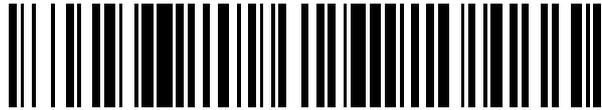


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 018**

51 Int. Cl.:

A61K 8/31 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61K 8/86 (2006.01)

A61K 8/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2009 PCT/EP2009/067801**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10072787**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009 E 09798929 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2376198**

54 Título: **Una composición y método de tratamiento de las condiciones de la piel**

30 Prioridad:

22.12.2008 EP 08291228

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

24.04.2018

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER HOLDINGS
FRANCE (100.0%)
1 rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-moulineaux, FR**

72 Inventor/es:

**ODDOS, THIERRY;
FOURNIER, LINDA;
BELLEMERE, GAELLE;
SACLIER, SÉBASTIEN y
BRILLOUET, ANNE-SOPHIE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

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

ES 2 665 018 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).

Una composición y método de tratamiento de las condiciones de la piel**Descripción****5 Campo de la invención**

Esta invención se refiere a composiciones que contienen un retinoide y al uso de las composiciones para tratar afecciones de la piel.

10 Antecedentes de la invención

La piel humana está sujeta a ciertos procesos de envejecimiento, algunos de los cuales son atribuibles a procesos intrínsecos (por ejemplo, cronometraje) y algunos de los cuales son atribuibles a factores exógenos (por ejemplo, fotoenvejecimiento). Además, pueden ocurrir cambios temporales o duraderos en la piel, como acné, piel grasosa o seca, queratosis, rosácea, sensibilidad a la luz, inflamación, eritemas y reacciones alérgicas o autoinmunes reactivas, como dermatosis y fotodermatosis.

Las consecuencias de lo anterior pueden incluir adelgazamiento de la piel, un entrelazado más débil de la epidermis y la dermis, y una reducción en el número de células y vasos sanguíneos alimentadores. Esto a menudo resulta en la formación de líneas finas y arrugas, y pueden ocurrir defectos en los pigmentos.

Los retinoides se han usado para tratar afecciones de la piel causadas por el envejecimiento intrínseco, factores exógenos o enfermedades de la piel. Específicamente, el retinol se ha utilizado ampliamente para tratar el acné y para reducir la aparición de arrugas, líneas finas, estrías y celulitis.

Sin embargo, a pesar de los efectos beneficiosos del tratamiento con retinoides, los retinoides pueden ser irritantes. Este efecto secundario restringe el uso de retinoides.

Por lo tanto, un objetivo de esta invención consiste en proporcionar nuevas composiciones de retinoides y métodos para el tratamiento de las afecciones de la piel mencionadas anteriormente que evitan los efectos adversos de la administración de retinoides. En particular, se ha encontrado que el control de la velocidad de liberación de retinoides a partir de una composición cosmética, por ejemplo controlando la polaridad de los ingredientes en la composición, da como resultado una mayor actividad de los retinoides y una menor irritación de los retinoides. Hemos observado inesperadamente que la combinación de un emoliente no polar con un emoliente polar dentro de un intervalo de relaciones de peso deseables en una composición de retinoide reduce significativamente la irritación de la piel del retinoide y mejora la eficacia del retinoide.

J. W. Wiechers et al., International Journal of Cosmetic Science, 2004, 26, págs. 173-182 divulga una investigación con respecto a la administración de ingredientes activos de formulaciones cosméticas.

DE 101 46 802 A1 divulga formulaciones cosméticas que contienen un retinoide, una ubiquinona y un compuesto que contiene nitrógeno, tal como biotina.

DATABASE GNPD [en línea] MINTEL; 1 de septiembre 2018, Ziaja Sopot Spa: "30+ Active Proective Moisturising Cream", n° de acceso de base de datos 973640 divulga una formulación cosmética que contiene hidroretinol.

Sumario de la invención

50 Esta divulgación proporciona una composición cosmética no espumable en emulsión de aceite en agua como se define en la reivindicación 1 adjunta, junto con el uso no terapéutico de esta composición como se ha definido en la reivindicación 6 adjunta.

55 Esta divulgación se refiere a composiciones cosméticas no espumables de emulsión de aceite en agua que contiene (i) al menos un retinoide elegido en el grupo que consiste en retinol, retinal y ésteres de retinol, (ii) al menos un emoliente polar que tiene un índice de polaridad relativo neto al retinoide de aproximadamente 0,5 a 2, y (iii) al menos un emoliente no polar que tiene un índice de polaridad relativo neto al retinoide de aproximadamente 7 a aproximadamente 10. La relación en peso de dicho emoliente polar a dicho emoliente no polar es de aproximadamente 95 a 5 a aproximadamente 40 a 60.

60 Esta divulgación también se refiere a composiciones cosméticas no espumables en emulsión de aceite en agua que contienen al menos un retinoide no encapsulado elegido en el grupo que consiste en retinol, retinal y ésteres de retinol, donde la liberación de dicho retinoide de dicha composición es de aproximadamente 1 µg/cm²/hora a aproximadamente 2,6 µg/cm²/hora.

