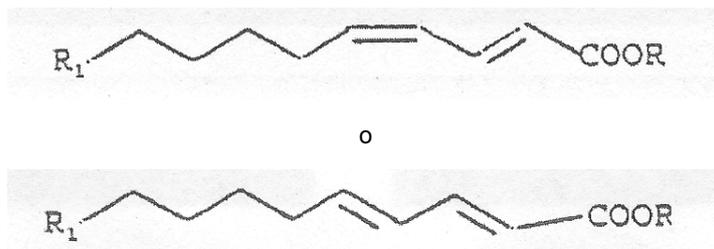
25 El efecto de radiación ultravioleta sobre la actividad de la metalotioneína se ha reportado en varias formas. Yamada y colaboradores reportaron que tres líneas diferentes de células derivadas de la piel humana cultivadas e irradiadas con rayos ultravioleta monocromáticos (UV) a 280 nm exhibieron inhibición en la síntesis de las metalotioneínas cuando se indujeron por cadmio, zinc o dexametasona. (Ver Yamada, H., Murat, M. Suzuki, K., Koizumi, S., Ultraviolet irradiation increases the sensitivity of cultured human skin cells to cadmium probably through the inhibition of metallothionein gene expression, Toxicol. Appl. Pharmacol. 200: 251-257 (2004). También se ha reportado que ratones sin metalotioneína exhibieron tolerancia reducida a la lesión de UVB.

30 La publicación de solicitud de patente estadounidense 2007/0071780 de Dubois y colaboradores ("Dubois") describe una composición para el cuidado personal que comprende un "acorde de refuerzo de perfume", el cual se dice que es una composición de perfume que comprende por lo menos dos materiales de valor de olor alto, los cuales mejoran la intensidad de olor percibida de una fragancia tradicional. El cis-6-nonenol se lista como un material adecuado para la inclusión en el acorde de refuerzo de perfume. No hay descripción de los beneficios anti-envejecimiento del cis-6-nonenol.

35 La publicación de solicitud de patente de PCT WO2004/86866 de Cawdell y colaboradores ("Cawdell") describe un sistema para controlar insectos, donde el sistema incluye un sustrato en la forma de una cinta alargada que tiene sobre la misma una pluralidad de zonas objetivo separadas en intervalos predeterminados a lo largo de una primera superficie del sustrato, donde cada zona objetivo incluye un atrayente de insectos y/o un agente de control de insectos. Cawdell establece que típicamente, en una realización, el intervalo a lo largo de la cinta continua entre cada zona objetivo se recubre con un material adhesivo. El material adhesivo se dice que se usa para ayudar a la unión del producto a un cultivo. Alternativamente, el intervalo a lo largo de la cinta continua entre cada zona objetivo se dice que es de un material abrasivo o un material que promueve la fricción entre la cinta y el cultivo. Cawdell lista numerosos ejemplos de atrayentes incluyendo Z-6-nonenol y E-6-nonenol.

40 La publicación de solicitud de patente de PCT WO2001/94438 de Zander y colaboradores ("Zander") describe compuestos de uretano que liberan alcoholes aromáticos organolépticamente activos, un método para producir dichos compuestos de uretano, y uso del mismo en composiciones cosméticas, de pegamento, de pintura y de plástico, y composiciones de producto de limpieza, suavizante, detergentes de lavado y de lavavajillas. Zander describe una realización donde los compuestos de uretano tienen la fórmula  $R[-NH-C(=O)-OR]_n$  donde  $n = 1, 2, 3$  y R se derivan de mono-, di-, o tris-isocianatos alifáticos, alicíclicos o aromáticos con 1 a 30 átomos de carbono. Zander establece que R' se deriva de un alcohol que tiene la fórmula  $R'OH$ , el cual se puede seleccionar de un grupo que consiste en numerosos alcoholes que incluyen cis-6-nonenol, 5-etil-2-nonanol, 6,8-dimetil-2-nonanol, y 2,2,8-trimetil-7(8)-nonen-3-ol.

5 La publicación de solicitud de patente de PCT WO2001/28327 de Light y colaboradores ("Light") describe atrayentes bisexuales para plagas de insectos lepidópteros aislados de peras o manzanas, un método para la supervisión y control del gusano de la manzana y otras especies de Lepidoptera que comprenden una estrategia de interrupción del apareamiento o captura en masa para atraer y exterminar, y un método para usar una formulación que contiene los atrayentes bisexuales con o sin un insecticida y/o feromonas para el control de las plagas de insectos. Light establece que los atrayentes tendrán preferiblemente las fórmulas:



10 donde R y R1 son -CH3, -CH2CH3 o CH2CH2CH3. Light también lista numerosos ejemplos de feromonas que incluyen (Z)-6-nonenol y (E)-6-nonenol.

15 La publicación de solicitud de patente japonesa JP2002-97291 de Ouchi y colaboradores ("Ouchi") describe un ingrediente fragante de una raíz capilar de melón producido por la transducción de un gen de microorganismo dentro del tejido del melón. El ingrediente fragante se dice que se obtiene por la transducción del gen de microorganismo dentro del tejido del melón para inducir la raíz capilar y mediante el cultivo de la raíz capilar de melón inducida para producir el ingrediente fragante mismo. Ouchi reporta que el ingrediente fragante puede incluir 1-nonalanal, 6Z-nonenol y nonadienal.

El documento DIY beauty: Cucumber to brighten skin tone muestra que un extracto de pepino está actuando de un modo no inflamatorio y tensa la piel.

20 El documento WO 98/47477 muestra una composición aplicada a la piel que presenta un incremento en la retención de su fragancia y la longevidad de su fragancia, la cual comprende:

a) por lo menos 0.01% en peso de un sistema de suministro de fragancia que comprende una o más pro-combinaciones, siempre que cada pro-combinación:

i) comprenda materiales crudos de fragancias con un peso molecular superior o igual a 100 g/mol;

ii) tenga un peso molecular superior o igual a 300 g/mol;

25 iii) tenga un peso molecular por lo menos dos veces superior al del material crudo de la fragancia con un peso molecular más bajo que comprenda dicha pro-combinación; y

iv) tenga una semivida de liberación de la fragancia superior o igual a 0.1 horas a pH 5.3 e inferior o igual a 12 horas a pH 2.5 cuando se mide en un tampón de NaH2PO4

30 b) por lo 0.01% en peso de uno o más ingredientes adjuntos seleccionados del grupo que consiste en surfactantes, emolientes, bactericidas, agentes formadores de geles, desecantes, propelentes, tintes, colorantes, bases de ungüentos, lanolina, antitranspirantes, aceite mineral, talco, materiales abrasivos, abrillantadores ópticos, agentes estabilizadores de fases, absorbentes y mezclas de los mismos, y

c) los portadores constituyentes del resto.

35 El documento WO 2008/073684 muestra un método para tratar el envejecimiento de la piel humana que comprende poner en contacto la piel de un ser humano que necesite tal tratamiento con una cantidad suficiente de un ácido hidroxicinámico, un ácido metoxicinámico, o mezclas de los mismos, para mantener o mejorar por lo menos un indicio visible del envejecimiento.

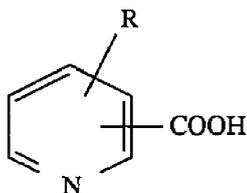
40 El documento US 2008/221003 muestra un producto para el consumidor que contiene una fragancia en el que, durante el transcurso de la aplicación del producto, surgen unos patrones de olor distinguibles y detectables por separado, por ejemplo, un producto en el que por lo menos están presentes dos aceites de perfume de diferente olor los cuales, cuando se utiliza el producto, son dominantes de manera distinguible en cuanto a su olor. El producto para el consumidor puede ser cualquier producto perfumado que se pueda aplicar industrialmente, pero principalmente son productos pertenecientes a los campos de los detergentes o productos de limpieza y cosméticos.

