

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 406**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/18** (2006.01)

**A61K 38/43** (2006.01)

**A61Q 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2008 PCT/US2008/083590**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2009 WO09065008**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2008 E 08849656 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018 EP 2209458**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de la piel**

30 Prioridad:  
**14.11.2007 US 3015**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.10.2018**

73 Titular/es:  
**OBAGI COSMECEUTICALS LLC (100.0%)  
3760 Kilroy Airport way, Suite 500  
Long Beach CA 90806, US**

72 Inventor/es:  
**HATTENDORF, JUDY y  
CARLSON, STEVE**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 687 406 T3

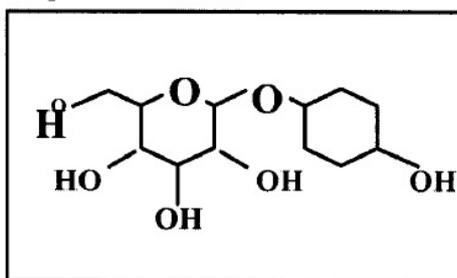
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 para el tratamiento de la piel

5 Las composiciones que contienen arbutina de acuerdo con la presente descripción son útiles para la aplicación tópica para proporcionar luminosidad, iluminación o aclaramiento mejorados a la piel de un usuario. Las actuales composiciones que contienen arbutina son al menos 85% tan eficaces (con respecto al aclaramiento de la piel, cuando se usan solas o en un sistema como se mide mediante los valores de parámetro b\* del Chromameter®) como las composiciones correspondientes esencialmente que contienen hidroquinona en una cantidad de aproximadamente la misma cantidad molar a aproximadamente 1,5 veces la cantidad molar de arbutina. Por "correspondientes esencialmente" se entiende que las composiciones contienen los mismos ingredientes en cantidades que pueden ajustarse para igualar la viscosidad, cuando sea necesario.

10 Las composiciones de la presente invención contienen arbutina y una mezcla única de ingredientes que incluyen una fase acuosa y una fase oleosa como se define en las reivindicaciones. Como se usa en esta memoria el término arbutina significa hidroxifenil-b-D-glucopiranosido, un compuesto bien conocido que tiene la fórmula general:



15 La arbutina es esencialmente hidroquinona con una molécula de D-glucosa unida. La arbutina inhibe competitivamente la tirosinasa pero no inhibe la función celular.

20 La arbutina está presente en cantidades que proporcionan un beneficio a la piel de un usuario. En las realizaciones, la arbutina está presente en una cantidad suficiente para efectuar la despigmentación. Generalmente, la arbutina en cantidades de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso de la composición total es adecuada. En las realizaciones, la arbutina está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 5% en peso de la composición, en las realizaciones de aproximadamente 5 a aproximadamente 10% en peso de la composición total.

La fase acuosa incluye agua, uno o más humectantes, uno o más emulgentes, uno o más conservantes, uno o más agentes quelantes, uno o más agentes reductores y uno o más ajustadores de pH. Puede usarse ventajosamente agua purificada, tal como, por ejemplo, agua des-ionizada o agua con calidad USP.

25 Los conservantes adecuados para la fase acuosa incluyen, aunque no están limitados a metilparabeno, butilparabeno sódico, ácido benzoico y sus sales y ésteres, alcohol bencílico, derivados de urea tales como diazolidinilurea, imidazolidinilurea y 2,3-imidazolidinadiona (DMDM hidantoína), ácido sórbico y sus sales, y similares. Típicamente, el uno o más conservantes están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% en peso de la composición total, estando presentes los conservantes individuales en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 5% en peso de la composición. En las realizaciones, los conservantes están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1% en peso de la composición total.

35 Los agentes quelantes adecuados para el uso en la fase acuosa incluyen, aunque no están limitados a edetato disódico, EDTA (ácido etilendiaminatetraacético) y sus sales, por ejemplo, NTA (ácido nitrilotriacético) trisódico, ácido etidróico y sus sales, dihidroxietilglicinato sódico, ácido cítrico y sus sales, y combinaciones de los mismos. Típicamente, la cantidad de agente(s) quelante(s) es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% en peso de la composición total. En las realizaciones, el uno o más agentes quelantes están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1% en peso de la composición total. En las realizaciones, una combinación de agentes quelantes está presente, estando presente cada agente quelante individual en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% en peso de la composición.

40 Los humectantes adecuados para usar en la fase acuosa incluyen, aunque no están limitados a alcoholes polihídricos que incluyen glicerina, diglicerina, triglicerina, poliglicerina, polipropilenglicol, polietilenglicol, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, hexilenglicol, 1,3-butilenoglicol, 1,4-butilenoglicol, etilenglicol monoalquiléter, dietilenglicol monoalquiléter, glucosa, maltosa, sacarosa, lactosa, xilitosa, xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, pantenol, pentaeritritol y ácido hialurónico y sus sales. Debería entenderse por supuesto, que las combinaciones de dos o más humectantes pueden incluirse en las actuales composiciones. Típicamente, el uno o más humectantes están presentes en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso de la composición total. En las realizaciones, los humectantes están presentes en una cantidad de aproximadamente 2 a

aproximadamente 5% en peso de la composición total. En las realizaciones, una combinación de humectantes está presente, estando presente cada humectante individual en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% en peso de la composición.