65 Esta divulgación se refiere además a métodos para tratar el acné y para reducir la aparición de arrugas,

líneas finas, estrías o celulitis aplicando tópicamente una cantidad cosméticamente eficaz de la composición de esta invención a la piel que necesita dicho tratamiento.

5 Otras características y ventajas de esta invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

10 La Figura 1 representa la relación entre la polaridad emoliente y la velocidad de liberación de retinol a partir de una composición cosmética.

15 Las Figuras 2A (expresión de HB EGF en explante de piel humana) y 2B (expresión de CRABPII en explante de piel humana) muestran la relación entre la actividad del retinol y el nivel de isohexadecano en un modelo de explante de piel humana.

20 La Figura 3 representa la relación entre la irritación del retinol (expresión de IL8 después de 24 horas de tratamiento) y el nivel de isohexadecano en un modelo de explante humano.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

25 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece la invención. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan por referencia. A menos que se indique lo contrario, un porcentaje se refiere a un porcentaje en peso (es decir, % (P/P)).

Tal como se usa en el presente documento, la "aplicación tópica" significa aplicación directa sobre la piel o extensión sobre ella, por ejemplo, mediante el uso de las manos o un aplicador tal como una toallita.

30 Como se usa en el presente documento, "cantidad cosméticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto o composición fisiológicamente activa suficiente para tratar el acné o para reducir la aparición de arrugas, líneas finas, estrías o celulitis, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves. La cantidad cosméticamente eficaz del compuesto o composición variará según la afección particular que se trate, la edad y la condición física del usuario final, la gravedad de la afección que se está tratando, la duración del tratamiento, la naturaleza de otros tratamientos, el compuesto específico o producto/composición empleada, y factores similares.

35 Tal como se usa en el presente documento, "acné" significa una enfermedad inflamatoria de los folículos capilares y las glándulas sebáceas caracterizadas por puntos negros, espinillas, pústulas, nódulos y, en las formas más graves, por quistes y cicatrices. Las lesiones aparecen en la cara, el cuello, la espalda, el pecho y los brazos. Como se usa en este documento, "arrugas" incluye líneas finas, arrugas finas, arrugas gruesas. Los ejemplos de arrugas incluyen, pero no se limitan a, líneas finas alrededor de los ojos (por ejemplo, "patas de gallo"), arrugas en la frente y las mejillas, arrugas en la frente y arrugas alrededor de la boca.

45 Como se usa en el presente documento, "estría" significa rayas con sangría rosada, rojiza o violácea que a menudo aparecen en el abdomen, los senos, la parte superior de los brazos, las nalgas y los muslos.

50 Como se usa en el presente documento, "celulitis" significa bolsas de grasa, que quedan atrapadas y producen hoyuelos en la piel. El hoyuelo es irregular y desigual y ha sido identificado con piel de naranja y queso,

Se cree que un experto en la técnica puede, en base a la descripción en el presente documento, utilizar la presente invención en toda su extensión. El alcance de la invención se define por las realizaciones adjuntas.

Composiciones cosméticas

55 En una realización de la invención, las composiciones cosméticas que son emulsiones de aceite en agua no espumables contienen al menos un retinoide elegido en el grupo que consiste en retinol, retinal y ésteres de retinol, al menos un emoliente polar y al menos un emoliente no polar.

60 En otra realización, las composiciones cosméticas que son emulsiones de aceite en agua no espumables contienen un retinoide no encapsulado elegido en el grupo que consiste en retinol, retinal y ésteres de retinol, donde la velocidad de liberación de dicho retinoide de dicha composición es de aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ a aproximadamente 2,6 $\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$.

65 En una realización adicional, la composición cosmética comprende una fase oleosa en la que al menos un retinoide elegido en el grupo que consiste en retinol, retinal y ésteres de retinol se disuelve, y dicha fase oleosa

preferiblemente tiene un índice de polaridad relativa neta del retinoide desde aproximadamente 0,5 a alrededor de 5.

Retinoide

5 El retinoide como se usa en el presente documento, se refiere a una clase de compuestos que poseen la actividad biológica de la vitamina A en la piel.

10 El retinoide de esta invención se elige en el grupo que consiste en retinol, retina y ésteres de retinol. Los retinoides preferidos comprenden retinol, palmitato de retinilo, acetato de retinilo, propionato de retinilo, retinal o mezclas de los mismos. Más preferidos son retinol, retina o mezclas de los mismos. El retinoide de la invención es retinol. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente a partir de una serie de fuentes, por ejemplo, Sigma Chemical Company (St. Louis, Mo.), y Boehringer Mannheim (Indianapolis, Ind.).

15 Las composiciones de esta invención pueden contener una cantidad segura y efectiva del retinoide. Las composiciones contienen preferiblemente de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 2% de retinoide, más preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% de retinoide, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% de retinoide.