El documento US 2008119433 muestra un método para la modificación genética cosmética de células sustancialmente intactas que tienen una función cosmética en un sujeto, que comprende: administrar un polinucleótido aislado que codifica por lo menos uno de entre un ácido nucleico o un polipéptido implicado en mantener las células que tienen función cosmética en por lo menos una porción de las células de modo que el ácido nucleico o polipéptido se exprese en las células que tienen función cosmética para mejorar y/o mantener un proceso bioquímico y/o fisiológico que tiene un efecto positivo sobre la apariencia cosmética.

El documento EP 1145707 muestra composiciones para uso externo que contienen un compuesto de zinc, en particular, una composición para uso externo que contiene un compuesto de zinc y un compuesto de tipo tiol y una composición para uso externo que contiene una sal de zinc de un ácido graso superior como compuesto de zinc y un derivado de aceite polar con un valor de I.O.B. de 0.1 o superior. Estas composiciones pueden propiciar la producción de metalotioneína en las células de la piel y prevenir de este modo los daños en la piel debidos a la luz UV solar, etc. sin provocar ningún problema relacionado con los olores.

El documento US 2006153762 muestra el uso de eculol y dehidroeculol en particular, y compuestos basados en una estructura anular de isoflavonoide en general para la prevención y/o el tratamiento del fotoenvejecimiento de la piel y los daños actínicos.

El documento US 5582817 muestra un método para suprimir la producción de células quemadas por el sol, que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición que comprende, como componente efectivo, una sal de zinc, un complejo de zinc o una sal del mismo de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en nicotinamidas, picolinamidas, ácidos 3,4-dihidroxibenzoicos, aminoácidos, péptidos, hinocitiosoles y ácidos carboxílicos de la piridina representados por la siguiente fórmula (1):



donde R representa hidrógeno, hidroxí, nitro, halógeno, alcoxi, alquilo, carboxi, --COOM, donde M representa un metal alcalino, o un óxido sobre un átomo de nitrógeno.

El documento US 2008292651 muestra una composición que comprende un extracto de semillas de *Polygonum fagopyrum*, un extracto de *Chlorella vulgaris*, un hidrolizado proteico de trigo palmitoílico, un extracto de algas y un tripéptido, donde la composición es efectiva a la hora de ayudar a mejorar la firmeza de la piel, el estiramiento de la piel, la reducción de la flacidez de la piel y la reducción de los signos visibles del envejecimiento que incluyen uno o más de entre las arrugas, líneas finas, tono irregular de la piel y manchas de la edad.

Por lo tanto, es un objetivo de la invención proporcionar nuevas composiciones y métodos para la estimulación de la producción de metalotioneína. Es un objetivo adicional de la invención mejorar la apariencia total de la piel, incluyendo tratamiento, reversión y/o prevención de signos de envejecimiento, tales como arrugas de la piel, mediante la estimulación de la producción de metalotioneína con composiciones cosméticas que comprenden cantidades efectivas de cis-6-nonenol.

El planteamiento anterior se presenta solamente para proporcionar un mejor entendimiento del carácter de los problemas que confrontan la técnica y no se deben considerar de ninguna manera como una admisión en lo que se refiere a la técnica anterior ni debe ser considerada la citación de cualquier referencia en la presente como una admisión de que tal referencia constituye la "técnica anterior" a la presente solicitud.

#### COMPENDIO DE LA INVENCION

De acuerdo con los objetivos anteriores y otros objetivos, se ha descubierto sorprendentemente que el cis-6-nonenol es un estimulador de metalotioneínas y de esta manera es un agente beneficioso contra varios signos de envejecimiento intrínseco y fotoenvejecimiento de la piel.

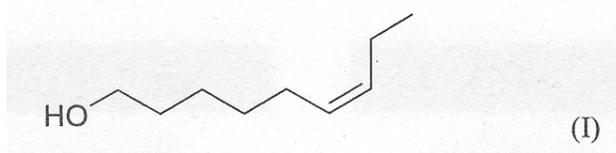
En un aspecto de la invención, se proporcionan composiciones tópicas para proporcionar un beneficio anti-envejecimiento a la piel que comprenden:

una cantidad de cis-6-nonenol efectiva para proporcionar un beneficio anti-envejecimiento a la piel,

por lo menos otro activo de la piel, y

un vehículo cosméticamente aceptable, donde dicho vehículo cosméticamente aceptable comprende una emulsión de agua en aceite o de aceite en agua, estabilizada con un emulsionante, donde dicho cis-6-nonenol está presente en una cantidad de 0.0001% en peso a 90% en peso en función del peso total de la composición y que tiene la estructura de fórmula I:

5



Los signos de envejecimiento de la piel incluyen sin limitación, lo siguiente:

- (a) tratamiento, reducción, y/o prevención de líneas finas o arrugas,
- (b) reducción del tamaño del poro de la piel,
- 10 (c) mejora en el espesor, gordura y/o tirantez de la piel;
- (d) mejora en la flexibilidad y/o suavidad de la piel;
- (e) mejora en el tono, luminosidad y/o claridad de la piel;
- (f) mejora en la producción de pro-colágeno y/o colágeno;
- (g) mejora en el mantenimiento y remodelación de la elastina;
- 15 (h) mejora en la textura de la piel y/o promoción de la re-texturización;
- (i) mejora en la reparación y/o función de la barrera de la piel;
- (j) mejora en la apariencia de los contornos de la piel;
- (k) restauración de lustre y/o brillantez de la piel;
- (l) reabastecimiento de nutrientes y/o constituyentes esenciales en la piel;
- 20 (m) mejora de la apariencia de la piel disminuida por el envejecimiento y/o menopausia;
- (n) mejora en la humectación y/o hidratación de la piel;
- (o) mejora de (por ejemplo, incremento en y/o prevención de la pérdida de) elasticidad y/o resiliencia de la piel;
- (p) tratamiento, reducción, y/o prevención de la flacidez de la piel; y/o
- (q) tratamiento, reducción, y/o prevención de la decoloración de la piel.

25 También se proporciona un método para tratar uno o más signos de envejecimiento de la piel que comprende aplicar tópicamente a la piel en necesidad del mismo una composición en un vehículo cosméticamente aceptable que comprende cis-6-nonenol para impartir el beneficio anti-envejecimiento a la piel, donde dicho cis-6-nonenol está presente en una cantidad de 0.0001% en peso a 90% en peso en función del peso total de la composición.

30 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar, revertir, mejorar y/o prevenir líneas finas o arrugas o flacidez en la piel humana, que comprende aplicar tópicamente a la piel en necesidad del mismo, que incluye aplicar directamente a una arruga o línea fina, una composición que comprende cis-6-nonenol en una cantidad de 0.0001% en peso a 90% en peso en función del peso total de la composición para aumentar las metalotioneínas.

Estos y otros aspectos de la presente invención se entenderán mejor por referencia a la siguiente descripción detallada.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

35 Todos los términos usados en la presente se proponen para tener su significado ordinario a menos que se proporcione de otra manera.

Como se usa en la presente, “% en peso” o “% wt” se refiere al porcentaje en peso de un componente en relación con el peso total de la composición (es decir, incluyendo cualquiera de portadores, vehículos, solventes, emolientes, rellenos, u otros componentes añadidos antes de la aplicación a la piel) a menos que se especifique de otra manera.

5 La presente invención proporciona composiciones para aplicación tópica que comprenden una cantidad de 0.0001% en peso a 90% en peso en función del peso total de la composición de cis-6-nonenol para tratar, revertir, mejorar y/o prevenir signos de envejecimiento de la piel. Tales signos de envejecimiento de la piel incluyen sin limitación, lo siguiente:

- (a) tratamiento, reducción, y/o prevención de líneas finas o arrugas,
- (b) reducción del tamaño del poro de la piel,
- 10 (c) mejora en el espesor, gordura y/o tirantez de la piel;
- (d) mejora en la flexibilidad y/o suavidad de la piel;
- (e) mejora en el tono, luminosidad y/o claridad de la piel;
- (f) mejora en la producción de pro-colágeno y/o colágeno;
- (g) mejora en el mantenimiento y remodelación de la elastina;
- 15 (h) mejora en la textura de la piel y/o promoción de la re-texturización;
- (i) mejora en la reparación y/o función de la barrera de la piel;
- (j) mejora en la apariencia de los contornos de la piel;
- (k) restauración de lustre y/o brillantez de la piel;
- (l) reabastecimiento de nutrientes y/o constituyentes esenciales en la piel;
- 20 (m) mejora de la apariencia de la piel disminuida por el envejecimiento y/o menopausia;
- (n) mejora en la humectación y/o hidratación de la piel;
- (o) mejora de (por ejemplo, incremento en y/o prevención de la pérdida de) elasticidad y/o resiliencia de la piel;
- (p) tratamiento, reducción, y/o prevención de la flacidez de la piel; y/o
- (q) tratamiento, reducción, y/o prevención de la decoloración de la piel.