20 En una realización, el retinoide no está encapsulado. Eso significa que el retinoide no está contenido ni absorbido en otro material. Ventajosamente, el retinol no está en forma del RetiSTAR® comercializado por BASF, ya que no necesita estabilizarse antes de ser utilizado en la composición de acuerdo con la presente invención.

Emolientes

25 Las composiciones cosméticas comprenden al menos un emoliente polar y al menos un emoliente no polar. El emoliente polar de esta invención preferiblemente tiene un índice de polaridad relativo neto para el retinoide de aproximadamente 0,5 a 2. El emoliente no polar de esta invención preferiblemente tiene un índice de polaridad relativo neto para el retinoide de aproximadamente 7 a aproximadamente 10. El índice de polaridad neto deseable del retinoide de las composiciones de esta invención es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5. Además, el retinoide tiene una velocidad de liberación suficiente desde la composición cosmética a la piel mientras que mantiene una irritación reducida y una eficacia potenciada.

35 El índice de polaridad relativa (IPR) de un emoliente es bien conocido por los expertos en la técnica. La metodología para su cálculo se describe en el artículo publicado por Wiesher et al. 2004 Int J. Cosmetic Science. 26, 173-182. El IPR puede calcularse a partir del coeficiente de partición octanol/agua (K) con: $IPR = \log K$.

Se han publicado estimaciones del coeficiente de partición K, por ejemplo en:

- 40 - Leo A, Hansch C y Elkins D (1971). "Partition coefficients and their uses". Chem Rev 71 (6): 525-616..
 - Wilkinson, Andrew M.; McNaught, Alan D. (1997). "Partition Coefficient". Compendium of Chemical Terminology:: IUPAC Recommendations. Oxford: Blackwell Science. doi:10.1351/goldbook. ISBN 0-86542-684-8. <http://goldbockx.iupac.org/P0443.html> y
 - Sangster, James (1997). Octanol-Agua Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry, Vol. 2 de Wiley Series in Solution Chemistry. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.. pp. 178 páginas.

45 El IPR de retinol es aproximadamente 1.
 El IPR de retina y ésteres de retinol es bien conocido por el experto en la técnica y es similar al IPR de retinol.
 El IPR neto de un emoliente para el retinoide es la diferencia entre el IPR Emoliente y el Retinoide IPR.
 El IPR neto de una composición del retinoide es la diferencia entre el IPR de la composición y el Retinoide IPR.
 50 IPR. El IPR neto de una fase oleosa para el retinoide es la diferencia entre el IPR de la fase oleosa y el retinoide IPR.

55 Como se usa en el presente documento, los emolientes no polares de esta invención incluyen ésteres aromáticos o lineales, éster de gueret, aceite mineral, escualano, isohexadecano, escualeno, parafina líquida y similares.

60 Los emolientes no polares preferidos de esta invención incluyen isohexadecano, escualano y mezclas de los mismos.

Como se usa en el presente documento, los emolientes polares de esta invención incluyen éter de estearilo de propilenglicol, isoestearato de propilenglicol, y similares.

65 Los emolientes polares preferidos incluyen éter de estearilo de PPG15, isoestearato de propilenglicol y mezclas de los mismos.

De acuerdo con esta invención, la relación en peso del emoliente polar al emoliente no polar depende de varios factores que incluyen el peso molecular de los emolientes, los índices de polaridad relativa neta al retinoide de los emolientes y la solubilidad de los retinoides. En una realización, la relación en peso de dicho emoliente polar a dicho emoliente no polar es de aproximadamente 95 a 5 a aproximadamente 40 a 60. La relación en peso de dicho emoliente polar a dicho emoliente no polar es preferiblemente de aproximadamente 90 a 10 a aproximadamente 45 a 55, más preferiblemente de aproximadamente 85 a 15 a aproximadamente 50 a 50.

Alternativamente, la relación en peso del emoliente polar para el emoliente no polar se puede ajustar de tal manera que la tasa de liberación de dicho retinoide de la composición cosmética es de aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ a aproximadamente 2,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$.

Los emolientes polares y no polares constituyen de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50%, en peso, de la composición, más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la composición, y lo más preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 25% en peso de la composición.

Vehículos cosméticamente aceptables

También pueden estar presentes uno o más vehículos cosméticamente aceptables en las composiciones cosméticas de esta invención.

Como se usa en el presente documento, "cosméticamente aceptable" significa adecuado para uso en contacto con tejidos (por ejemplo, la piel) sin toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los vehículos adecuados de esta invención incluyen, pero no se limitan a, agua, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina, alcohol bencílico, dimetilisorbida, triacetina, glicoléteres, propilenglicol y polietilenglicol (PEG). Los disolventes particularmente preferidos incluyen PEG que tiene un peso molecular promedio entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400, aceite de ricino, triacetina, dimetilisorbida, etanol y agua, y combinaciones de los mismos. El vehículo cosméticamente aceptable constituye de aproximadamente 50% a aproximadamente 99,99%, en peso, de la composición, más preferiblemente de aproximadamente 80% a aproximadamente 95%, en peso, de la composición.