25 En la práctica las composiciones de la invención se aplican a la piel en necesidad de tratamiento. Es decir, la piel que sufre de una deficiencia o pérdida en cualquiera de los atributos anteriores o que de otra manera se beneficiaría de la mejora en cualquiera de los atributos de la piel anteriores.

30 El término “arruga” o “formación de arrugas” se refiere tanto a la formación de arrugas finas como la formación de arrugas gruesas. La formación de arrugas finas o líneas finas que se refiere a las líneas superficiales y arrugas sobre la superficie de la piel. La formación de arrugas gruesas se refiere a surcos profundos, particularmente líneas/arrugas profundas sobre la cara y alrededor de los ojos, incluyendo las líneas de expresión tales como líneas y arrugas del ceño fruncido, líneas y arrugas de la frente, líneas y arrugas de patas de gallo, pliegue nasolabial y líneas y arrugas de marioneta. Las líneas y arrugas de la frente se refieren a líneas superficiales y/o surcos profundos sobre la piel de la

35 alrededor del área de los ojos. Las líneas y arrugas de marioneta se refieren a las líneas superficiales y/o surcos profundos sobre la piel alrededor de la boca. Las arrugas se pueden evaluar por número, longitud, y profundidad de las líneas.

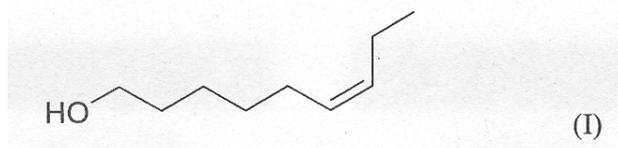
40 La elasticidad de la piel se refiere a la elasticidad y resiliencia de la capacidad de la piel de recuperar su forma y tamaño original después de la deformación. La elasticidad de la piel se puede evaluar por una prueba de pellizco que puede causar ya sea la deformación por estiramiento o estrujamiento de la piel.

La decoloración de la piel incluye pigmentación discreta, la cual se conoce comúnmente como manchas de pigmento o “manchas de la edad”, y pigmentación moteada. La pigmentación discreta son áreas uniformes distintas de pigmento más oscuro y pueden presentarse como manchas marrones o pecas sobre la piel. La pigmentación moteada son

manchas oscuras que son más grandes y más irregulares en tamaño y forma que la pigmentación discreta. Las áreas de pigmentación moteada tienden a ser más oscuras con la exposición al sol.

5 En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones y métodos de la invención se dirigen a la prevención, tratamiento, y/o mejora de las líneas finas y/o arrugas en la piel. En este caso, las composiciones se aplican en la piel en necesidad de tratamiento, por lo cual se entiende que la piel tiene arrugas y/o líneas finas. De manera preferible, las composiciones se aplican directamente a las líneas finas y/o arrugas. Las composiciones y métodos son adecuados para tratar líneas finas y/o arrugas sobre cualquier superficie de la piel, incluyendo sin limitación, la piel de la cara, cuello y/o manos.

10 Las composiciones cosméticas para el tratamiento de una condición de la piel asociada con envejecimiento intrínseco o fotoenvejecimiento de la piel comprenden, en un vehículo cosméticamente aceptable, una cantidad de cis-6-nonenol, que tiene la estructura de la fórmula (I):



15 La composición se cree que es efectiva para aumentar la actividad de la metalotioneína, lo cual se espera que incremente las propiedades fotoprotectoras de la piel, ya que se ha descubierto sorprendentemente a través de biopsias exploratorias que las metalotioneínas son reguladas por decremento en la piel expuesta a UV (por ejemplo, 53% en piel de 18-25 años de edad y 85% en piel de 41-67 años de edad).

20 Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden formular en una variedad de formas para aplicación tópica y comprenderán de aproximadamente 0.0001% a aproximadamente 90% en peso de cis-6-nonenol, y comprenderán de manera preferible de aproximadamente 0.001% a 25% en peso, y más preferentemente de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% en peso. Dentro del intervalo más preferido, la composición puede comprender cis-6-nonenol con un intervalo de aproximadamente 0.1%, 0.25%, 0.5%, 0.75% o aproximadamente 1% hasta aproximadamente 5%, 7.5% o aproximadamente 10% en peso de la composición total. Las composiciones comprenderán una cantidad efectiva de cis-6-nonenol, mediante lo cual se entiende que es una cantidad suficiente para estimular la producción de metalotioneína en el área proporcionada de la piel donde se aplica tópicamente a la misma.

25 En una realización, la composición está esencialmente libre de isómero de tran-6-nonenol o esencialmente libre de isómeros de nonenol que tienen el enlace doble en las posiciones diferentes a la posición 6. "Esencialmente libre de" significa que tales otros constituyentes de nonenol comprenderán menos de 5% en peso de la cantidad total de nonenol, de manera preferible, menos de 2.5% en peso, y de manera más preferible, menos de 1% en peso. En otras realizaciones, las composiciones estarán libres de nonenol diferente al cis-6-nonenol.

30 La composición se puede formular en una variedad de formas de producto, tal como, por ejemplo, una loción, crema, suero, rocío, aerosol, masa húmeda, ungüento, esencia, gel, pasta, parche, lápiz, toallita, máscara, barra, espuma, elixir, concentrado y similares, particularmente para la administración tópica. De manera preferible, la composición se formula como una loción, crema, ungüento o gel.

35 Las composiciones incluyen un vehículo cosméticamente aceptable. Tales vehículos pueden tomar cualquier forma conocida en la técnica adecuada para la aplicación a la piel y pueden incluir agua (por ejemplo, agua desionizada); aceite vegetales; aceites minerales; ésteres tales como palmitato de octalo, miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo; éteres tales como éter dicaprílico e isosorbida de dimetilo; alcoholes tales como etanol e isopropanol; alcoholes grasos tales como alcohol cetílico, alcohol cetearílico, alcohol estearílico y alcohol bifenílico; isoparafinas tales como iso-octano, isododecano, y hexadecano; aceites de silicona tales como ciclometicona, dimeticona, polímero reticulado de dimeticona, polisiloxanos y sus derivados, derivados de manera preferible organomodificados; aceites de hidrocarburos tales como aceite mineral, petrolato, isoeicosano y poliisobuteno; polioles tales como propilenglicol, glicerina, butilenglicol, pentilenglicol, y hexilenglicol; ceras tales como cera de abejas y ceras botánicas; o cualquier combinación o mezcla de los anteriores.

45 El vehículo puede comprender una fase acuosa, una fase de aceite, un alcohol, una fase de silicona o mezclas de las mismas. El vehículo cosméticamente aceptable también puede comprender una emulsión. Ejemplos no limitantes de emulsiones adecuadas incluyen emulsiones de agua en aceite, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de silicona en agua, emulsiones de agua en silicona, emulsiones de agua en agua, emulsiones triples de agua-aceite-agua o similares que tienen la apariencia de una crema, gel o microemulsiones. La emulsión puede incluir un emulsionante, tal como un surfactante no iónico, aniónico o anfotérico.

La fase de aceite de la emulsión tiene de manera preferible uno o más compuestos orgánicos, incluyendo emolientes; humectantes (tales como butilenglicol, propilenglicol, glucet-20 de metilo, y glicerina); otros componentes dispersables en agua o solubles en agua incluyendo espesantes tal como veegum o hidroxialquil celulosa; agentes gelificantes, tal como ácido poliacrílico de MW alto, es decir CARBOPOL 934; y mezclas de los mismos. La emulsión puede tener uno o más emulsionantes capaces de emulsionar los diversos componentes presentes en la composición.

Los compuestos adecuados para el uso en la fase de aceite incluyen sin limitación, aceites vegetales; ésteres tales como palmitato de octilo, miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo; éteres tales como éter dicaprílico; alcoholes grasos tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol behenílico; isoparafinas tales como isooctano, isododecano e isohexadecano; aceites de silicona tales como dimeticonas, siliconas cíclicas y polisiloxanos; aceites de hidrocarburos tales como aceite mineral, petrolato, isoeicosano y poliisobuteno; ceras naturales y sintéticas; y similares. Los aceites de hidrocarburos hidrofóbicos adecuados pueden estar saturados o insaturados, tienen un carácter alifático y son de cadena recta o ramificada o contienen anillos alicíclicos o aromáticos. La fase que contiene aceite puede contener un aceite singular o mezclas de diferentes aceites.

Los aceites de hidrocarburos incluyen aquellos que tienen de 6-20 átomos de carbono, de manera más preferible de 10-16 átomos de carbono. Hidrocarburos representativos incluyen decano, dodecano, tetradecano, tridecano e isoparafinas C8-20. Los hidrocarburos parafínicos están disponibles en Exxon bajo la marca comercial ISOPARS y de Permethyl Corporation. Además, los hidrocarburos parafínicos C8-20 tal como isoparafina C12 (isododecano) manufacturada por Permethyl Corporation que tiene el nombre comercial Permethyl 99ATM también se consideran adecuados. Varias isoparafinas C16 comercialmente disponibles, tal como isohexadecano (que tiene el nombre comercial Permethyl RTM) también están disponibles. Ejemplos de hidrocarburos volátiles preferidos incluyen polidecanos tales como isododecano e isodecano, incluyendo por ejemplo, Permethyl-99A (Presperse Inc.) y las isoparafinas C7-C8 hasta la C12-C15 tales como la serie Isopar disponible en Exxon Chemicals. Un solvente de hidrocarburo representativo es isododecano.

La fase de aceite puede comprender una o más ceras, incluyendo por ejemplo, cera de salvado de arroz, cera de carnauba, cera de ouricurri, cera de candelilla, ceras de lignito, ceras de caña de azúcar, ozoquerita, ceras de polietileno, ceras Fischer-Tropsch, cera de abeja, cera microcristalina, ceras de silicona, ceras fluoradas y cualquier combinación de las mismas.

Emulsionantes no limitantes incluyeron ceras emulsionantes, alcoholes polihídricos emulsionantes, polioles de poliéter, poliéteres, mono o diéster de polioles, monoestearatos de etilenglicol, monoestearatos de glicerina, diestearatos de glicerina, emulsionantes que contienen silicona, esteroides de soya, alcoholes grasos tales como alcohol cetílico, acrilatos, ácidos grasos tales como ácido esteárico, sales de ácido graso y mezclas de los mismos. Los emulsionantes preferidos incluyen esteroles de soja, alcohol cetílico, ácido esteárico, cera emulsionante, acrilatos, emulsionantes que contienen silicona y mezclas de los mismos. Otros emulsionantes específicos que se pueden usar en la composición de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, uno o más de lo siguiente: ésteres de sorbitán; poligliceril-3-dioxoestearato; polímero reticulado de acrilato de alquilo C10-30; isoestearato de dimeticona PEG-7, copolímero de acrilamida, aceite mineral; monoestearato de sorbitán, triestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, monooleato de sorbitán; ésteres de glicerol tales como monoestearato de glicerol y monooleato de glicerol; fenoles de polioxietileno tales como octilfenil de polioxietileno y nonilfenol de polioxietileno; éteres de polioxietileno tales como éter cetílico de polioxietileno y éter estearílico de polioxietileno; ésteres de polioxietilenglicol; ésteres de sorbitán de polioxietileno; copolios de dimeticona; ésteres de poliglicerilo tales como poligliceril-3-diisoestearato; laurato de glicerilo; Esteareth-2, Esteareth-10 y Esteareth-20, por nombrar algunos. Se proporcionan emulsionantes adicionales en INCI Ingredient Dictionary and Handbook, 11a Edición, 2006, cuya descripción se incorpora en la presente a modo de referencia.

Estos emulsionantes se presentarán típicamente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 10% en peso, en particular en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso, y de manera más preferible de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% en peso.

La fase de aceite puede comprender uno o más aceites de silicona volátiles y/o no volátiles. Las siliconas volátiles incluyen siliconas de dimetilsiloxano volátiles cíclicas y lineales. En una realización, las siliconas volátiles pueden incluir ciclodimeticonas, incluyendo ciclodimeticonas de tetrámero (D4) pentámero (D5) y hexámero (D6) o mezclas de las mismas. Se puede hacer mención particular de la ciclometicona volátil-hexametilciclotrisiloxano, octametilciclotetrasiloxano, y decametil-ciclopentasiloxano. Dimeticonas adecuadas están disponibles en Dow Corning bajo el nombre de Dow Corning 200® Fluid y tienen viscosidades que varían de 0.65 a 600 000 centiestroques o más elevadas. Se divulgan aceites de silicona líquidos volátiles no polares adecuados en la patente estadounidense No. 4.781.917, incorporada en la presente a modo de referencia en su totalidad. Los materiales de siliconas volátiles adicionales se describen en Todd y colaboradores, "Volatile Silicone Fluids for Cosmetics", Cosmetics and Toiletries, 91:27-32 (1976), incorporada en la presente a modo de referencia en su totalidad. Las siliconas volátiles lineales tienen generalmente una viscosidad inferior a aproximadamente 5 centiestroques a 25°C, mientras que las siliconas cíclicas tienen viscosidades inferiores a aproximadamente 10 centiestroques a 25°C. Ejemplos de siliconas volátiles de viscosidades variantes

incluyen Dow Corning 200, Dow Corning 244, Dow Corning 245, Dow Corning 344 y Dow Corning 345, (Dow Corning Corp.); SF-1204 y SF-1202 Silicone Fluids (G.E. Silicones), GE 7207 y 7158 (General Electric Co.); y SWS-03314 (SWS Silicones Corp.). Las siliconas volátiles, lineales incluyen compuestos de polidimetilsiloxano de peso molecular bajo tales como hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano, decametiltetrasiloxano y dodecametilpentasiloxano, por nombrar algunos.

5 Los aceites de silicona no volátiles comprenderán típicamente polialquilsiloxanos, poliarilsiloxanos, polialquilarilsiloxanos o mezclas de los mismos. Los polidimetilsiloxanos son aceites de silicona no volátiles preferidos. Los aceites de silicona no volátiles tendrán típicamente una viscosidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 000 centiestroques a 25°C, de manera preferible entre aproximadamente 10 y aproximadamente 10 000 centiestroques y aún más preferentemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 centiestroques; y un punto de ebullición mayor que 10 250°C a presión atmosférica. Ejemplos no limitantes incluyen dimetilpolisiloxano (dimeticona) fenil trimeticona, y difenildimeticona. Los aceites de silicona volátiles y no volátiles se pueden sustituir opcionalmente con varios grupos funcionales tales como grupos alquilo, arilo, amina, grupos vinilo, hidroxilo, haloalquilo, grupos alquilarilo y grupos acrilato, por nombrar algunos.