Se pueden agregar diversos compuestos a la formulación para alterar la osmolaridad y/o pH a niveles aceptables. Estos incluyen, pero no se limitan a, manitol, sacarosa, cloruro de calcio, cloruro de sodio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

Las composiciones se pueden preparar en una amplia variedad de artículos cosméticos que incluyen, pero no se limitan a, lociones, cremas, geles, barras, aerosoles, ungüentos, lavados líquidos de limpieza y barras sólidas, champús y acondicionadores del cabello, pastas, espumas, polvos, espumas, cremas de afeitar, toallitas, tiras, parches, parches de potencia eléctrica, apósitos para heridas y vendajes adhesivos, hidrogeles, productos formadores de película, máscaras faciales y para la piel, maquillaje como bases, colchas y sombras de ojos, y similares.

Estos tipos de producto pueden contener varios tipos de vehículos cosméticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a soluciones, suspensiones, emulsiones tales como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos y liposomas. Otros vehículos pueden ser formulados por los expertos en la técnica.

Sistema emulsionante

Se puede usar cualquier sistema emulsionante cosméticamente aceptable para obtener la emulsión de agua en aceite de acuerdo con la presente invención. El sistema de emulsionante tiene un impacto bajo en la tasa de liberación de retinoides.

Ventajosamente, el sistema emulsionante se elige en el grupo que consiste en

- a) Steareths, en particular de Steareth 21, Steareth 2 y mezcla de los mismos, (tal como Brij 72 3% / Brij 721 2%);
- b) Estearato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol behenílico, ácido palmítico, ácido esteárico, cloruro de cetearamidopropildimonio de hidroxietilo y mezclas de los mismos, en particular Prolipid 151 4% y
- c) Alcohol cetearílico / Cetareth-20, Cetareth-20 / alcohol estearílico y/o mezcla de los mismos, en particular Promulgen G y Promulgen D.

Más ventajosamente, el sistema emulsionante es una mezcla de alcohol cetearílico/Cetareth-20, Cetareth-20 / alcohol estearílico.

Agentes cosméticamente activos adicionales

En una realización, las composiciones de acuerdo con esta invención pueden contener adicionalmente uno o más agentes cosméticamente activos adicionales así como también los componentes mencionados anteriormente. Un "agente cosméticamente activo" es un compuesto, que puede ser un compuesto sintético o un compuesto extraído, aislado, purificado o concentrado a partir de una fuente natural, o un extracto natural que contiene una mezcla de compuestos, que tiene un efecto cosmético o terapéutico en el tejido, que incluye, entre otros: agentes antimicrobianos como agentes anti-levadura, antifúngicos y antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes antienvjecimiento, agentes antiparasitarios, antioxidantes, agentes queratolíticos, nutrientes, vitaminas, minerales, potenciadores de energía, agentes de cambio de pH y similares.

Los ejemplos de vitaminas que pueden ser constituyentes de las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, vitamina A, vitamina B tal como vitamina B3, vitamina B5, vitamina B7 y vitamina B12, vitamina C, vitamina K, vitamina E tales como alfa, gamma o delta-tocoferol, y sus derivados (tales como sales y ésteres) y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes solubles en agua tales como compuestos sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito sódico y N-acetilo-cisteína), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, resveratrol, lactoferrina y derivados de ácido ascórbico y ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo y polipéptido de ascorbilo). Los antioxidantes solubles en aceite adecuados para uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero sin limitación, hidroxitolueno butilado, diferentes tipos de tocoferoles (por ejemplo, alfa, gamma y delta-tocoferoles y sus ésteres tales como acetato) y sus mezclas, tocotrienoles. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para su uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, extractos que contienen flavonoides, isoflavonoides y sus derivados tales como genisteína y diadzeína (por ejemplo, extractos de soja y trébol, extractos que contienen resveratrol y similares).

Ventajosamente, la composición según la presente invención no contiene ubiquinona.

Más ventajosamente, la composición de acuerdo con la presente invención no contiene ninguna vitamina D, en particular vitamina D3.

En una realización ventajosa, la composición según la presente invención no contiene ningún agente activo cosméticamente adicional.

Otros materiales

Varios otros materiales también pueden estar presentes en las composiciones. Incluyen proteínas y polipéptidos, conservantes y un agente alcalino. Los ejemplos de tales agentes se divulgan en el 2008 International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, 12ª Edición publicado por el Personal Care Products Council.

En una realización, el retinoide se disuelve en la fase oleosa de la composición y dicha fase oleosa tiene un índice de polaridad relativo neto al retinoide de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5. Los ingredientes en la fase oleosa de la composición se eligen y se combinan en relaciones apropiadas de peso o molar para alcanzar el índice de polaridad relativa de la red de fase de aceite deseada. En otra realización, el retinoide es no encapsulado y la liberación de dicho retinoide de dicha composición es de aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ a aproximadamente 2,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$. Esto se puede lograr, por ejemplo, empleando los emolientes polares y no polares que no tienen un índice de polaridad relativo al retinoide de aproximadamente 0,5 a 2 y 7 a 10, respectivamente, como se describe en la presente memoria.

La presente invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se dan a modo de ilustración solamente. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

Todos los porcentajes son en peso a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLOSEjemplo 1. Composiciones cosméticas

Las tablas 1 y 2 muestran ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención.

Tabla 1.

<i>Ingrediente</i>	<i>Emoliente (p/p%) 7%</i>	<i>Emoliente (p/p%) 7%</i>	<i>Emoliente (p/p%) 20%</i>	<i>Emoliente (p/p%) 20%</i>
Agua	QSP	QSP	QSP	QSP
Carbómero	0,4	0,4	0,4	0,4
EDTA disódico	0,1	0,1	0,1	0,1
Parabeno de metilo	0,2	0,2	0,2	0,2
Parabeno de propilo	0,15	0,15	0,15	0,15
Fenoxietanol	0,5	0,5	0,5	0,5
Hidróxido sódico	1	1	1	1
Estearato de glicerilo; estearato de PEG-100	2	2	2	2
BHT	0,1	0,1	0,1	0,1
Alcohol cetílico	1	1	1	1
Isohexadecano	3,5	0,5	10	0,5
Éster de estearilo PPG-15	3,5	7	10	20
Retinol	0,115	0,115	0,115	0,115
Polisorbato 20	0,135	0,135	0,135	0,135
Ácido ascórbico	0,05	0,05	0,05	0,05

Tabla 2.

<i>Ingrediente</i>	<i>% p/p</i>
Agua	QSP
Aciriloildimetiltaurato de amonio/Copolímero VP	0,50
EDTA disódico	0,10
Alantoína	0,10
Glicerina	5,0
Butilenglicol	2,0
Caprililglicol	0,50
Metilparabeno	0,250
PEG-8	5,0
Dihidroximetilcromona	0,10
Alcohol cetearílico; Ceteareth-20	3,0
Alcohol estearílico; Ceteareth-20	3,0
Metoxicinamato de etilhexilo	2,0
Isohexadecano	1,5
Éter estearílico PPG-15	4,5
Tetraoctanoato de pentaeritrito	7,0
Butyrospermum parkii (manteca de karité)	1,0
Acetato de tocoferilo	0,25
BHT	0,1
Dimeticona	2,0
Ciclohexasiloxano; ciclopentasiloxano	2,0
Cocgliceridos; éter de distearilo; laurato de glicerilo; estearato de glicerilo SE; alcohol de miristilo; alcohol de estearilo	1,5
Fenoxietanol	0,6

(continúa)

<i>Ingrediente</i>	<i>% p/p</i>
Etilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,15
Poliacrilamida; Isoparafina; laureth-7; agua	2,0
Ácido propamidobenzoico de hidroxifenilo; butilenglicol; pentilenglicol	1,0
Nylon-12	3,0
Ácido hialurónico; agua	0,1
Ácido ascórbico	0,05
Retinol	0,115
Polisorbato 20	0,135
Hidróxido sódico	0,0277

La composición en la Tabla 2 se preparó de la siguiente manera.

Fase acuosa: se mezclaron agua, EDTA disódico y copolímero de acrilildimetiltaurato de amonio/VP. A continuación se agregaron glicerina y butilenglicol.

Premezcla 1: Dihidroximetilcromona y PEG-8 se mezclaron y se calentaron a 80°C durante 10 minutos luego se enfriaron.

Fase aceitosa: Se mezclaron alcohol cetearílico, ceteareth-20, alcohol estearílico, ceteareth-20, metoxicinamato de etilhexilo, esteariléter PPG-15, isohexadecano, tetraoctanoato de pentaeritrito, butirospermum parkii (manteca de karité), acetato de tocoferol, BHT, dimeticona, cocogliceidos, éter distearílico, laurato de glicerilo, estearato de glicerilo SE, alcohol miristílico, alcohol estearílico, fenoxietanol, etilo de parabén, propilo de parabén y ácido hialurónico.

Emulsión: La fase acuosa se añadió a la fase oleosa. A 75°C, se añadieron poliacrilamida, isoparafina C13-14, laureth-7, ciclohexasiloxano y ciclopentasiloxano. La mezcla se enfrió a 30°C, a continuación, se añadieron los polvos de Nylon-12, hidroxifenilo propamidobenzoico, ácido ascórbico, retinol, y la fragancia y se ajustó el pH con hidróxido de sodio. La premezcla 1 se agregó a continuación.