15 La emulsión de agua en silicona se puede emulsionar con un surfactante no iónico (emulsionante) tal como, por ejemplo, copolímeros de bloque de polidiorganosiloxano-poliolxilileno, incluyendo aquellos descritos en la patente estadounidense No. 4.122.029, cuya descripción se incorpora en la presente a modo de referencia. Estos emulsionantes comprenden en general una cadena principal de polidiorganosiloxano, típicamente polidimetilsiloxano, que tiene cadenas laterales que comprenden grupos -(EO)*m*- y/o -(PO)*n*-, donde EO es etilenoxi y PO es 1,2-propilenoxi, donde las cadenas laterales están bloqueadas o terminadas típicamente con hidrógeno o grupos alquilo inferiores (por ejemplo, C1-6, típicamente C1-3). Otros emulsionantes de agua en silicona adecuados se divulgan en la patente estadounidense No. 6.685.952, cuya descripción se incorpora a modo de referencia por este acto en la presente. Los emulsionantes de agua en silicona comercialmente disponibles incluyen aquellos disponibles en Dow Corning bajo las designaciones comerciales 3225C y 5225C FORMULATION AID; SILICONE SF-1528 disponibles en General Electric; ABIL EM 90 y EM 97, disponibles en Goldschmidt Chemical Corporation (Hopewell, VA); y la serie SILWET de emulsionantes vendidos por OSI Specialties (Danbury, CT).

25 Ejemplos de emulsionantes de agua en silicona incluyen, pero no se limitan a, polímero reticulado de dimeticona PEG 10/15 copoliol de dimeticona, copoliol de cetil dimeticona, polímero reticulado de laurildimeticona PEG-15, polímero reticulado de laurildimeticona, copoliol de ciclometicona y dimeticona, copoliol de dimeticona (y) triglicéridos caprílicos/cápricos, isoestearato de poligliceril-4 (y) copoliol de cetil dimeticona (y) laurato de hexilo, y copoliol de dimeticona (y) ciclopentasiloxano. Ejemplos preferidos de emulsionantes de agua en silicona incluyen, sin limitación, dimeticona PEG/PPG-18/18 (nombre comercial 5225C, Dow Corning), dimeticona PEG/PPG-19/19 (nombre comercial BY25-337, Dow Corning), cetil dimeticona PEG/PPG-10/1 (nombre comercial Abil EM-90, Goldschmidt Chemical Corporation), PEG-12 dimeticona (nombre comercial SF 1288, General Electric), meticona de lauril PEG/PPG-18/18 (nombre comercial 5200 FORMULATION AID, Dow Corning), polímero reticulado de dimeticona PEG-12 (nombre comercial de mezcla de elastómero de silicona 9010 y 9011, Dow Corning), polímero reticulado de dimeticona PEG-10 (nombre comercial KSG-20, Shin-Etsu), polímero reticulado de dimeticona PEG-10/15 (nombre comercial KSG-210, Shin-Etsu) e isoestearato de dimeticona PEG-7.

30 Los emulsionantes de agua en silicona estarán presentes típicamente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 10% en peso, en particular en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso, y más preferiblemente, inferior a 1% en peso.

La fase acuosa de la emulsión puede incluir uno o más solventes adicionales, incluyendo alcoholes inferiores, tales como etanol, isopropanol, y similares. El solvente volátil también puede ser un éster cosméticamente aceptable tal como acetato de butilo o acetato de etilo; cetonas tales como acetona o etilmetilcetona; o similares.

45 La fase que contiene aceite comprenderá típicamente de aproximadamente 10% a aproximadamente 99%, de manera preferible de aproximadamente 20% a aproximadamente 85%, y de manera más preferible de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso, en función del peso total de la emulsión, y la fase acuosa comprenderá típicamente de aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, de manera preferible de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, y de manera más preferible de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la emulsión total. La fase acuosa comprenderá típicamente de aproximadamente 25% a aproximadamente 100%, más típicamente de 50 50 aproximadamente 50% a aproximadamente 95% en peso de agua.

En ciertas realizaciones la composición puede comprender hasta aproximadamente 70% en peso del solvente(s) volátil(es), incluyendo solventes orgánicos volátiles. Específicamente, la composición puede comprender hasta aproximadamente 60%, de manera preferible hasta aproximadamente 50%, de manera más preferible hasta aproximadamente 40%, y de manera aún más preferible hasta aproximadamente 30% en peso de solvente(s) volátil(es). 55 En otras realizaciones, la composición puede estar libre de solventes volátiles, incluyendo solventes orgánicos volátiles.

Las composiciones pueden incluir liposomas. Los liposomas pueden comprender otros aditivos o sustancias y/o se pueden modificar para alcanzar o permanecer específicamente en un sitio después de la administración.

5 La composición puede comprender opcionalmente otros activos cosméticos y excipientes, obvios para aquellas personas expertas en la técnica incluyendo, pero no limitado a, rellenos, agentes emulsionantes, antioxidantes, surfactantes, formadores de película, agentes quelantes, agentes de gelificación, espesantes, emolientes, humectantes, hidratantes, vitaminas, minerales, modificadores de viscosidad y/o reología, bloqueadores solares, ceratolíticos, agentes de despigmentación, retinoides, compuestos hormonales, alfa-hidroxiácidos, alfa-cetoácidos, agentes anti-micobacterianos, agentes antifúngicos, antimicrobianos, antivirales, analgésicos, compuestos lipídicos, agentes anti-alérgicos, antihistaminas H1 o H2, agentes anti-inflamatorios, anti-irritantes, anti-neoplásicos, agentes de refuerzo del sistema inmune, agentes supresores del sistema inmune, agentes anti-acné, anestésicos, antisépticos, repelentes de insectos, compuestos de enfriamiento de la piel, protectores de la piel, mejoradores de penetración de la piel, exfoliantes, lubricantes, fragancias, colorantes, agentes de despigmentación, agentes de hipopigmentación, conservantes (por ejemplo, Hidantoína/Yodopropinilbutilcarbonato DMDM); estabilizantes, agentes farmacéuticos, agentes fotoestabilizantes, neutralizadores, (por ejemplo, trietanolamina) y mezclas de los mismos. Además de lo anterior, las composiciones cosméticas de la invención pueden contener cualquier otro compuesto para el tratamiento de desórdenes de la piel.

10 Los colorantes pueden incluir, por ejemplo pigmentos orgánicos e inorgánicos y agentes nacarados. Los pigmentos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, óxido de titanio, óxido de zirconio y óxido de cerio así como también óxido de zinc, óxido de hierro, óxido de cromo y azul férrico. Los pigmentos orgánicos adecuados incluyen bario, estroncio, calcio y placas de aluminio y negro de carbón. Los agentes nacarados adecuados incluyen mica recubierta con óxido de titanio, con óxido de hierro, o con pigmento natural.

15 Se pueden añadir varios rellenos y componentes adicionales. Los rellenos están normalmente presentes en una cantidad de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 20% en peso, en función del peso total de la composición, de manera preferible de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 10% en peso. Los rellenos adecuados incluyen sin limitación sílice, sílice tratada, talco, estearato de zinc, mica, caolín, polvos de nailon tal como Orgasol™, polvo de polietileno, Teflon™, almidón, nitrato de boro, microesferas de copolímero tales como Expancel™ (Nobel Industries), Polytrap™ (Dow Corning) y microcuentas de resina de silicona (Tospearl™ de Toshiba), y similares.

20 En una realización de la invención, las composiciones de la invención pueden incluir una fragancia. Las fragancias son sustancias que pueden impartir un aroma estéticamente agradable a la composición. Las fragancias típicas incluyen materiales aromáticos extraídos de fuentes botánicas (es decir, pétalos de rosa, ramos de gardenia, flores de jazmín, etc.) las cuales se pueden usar solas o en cualquier combinación para crear aceites esenciales. Alternativamente, se pueden preparar extractos alcohólicos para formar fragancias. Sin embargo, debido a los relativamente altos costos para obtener fragancias de sustancias naturales, la tendencia moderna es usar fragancias sintéticamente preparadas, particularmente en los productos de gran volumen. Una o más fragancias se pueden incluir opcionalmente en la composición en una cantidad que varía de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 5% en peso, de manera preferible de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5% en peso. En otras realizaciones, las composiciones de la invención estarán libres de fragancia, por lo cual se entiende que la composición no contendrá fragancias, en particular componentes que se añadan para el beneficio primario de proporcionar aroma.