Ejemplo 2. Efecto de los emolientes en la tasa de liberación de retinol

Se prepararon composiciones que liberaban retinol a diferentes velocidades in vitro variando la relación en peso de los emolientes polares y no polares contenidos en las mismas. Esto se hizo solubilizando retinol en una mezcla de dos emolientes de diferentes polaridades: éter de estearilo PPG15 que tiene un índice de polaridad relativa neta para retinol de 1 (es decir, que tiene la misma polaridad que retinol) e isohexadecano, que tiene un índice de polaridad relativa neta para retinol de 9.11. La concentración total de emolientes en cada composición fue del 7%; sin embargo, las relaciones de los dos emolientes eran diferentes. Las composiciones (Formulaciones A-E) se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4.

<i>Ingrediente</i>	<i>Formulación (p/p%, ROL 0,1%)</i>				
	A	B	C	D	E
Agua	QSP	QSP	QSP	QSP	QSP
Carbómero	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
EDTA disódico	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Parabén metílico	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Parabén propílico	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Fenoxietanol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Hidróxido sódico	1	1	1	1	1

(continúa)

	<i>Formulación (p/p%, ROL 0,1%)</i>					
5	Estearato de glicerilo; estearato PEG-100	2	2	2	2	2
	BHT	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
10	Alcohol cetílico	1	1	1	1	1
	Isohexadecano	0	1,75	3,5	5,25	7
	Éter estearílico PPG-15	7	5,25	3,5	1,75	0
	Retinol	0,115	0,115	0,115	0,115	0,115
15	Polisorbato 20	0,135	0,135	0,135	0,135	0,135
	Ácido ascórbico	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

La tasa de liberación in vitro de retinol a partir de las Formulaciones A-E se muestra en la Tabla 5. La velocidad se evaluó midiendo la difusión de retinol a través de una membrana porosa de acetato de celulosa impregnada en miristato de miristilo y montada en una célula de Franz. La difusión de retinol a través de la membrana en el fluido receptor se controló durante un periodo de 24 horas. La tasa de liberación de retinol a partir de la formulación se calculó en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$.

Tabla 5.

	<i>Tasa de liberación de retinol ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{horas}$)</i>	
25	Formulación A	1,395
	Formulación B	1,767
30	Formulación C	2,502
	Formulación D	2,514
	Formulación E	3,802

Ejemplo 3. Efecto de la tasa de liberación de retinol sobre la actividad de retinol.

Se prepararon las formulaciones adicionales, formulaciones F-H. La cantidad de retinol en cada formulación se ajustó de manera tal que las formulaciones suministraron la misma cantidad de retinol después de 24 horas de aplicación pero a diferentes velocidades. Las composiciones de formulaciones F-H se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6.

	Retinol (% en peso)	Éter de estearilo PPG15 (% en peso)	Isohexadecano (% en peso)	Relación de emoliente (no polar/polar)
45	Fórmula F	0,115%	0%	7/0
	Fórmula G	0,226%	3,5%	1/1
	Fórmula H	0,306%	7%	0/7

La actividad del retinol se midió mediante la evaluación de la expresión de dos marcadores genéticos relevantes para la actividad de los retinoides en la epidermis, el factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF) y la proteína de unión de ácido retínico celular 2 (CRABP2). El efecto de la irritación del retinol se midió mediante la evaluación de la expresión de un marcador de irritación subcrónica de la piel, interleucina 8 (IL8). Las formulaciones F-H se aplicaron a explantes de piel humana durante 24 horas y la expresión génica se midió en la epidermis mediante PCR cuantitativa.

Las Figuras 2A y 2B muestran que la actividad de retinol medida en el modelo de explante de piel fue mayor en las formulaciones que administraban retinol más lentamente. La formulación H tuvo la mayor actividad de retinol.

La Figura 3 muestra que el potencial de irritación del retinol fue mayor en el producto que administraba el retinol rápidamente. La formulación F tuvo el mayor potencial de irritación del retinol.

Los perfiles de tolerancia de las formulaciones F-H se evaluaron mediante una prueba de parche de insulto repetido en 60 voluntarios humanos. Esta prueba consistió en las aplicaciones repetidas de las formulaciones bajo un parche semi oclusivo tres veces por semana durante el estudio de tres semanas. Después de la eliminación del parche, se obtuvo una puntuación de enrojecimiento (puntaje mRIPT). Al final de las tres semanas, se agregaron

todos los puntajes de enrojecimiento para dar un puntaje de enrojecimiento final.

Los resultados se muestran en la Tabla 7. Las formulaciones que tienen un suministro más lento de retinol mostraron un mejor perfil de tolerancia.

5

Tabla 7.