25 Las presentes composiciones también pueden contener uno o más activos repelentes de insectos. Tales activos incluyen, pero no se limitan a, N,N-diethyl-m-toluamida (DEET), butilacetilaminopropionato de etilo (IR3535 por Merck Co.), carboxilato de hidroxietil isobutil piperidina (ácido 1-piperidin-carboxílico) (Bayer KBR 3023), p-mentano-3,8-diol, aceite de citronela, aceite de soya, aceite de hierba de limón, aceite de geranio/geraniol, aceite de neem y otros aceites esenciales naturales, p-mentano-3,8-diol, o cualquier mezcla de los mismos. El activo repelente de insectos puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% en peso a aproximadamente 90% en peso, de manera preferible de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 50% en peso, y de manera más preferible de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 30% en peso, en función del peso total de la composición. En otras realizaciones, las composiciones de la invención estarán libres de un activo repelente de insectos, por lo cual se entiende que la composición no contendrá repelentes de insectos, por ejemplo, componentes que se añadan típicamente para el beneficio primario de repeler insectos.

30 En una realización de la invención, las composiciones pueden incluir activos de la piel adicionales tales como, pero no se limitan a, agentes botánicos, agentes queratolíticos, agentes desescamantes, mejoradores de proliferación de queratinocitos, inhibidores de colagenasa, inhibidores de elastasa, agentes de despigmentación, agentes anti-inflamatorios, esteroides, agentes anti-acné, antioxidantes, ácido salicílico o salicilatos, ácido tioldipropiónico o ésteres de los mismos, inhibidores de producto final de glicación avanzada (AGE) y alfa-hidroxiácidos.

En una realización específica, la composición puede comprender por lo menos un agente botánico adicional, tal como, por ejemplo, un extracto botánico, un aceite esencial, o la planta misma. Agentes botánicos adecuados incluyen, sin limitación, extractos de *Abies pindrow*, *Acacia catechu*, *Anogeissus latifolia*, *Asmunda japonica*, *Azadirachta indica*, *Butea frondosa*, *Butea monosperma*, *Cedrus deodara*, *Emblica Officinalis*, *Ficus benghalensis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Ilex purpurea* Hassk, *Innula racemosa*, *Ligusticum chiangxiong*, *Ligusticum lucidum*, *Mallotus philippinensis*, *Mimusops elengi*, *Morinda citrifolia*, *Moringa oleifera*, *Naringi crenulata*, *Nerium indicum*, *Psoralea corylifolia*, *Stenoloma chusana*, *Terminalia bellerica*, glicolípido de tomate y mezclas de los mismos.

La composición puede comprender ingredientes activos adicionales que tienen beneficios anti-envejecimiento, ya que se contempla que las mejoras sinérgicas se pueden obtener con tales combinaciones. Componentes anti-envejecimiento ejemplares incluyen, sin limitación, agente botánicos (por ejemplo, extracto de *Butea Frondosa*); ácido tioldipropiónico (TDPA) y ésteres de los mismos; retinoides (por ejemplo, todos los ácidos transretinoicos, ácido 9-cis retinoico, ácido fitánico y otros); hidroxiácidos (incluyendo alfa-hidroxiácidos y beta-hidroxiácidos), ácido salicílico y salicilatos; agentes exfoliantes (por ejemplo, ácido glicólico, ácido 3,6,9-trioxaundecanodióico, etc.), compuestos estimulantes de estrógeno sintetas (por ejemplo, cafeína y derivados); compuestos capaces de inhibir la actividad de 5 alfa-reductasa (por ejemplo, ácido linolénico, ácido linoléico, finasterida y mezclas de los mismos); agentes mejoradores de la función de barrera (por ejemplo, ceramidas, glicéridos, colesterol y sus ésteres, ácidos grasos alfa-hidroxi y omega-hidroxi y ésteres de los mismos, etc.); inhibidores de colagenasa; e inhibidores de elastasa; por nombrar algunos.

Los retinoides ejemplares incluyen, sin limitación, ácido retinoico (por ejemplo, todos los trans o 13-cis) y derivados de los mismos, retinol (Vitamina A) y ésteres de los mismos, tal como palmitato de retinol, acetato de retinol y propionato de retinol y sales de los mismos.

En otra realización, las composiciones tópicas de la presente invención también pueden incluir uno o más de lo siguiente: un mejorador de penetración de la piel, un emoliente, un aumentador de piel, un difusor óptico, un bloqueador solar, un agente exfoliante y un antioxidante.

Un emoliente proporciona los beneficios funcionales de aumentar la suavidad de la piel y reducir la apariencia de líneas finas y arrugas gruesas. Ejemplos incluyen miristato de isopropilo, petrolato, lanolato de isopropilo, siliconas (por ejemplo, meticona, dimeticona), aceites, aceites minerales, ésteres de ácido graso, etilhexanoato de cetilo, benzoato de alquilo C12-15, isoestearato de isopropilo, dímero dilinoato de diisopropilo, o cualquiera de las mezclas de los mismos. El emoliente puede estar de manera preferible presente de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 50% en peso del peso total de la composición.

Un aumentador de piel sirve como un aumentador de colágeno para la piel. Un ejemplo de un aumentador de piel adecuado y preferido es oligopéptido de palmitoilo. Otros aumentadores de la piel son colágeno y/u otros agentes mejoradores de glicosaminoglicano (GAG). Cuando está presente, el aumentador de la piel puede comprender de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 20% en peso del peso total de la composición.

Un difusor óptico es una partícula que cambia la optometría superficial de la piel, dando por resultado una difuminación visual y suavidad de, por ejemplo, las líneas y arrugas. Ejemplos de difusores ópticos que se pueden usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, nitruro de boro, mica, nailon, polimetilmetacrilato (PMMA), polvo de poliuretano, sericita, sílice, polvo de silicona, talco, Teflón, dióxido de titanio, óxido de zinc, o cualquier mezcla de los mismos. Cuando está presente, el difusor óptico puede estar presente de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 20% en peso del peso total de la composición.

Un bloqueador solar para proteger la piel de los daños ultravioleta también se puede incluir. Bloqueadores solares preferidos son aquellos con una amplia gama de protección UVB y UVA, tales como octocrileno, avobenzona (Parsol 1789), metoxicinamato de octilo, salicilato de octilo, oxibenzona, homosilato, benzofenona, derivados de alcanfor, óxido de zinc, y dióxido de titanio. Cuando está presente, el bloqueador solar puede comprender de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 70% en peso de la composición.

Agentes exfoliantes adecuados incluyen, por ejemplo, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, oxaácidos, oxadiácidos, y sus derivados tales como ésteres, anhídridos y sales de los mismos. Hidroxiácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 2-hidroxiacanoico, ácido mandélico, ácido salicílico y derivados de los mismos. Un agente exfoliante preferido es ácido glicólico. Cuando está presente, el agente exfoliante puede comprender de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 80% en peso de la composición.

Un antioxidante funciona entre otras cosas para depurar radicales libres de la piel para proteger la piel de agresores ambientales. Ejemplos de antioxidantes que se pueden usar en las composiciones de la presente incluyen compuestos que tienen funciones de hidroxifenólico, tales como ácido ascórbico y sus derivados/ésteres; alfa-hidroxiácidos; beta-caroteno; catequinas; curcumina; derivados de ácido ferúlico (por ejemplo, ferulato de etilo, ferulato de sodio); derivados de ácido gálico (por ejemplo, galato de propilo); licopeno; ácido redúctico; ácido rosmarínico; ácido tánico,

tetrahidrocurcumina; tocoferol y sus derivados (por ejemplo, acetato de tocoferilo); ácido úrico; o cualquiera de sus mezclas. Otros antioxidantes adecuados son aquellos que tienen una o más funciones de tiol (-SH), en forma ya sea reducida o no reducida, tal como glutatona, ácido lipoico, ácido tioglicólico, y otros compuestos de surfhidrido. El antioxidante puede ser inorgánico, tal como bisulfitos, metabisulfitos, sulfitos u otras sales inorgánicas y ácidos que contienen azufre. Las composiciones de la presente invención pueden comprender un antioxidante de manera preferible de aproximadamente 0.001% en peso a aproximadamente 10% en peso y de manera más preferible de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 5% en peso, del peso total de la composición.

Otros aditivos convencionales incluyen: vitaminas, tales como tocoferol y ácido ascórbico; derivados de vitamina tales como monopalmitato de ascorbilo; espesantes tales como hidroxialquilcelulosa; agentes gelificantes; agentes estructurantes tales como bentonita, esmectita, silicato de magnesio-aluminio y silicato de litio-magnesio; agentes quelantes de metal tales como EDTA; pigmentos tales como óxido de zinc y dióxido de titanio; colorantes, emolientes; y humectantes.

Se prefiere que la composición esté esencialmente libre de componentes que tienen un potencial oxidante fuerte, incluyendo, por ejemplo, peróxidos orgánicos o inorgánicos. Por "esencialmente libre de" estos componentes se entiende que las cantidades presentes son insuficientes para tener un impacto medible sobre la actividad mejoradora de la metalotioneína de cis-6-nonenol. En algunas realizaciones, esto será sobre una base molar en relación a la cantidad de cis-6-nonenol, inferior a 1%.

En una realización, la composición de la invención que comprende cis-6-nonenol puede tener un pH entre aproximadamente 1 y aproximadamente 8. En ciertas realizaciones, el pH de la composición será ácido, es decir, inferior a 7.0, y de manera preferible estará entre aproximadamente 2 y aproximadamente 7, de manera preferible entre aproximadamente 3.5 y aproximadamente 5.5.

La invención proporciona un método para tratar el envejecimiento de la piel al aplicar tópicamente una composición que comprende de 0.0001% en peso a 90% en peso en función del peso total de la composición de cis-6-nonenol, de manera preferible en un vehículo cosméticamente aceptable, sobre el área afectada durante un período de tiempo suficiente para reducir, mejorar, revertir o prevenir signos dermatológicos de envejecimiento. Este método es particularmente útil para tratar signos de fotoenvejecimiento de la piel y envejecimiento intrínseco. Específicamente, este método se contempla para ser útil para el tratamiento de piel dañada por UV.

En general, la mejora en la condición y/o apariencia estética se selecciona del grupo que consiste en: reducir los signos dermatológicos del envejecimiento cronológico, fotoenvejecimiento, envejecimiento hormonal, y/o envejecimiento actínico; prevenir y/o reducir la apariencia de las líneas y/o arrugas; reducir la vistosidad de líneas y arrugas faciales, arrugas faciales sobre las mejillas, frente, arrugas perpendiculares entre los ojos, arrugas horizontales encima de los ojos y alrededor de la boca, líneas de marioneta, y arrugas particularmente profundas o pliegues; prevenir, reducir y/o disminuir la apariencia y/o profundidad de las líneas y/o arrugas; mejorar la apariencia de las líneas orbitales y/o líneas periorbitales; reducir la apariencia de patas de gallo; rejuvenecer y/o revitalizar la piel, particularmente el envejecimiento de la piel; reducir la fragilidad de la piel; prevenir y/o revertir la pérdida de glicosaminoglicanos y/o colágeno; mejorar los efectos del desequilibrio de estrógenos; prevenir la atrofia de la piel; prevenir, reducir y/o tratar hiperpigmentación, minimizar la decoloración de la piel; mejorar el tono de la piel, luminosidad, claridad y/o tirantez; prevenir, reducir, y/o mejorar la flacidez de la piel; mejorar la firmeza de la piel, gordura, flexibilidad y/o suavidad; mejorar la producción de pro-colágeno y/o colágeno; mejorar la textura de la piel y/o promover la retexturización; mejorar la reparación de la barrera de la piel y/o función; mejorar la apariencia de los contornos de la piel; restaurar el lustre y/o brillantez de la piel; minimizar los signos dermatológicos de fatiga y/o estrés; resistir el estrés ambiental; reabastecer ingredientes en la piel disminuida por el envejecimiento y/o menopausia; mejorar la comunicación entre las células de la piel; incrementar la proliferación y/o multiplicación celular; incrementar el metabolismo de las células de la piel disminuido por el envejecimiento y/o menopausia; retardar el envejecimiento celular; mejorar la humectación de la piel; aumentar el espesor de la piel; incrementar la elasticidad y/o resiliencia de la piel; aumentar la exfoliación; mejorar la microcirculación; disminuir y/o prevenir la formación de celulitis, y cualquiera de sus combinaciones.

Sin que se desee ser limitado por ninguna teoría particular, se cree que las composiciones de la presente invención aumentan y mejoran la apariencia estética de la piel mediante la estimulación de la metalotioneína.

La composición se aplicará típicamente a la piel una, dos o tres veces al día tanto como sea necesario para lograr resultados anti-envejecimiento deseados. El régimen de tratamiento puede comprender aplicación diaria durante por lo menos una semana, por lo menos dos semanas, por lo menos cuatro semanas, por lo menos ocho semanas, o por lo menos doce semanas. También se contemplan regímenes de tratamiento crónicos.

El componente activo cis-6-nonenol se aplica tópicamente a un "individuo en necesidad del mismo", por lo cual se entiende un individuo que espera los beneficios de reducir signos visibles del daño o envejecimiento de la piel. En una

realización específica, el componente cis-6-nonenol se proporciona en un vehículo, diluyente o portador farmacéutica, fisiológica, cosmética y dermatológicamente aceptable, donde la composición se aplica tópicamente a un área afectada de la piel y se deja para permanecer sobre el área afectada en una cantidad efectiva para mejorar la condición y apariencia estética de la piel.

- 5 En una realización, los métodos para tratar líneas y arrugas finas comprenden aplicar tópicamente las composiciones cis-6-nonenol inventivas a la piel de un individuo en necesidad del mismo, por ejemplo, la aplicación tópica directamente a la línea y/o arruga fina en una cantidad y durante un tiempo suficiente para reducir la gravedad de las líneas y/o arrugas finas o para prevenir o inhibir la formación de nuevas líneas y/o arrugas finas. El efecto, de una composición sobre la formación o apariencia de líneas y arrugas finas se puede evaluar cualitativamente, por ejemplo, mediante inspección visual, o cuantitativamente, por ejemplo, mediante mediciones asistidas por microscopio o computadora de la morfología de la arruga (por ejemplo, el número, profundidad, longitud, área, volumen y/o anchura de las arrugas por área unitaria de la piel). Esta realización incluye el tratamiento del envejecimiento de la piel, que incluye arrugas sobre la piel de las manos, brazos, piernas, cuello, pecho y cara, incluyendo la frente.

10 También se contempla que las composiciones de la invención serán útiles para tratar piel delgada al aplicar tópicamente la composición a la piel delgada de un individuo en necesidad de la misma. "Piel delgada" se pretende que incluya la piel que se adelgaza debido al envejecimiento cronológico, menopausia o fotodaño. En algunas realizaciones, el tratamiento es para piel delgada en hombres, mientras que otras realizaciones tratan la piel delgada en mujeres pre-menopáusicas o posmenopáusicas, ya que se cree que la piel se adelgaza de manera diferente con la edad en hombres y mujeres, y en particular en mujeres en diferentes etapas de la vida.

15 El método de la invención se puede emplear profilácticamente para prevenir el envejecimiento incluyendo en pacientes que no tienen signos manifestados de envejecimiento de la piel, más comúnmente en individuos menores de 25 años de edad. El método también puede revertir o tratar signos de envejecimiento una vez manifestados como es común en pacientes mayores de 25 años de edad.