	<i>Puntuación MRIPT</i>
Formulación F	443
Formulación G	70,5
Formulación H	69,5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

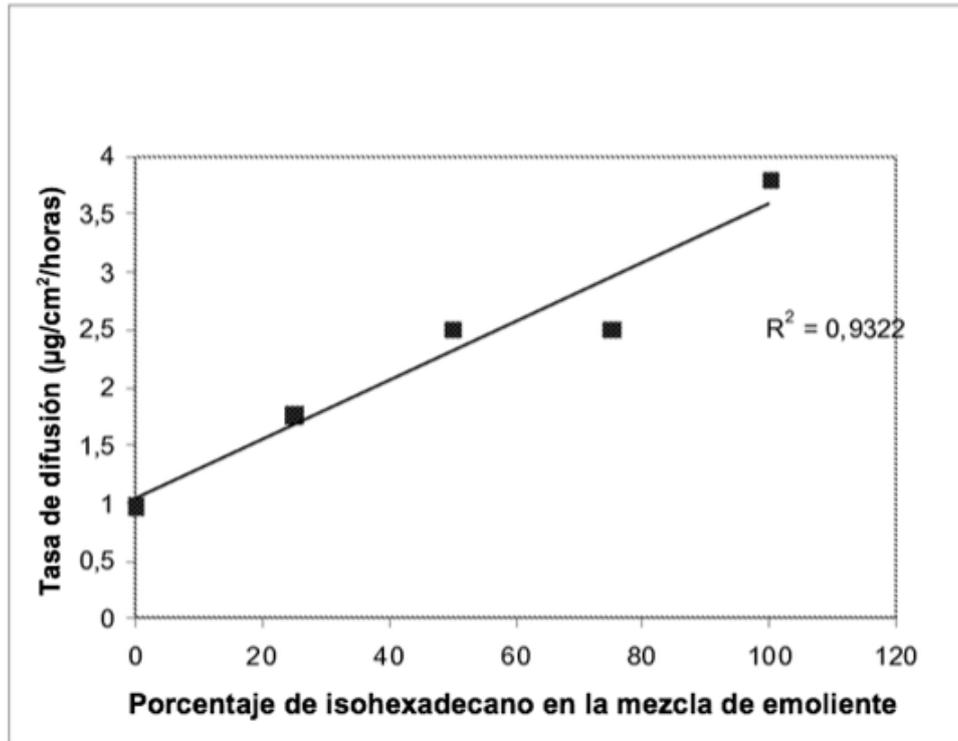
55

60

65

Reivindicaciones

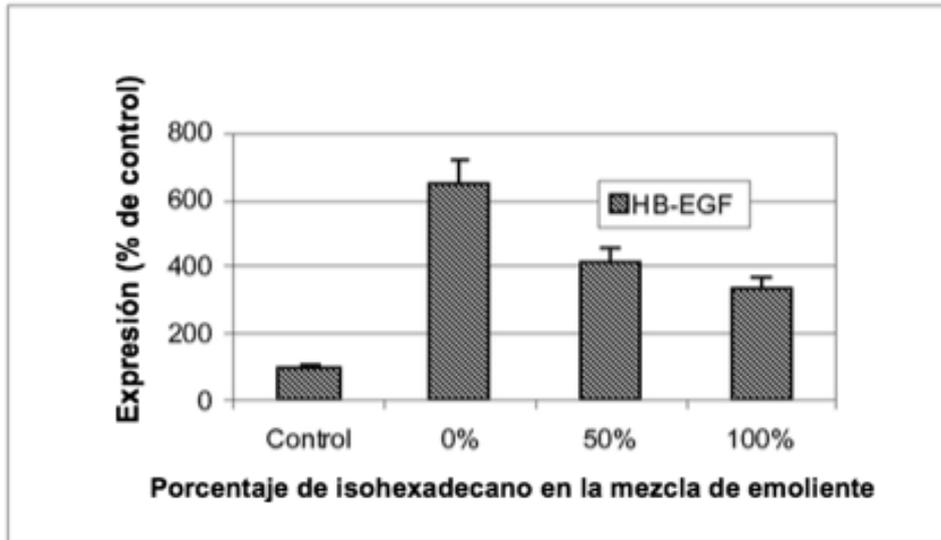
- 5 **1.** Una composición cosmética no espumable en emulsión de aceite en agua que comprende (i) al menos un retinoide elegido en el grupo que consiste en retinol, retinal y ésteres de retinol, (ii) al menos un emoliente polar que tiene un índice de polaridad relativa neta para el retinoide de aproximadamente 0,5 a 2, y (iii) al menos un emoliente no polar que tiene un índice de polaridad relativo neto para el retinoide de aproximadamente 7 a 10; en donde la relación en peso de dicho emoliente polar a dicho emoliente no polar es de aproximadamente 85 a 15 a 50 a 50.
10 en donde dicha composición comprende de 0,1% a 50% por peso de dichos emolientes no polares y polares; en donde dicho emoliente polar se selecciona del grupo que consiste de éter de estearilo PPG15, isoestearato de propilenglicol, y mezclas de los mismos, y en donde dicho emoliente no polar se selecciona del grupo que consiste de isodecahexano, escualano, y mezclas de los mismos.
- 15 **2.** La composición según la reivindicación 1, en donde dicho emoliente no polar se selecciona de la composición que comprende de 0,001% a 2% por peso de retinol.
- 20 **3.** La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicha composición comprende de 1% a 40% por peso de dichos emolientes no polares y polares.
- 25 **4.** La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha composición comprende de 0,02% a 0,5% por peso de retinol y de 2% a 25% por peso de dichos emolientes no polares y polares.
- 30 **5.** La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además de 0,001% a 10% por peso de uno o más agentes cosméticamente activos seleccionados del grupo que consiste de agentes antimicrobiales, agentes anti-inflamatorios, agentes antienvjecimiento, antioxidantes, agentes queratolíticos, vitaminas, minerales, potenciadores de energía, agentes de cambio de pH, y mezclas de los mismos.
- 35 **6.** Uso no terapéutico de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la aplicación cosmética tópica a la piel.
- 40 **7.** Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso en el tratamiento de acné por aplicación tópica a la piel en necesidad de la misma.
- 45 **8.** El uso de acuerdo con la reivindicación 6, para reducción de la apariencia de arrugas, líneas finas, estrías, o celulitis.
- 50
- 55
- 60
- 65



Tasa de liberación

Figura 1

A)



B)

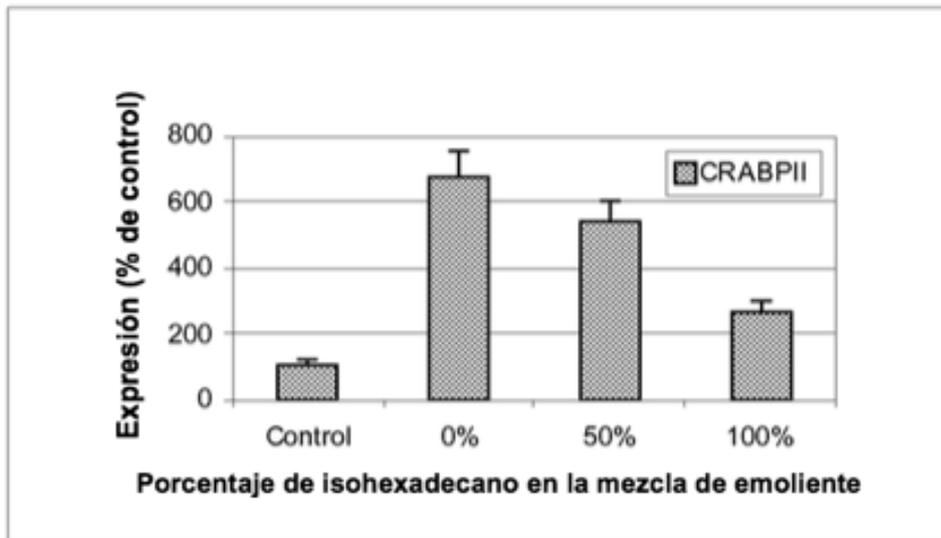


Figura 2

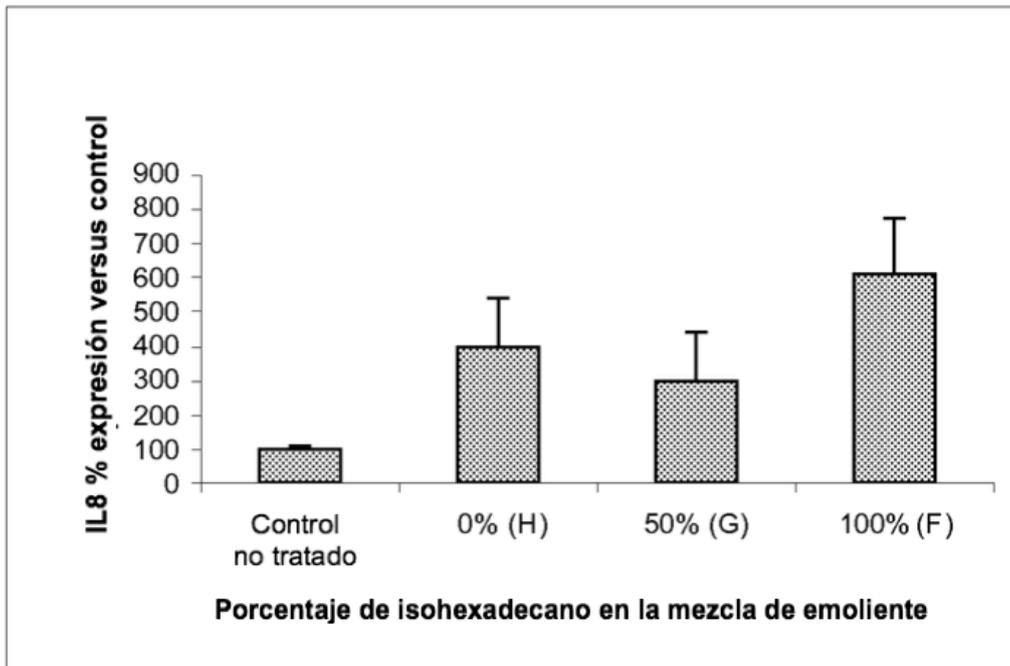


Figura 3