### EJEMPLOS

#### 25 Ejemplo 1: Estimulación de Metalotioneínas

Se cultivaron fibroblastos dérmicos humanos normales en placas tratadas con cultivo de tejidos de 96 cavidades, que contienen un medio de cultivo apropiado. La solución madre de cis-6-nonenol se hizo en etanol. Las células se trataron con material de prueba o control de vehículo de etanol diluido en un medio de crecimiento durante 24 horas en una incubadora humidificada a 37°C con CO<sub>2</sub> al 10%. Después de la incubación, se removió el medio de crecimiento de cada placa y se adicionaron 100 µl de solución amortiguadora de lisis a las cavidades y se colocaron en una incubadora a 37°C con CO<sub>2</sub> al 10% durante 30 minutos. Al final de la incubación, se recolectaron las células en placas de congelador y se colocaron en un congelador a -80°C hasta el análisis. Los cambios en el mRNA para la metalotioneína 2A (MT2A) después del tratamiento se analizaron usando un ensayo múltiple QuantiGene® de Panomics que emplea una tecnología de DNA ramificado. El porcentaje de incremento para en el mRNA para MT2A se calculó para comparar los resultados de prueba a aquellos de control de vehículo. Los fibroblastos tratados con 0.01% o 0.001% de cis-6-nonenol mostraron una estimulación de 96% y 97% en los niveles de mRNA para la Metalotioneína 2A, respectivamente. Todos los resultados reportados son estadísticamente significativos a  $p < 0.05$ .

#### Ejemplo 2: Composiciones Ejemplares

Composiciones cosméticas que comprenden cis-6-nonenol para aplicación tópica a la piel se proporcionan en la Tabla 1.

40

Tabla 1

Composición:	1	2	3	4
Componentes	% en peso			
cis-6-nonenol	0.5	0.05	0.01	0.005
Acrilatos/Polímero reticulado de Alquil Acrilato C10-30	1	1	1	1
Etilhexanoato de cetilo	10	10	10	10
Benzoato de Alquilo C12-15	3.9	3.9	3.9	3.9
Isoestearato de Isopropilo	3	3	3	3
Dilinoleato de dímero de diisopropilo	0.1	0.1	0.1	0.1
Acetato de tocoferilo	0.5	0.5	0.5	0.5
Butilenglicol	2	2	2	2
Propilenglicol	1	1	1	1
Isoestearato de dimeticona PEG-7	0.5	0.5	0.5	0.5
glucet-20 de metilo	0.5	0.5	0.5	0.5
Trietanolamina	1	1	1	1
Acrilatos/copolímero de acrilamida/aceite mineral	1.5	1.5	1.5	1.5
DMDM Hidantoína/Yodopropinilbutilcarbonato	0.4	0.4	0.4	0.4
Agua desionizada	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Total:	100	100	100	100

Estas composiciones se cree que son efectivas para tratar, revertir, mejorar y/o prevenir signos de envejecimiento de la piel, específicamente, las composiciones se cree que reducen la apariencia de líneas y arrugas finas en la piel. Las composiciones de la tabla 1 se aplican a la piel en necesidad de tratamiento, por lo cual se entiende la piel en necesidad de un beneficio anti-envejecimiento, y en particular la piel que tiene arrugas y/o líneas finas. Las composiciones cosméticas se pueden aplicar directamente a las líneas finas y/o arrugas. Las composiciones ejemplares se pueden aplicar para tratar, revertir, mejorar y/o prevenir líneas finas y/o arrugas sobre cualquier superficie de la piel, incluyendo sin limitación, la piel de la cara, cuello y/o manos.

5

10

Las composiciones cosméticas se aplican a la piel, línea fina y/o arruga una, dos o tres veces al día tanto como sea necesario para lograr los resultados anti-envejecimiento deseados, donde el régimen de tratamiento puede comprender la aplicación diaria durante por lo menos una semana, por lo menos dos semanas, por lo menos cuatro semanas, por lo menos ocho semanas, o por lo menos doce semanas. Alternativamente, las composiciones cosméticas ejemplares se pueden usar en el tratamiento crónico de la piel, línea fina y/o arruga.

**REVINDICACIONES**

1. Un método para impartir un beneficio anti-envejecimiento a la piel humana, caracterizado porque comprende: aplicar tópicamente a la piel de un individuo en necesidad del mismo una composición en un vehículo cosméticamente aceptable que comprende cis-6-nonenol en una cantidad efectiva para impartir el beneficio anti-envejecimiento a la piel, donde dicho cis-6-nonenol está presente en una cantidad de 0.0001% en peso a 90% en peso en función del peso total de la composición.
2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la piel sufre de fotoenvejecimiento de la piel.
3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho beneficio anti-envejecimiento se selecciona del grupo que consiste en:
- (a) tratamiento, reducción, y/o prevención de líneas finas o arrugas,
  - (b) reducción del tamaño del poro de la piel,
  - (c) mejora en el espesor, gordura y/o tirantez de la piel;
  - (d) mejora en la flexibilidad y/o suavidad de la piel;
  - (e) mejora en el tono, luminosidad y/o claridad de la piel;
  - (f) mejora en la producción de pro-colágeno y/o colágeno;
  - (g) mejora en el mantenimiento y remodelación de la elastina;
  - (h) mejora en la textura de la piel y/o promoción de la re-texturización;
  - (i) mejora en la reparación y/o función de la barrera de la piel;
  - (j) mejora en la apariencia de los contornos de la piel;
  - (k) restauración de lustre y/o brillantez de la piel;
  - (l) reabastecimiento de nutrientes y/o constituyentes esenciales en la piel;
  - (m) mejora de la apariencia de la piel disminuida por la menopausia;
  - (n) mejora en la hidratación de la piel;
  - (o) mejora de la elasticidad y/o resiliencia de la piel;
  - (p) tratamiento, reducción, y/o prevención de la flacidez de la piel; y/o
  - (q) tratamiento, reducción, y/o prevención de la decoloración de la piel.
4. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el beneficio anti-envejecimiento es el tratamiento, reducción, y/o prevención de líneas finas o arrugas.
5. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el beneficio anti-envejecimiento es el tratamiento, reducción y/o prevención de la flacidez de la piel.
6. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque dicho beneficio anti-envejecimiento es el tratamiento, reducción y/o prevención de la decoloración de la piel.
7. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque dicho beneficio anti-envejecimiento es la mejora de la elasticidad de la piel.
8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho cis-6-nonenol está presente en una cantidad de 0.001% en peso a 25% en peso en función del peso total de la composición.
9. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque dicho cis-6-nonenol está presente en una cantidad de 0.01% en peso a 10% en peso en función del peso total de la composición.
10. Un método para tratar arrugas y/o líneas finas, caracterizado porque comprende:

aplicar tópicamente a dicha arruga y/o línea fina de la piel de un individuo en necesidad del mismo una cantidad efectiva de cis-6-nonenol en un vehículo cosméticamente aceptable durante un tiempo suficiente para reducir la gravedad de las arrugas de líneas finas.

11. Una composición tópica para impartir un beneficio anti-envejecimiento a la piel, caracterizada porque comprende:

5 una cantidad de cis-6-nonenol efectiva para impartir una beneficio anti-envejecimiento a la piel,

por lo menos otro activo de la piel, y

un vehículo cosméticamente aceptable, donde dicho vehículo cosméticamente aceptable comprende una emulsión de agua en aceite o aceite en agua, estabilizada con un emulsionante, donde dicho cis-6-nonenol está presente en una cantidad de 0.0001% en peso a 90% en peso en función del peso total de la composición.

10 12. La composición tópica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque el otro activo de la piel se selecciona del grupo que consiste en agentes botánicos, agentes queratolíticos, agentes desescamantes, aumentadores de proliferación de queratinocitos, inhibidores de colagenasa, inhibidores de elastasa, agentes de despigmentación, agentes anti-inflamatorios, esteroides, agentes anti-acné, antioxidantes, ácido salicílico o salicilatos, ácido tioldipropiónico o ésteres de los mismos, inhibidores de producto final de glicación avanzada (AGE), y alfa-hidroxiácidos.

15 13. La composición tópica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque dicho cis-6-nonenol está presente en una cantidad de 0.001% en peso a 25% en peso, en función del peso total de la composición.

14. La composición tópica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque dicho cis-6-nonenol está presente en una cantidad de 0.01% en peso a 10% en peso, en función del peso total de la composición.