5 Los emulgentes adecuados para usar en la fase acuosa son tensioactivos. Los tensioactivos útiles pueden ser iónicos o no iónicos, y pueden usarse solos o en mezcla. Los ejemplos ilustrativos de tensioactivos adecuados incluyen alcohol de cetearilo y cetearilsulfato sódico, PEG-1000 monocetiléter, o sales de amonio cuaternario tales como bromuro de alquiltrimetilamonio; monoestearato de glicerol de polioli éster y estearato de potasio, laurilsulfato sódico (SLS) y alcoholes grasos etoxilados constituyen buenos co-emulgentes. Los ácidos grasos como ácido esteárico pueden incluirse para regular la consistencia de la emulsión. Opcionalmente, los polímeros tales como carbómeros también  
10 pueden incluirse. Emulgentes particularmente útiles para usar en la fase acuosa son laurilsulfato sódico, saponinas o combinaciones de los mismos. Típicamente, el uno o más emulgentes están presentes en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso de la composición total. En las realizaciones, los emulgentes están presentes en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 5% en peso de la composición total. En realizaciones, una combinación de emulgentes está presente, estando presente cada emulgente individual en una  
15 cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 4% en peso de la composición.

El pH de la fase acuosa puede ajustarse para ser aproximadamente 2 a 4, de manera que el producto final tiene un pH tal como entre aproximadamente 2 a 4. Los agentes adecuados para ajustar el pH de la fase acuosa incluyen, aunque no están limitados a ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido láctico o ácido glicólico. Típicamente, el uno o más agentes de ajuste de pH están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% en peso  
20 de la composición total. En las realizaciones, los agentes de ajuste de pH están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0% en peso de la composición total. En las realizaciones, está presente una combinación de agentes de ajuste de pH, estando presente cada agente de ajuste de pH individual en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 1% en peso de la composición.

Los agentes reductores adecuados para usar en las actuales composiciones incluyen, aunque no están limitados a ácido ascórbico, galato de propilo y sulfitos, que incluyen aunque no están limitados a sulfitos, bisulfitos, metabisulfitos, sus sales y sus derivados. El metabisulfito sódico es un sulfito útil. Como la arbutina tiene una tendencia a decolorarse a través de oxidación, estos agentes reductores pueden usarse ventajosamente porque tienen mayores tendencias a oxidarse que la arbutina. El metabisulfito sódico tiene la ventaja añadida de que no decolora por oxidación. En composiciones de arbutina y metabisulfito sódico, se cree que el metabisulfito sódico oxida primero y retrasa o se evita  
30 totalmente. Típicamente, el uno o más agentes reductores están presentes en cantidades de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso de la composición total. En las realizaciones, los agentes reductores están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5% en peso de la composición total. En las realizaciones, está presente una combinación de agentes reductores, estando presente cada agente reductor individual en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 1% en peso de la composición.

La fase acuosa puede prepararse combinando los diversos ingredientes mientras se mezcla con calentamiento (por ejemplo, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C).

La fase acuosa puede mezclarse con una fase oleosa. La fase oleosa incluye uno o más emolientes, uno o más conservantes y uno o más antioxidantes.

40 Los emolientes adecuados para usar en la fase oleosa incluyen aceites líquidos cosméticamente aceptables. El aceite líquido cosméticamente aceptable es líquido a temperatura ambiente. El aceite líquido cosméticamente aceptable puede ser aceite hidrocarbonado líquido, aceite natural líquido, alcohol graso líquido, ácido graso líquido, éster de ácido graso líquido, aceite de silicona líquido y cera en pasta y mezclas de los mismos.

Ejemplos no limitantes de los hidrocarburos líquidos adecuados para usar en la fase oleosa incluyen, escualeno, aceite mineral líquido y polibuteno líquido. Ejemplos no limitantes del aceite natural líquido derivado de plantas útiles en las actuales composiciones incluyen aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cártamo, aceite de avocado, aceite de semillas de algodón, aceite de jojoba, aceite de ricino, aceite de soja, aceite del fruto de la palma, aceite de coco y aceite vegetal hidrogenado. Ejemplos no limitantes del aceite natural líquido derivado de fuentes animales útiles en las actuales composiciones incluyen aceite de visón y aceite de yema de huevo. Ejemplos no limitantes del alcohol graso líquido útiles en las actuales composiciones son alcohol de isoestearilo, alcohol de lanolina, alcohol de oleilo, alcohol de hexadecilo, alcohol de octildodecanol, alcohol de linoleilo, alcohol de linolenilo, alcohol de laurilo y alcohol de araquidilo. El ácido graso puede ser natural o sintético, saturado, insaturado, lineal o ramificado. Ejemplos no limitantes de ácido graso útiles en las actuales composiciones son ácido caprílico, isoesteárico, linoleico, ricinoleico y oleico. Ejemplos no limitantes del éster de ácido graso líquido útiles en las actuales composiciones son octanoato de cetilo, trioctanoato de glicerilo, linoleato de isopropilo, miristato de isopropilo, oleato de isopropilo, laurato de etilo, linoleato de etilo, miristato de octildodecilo, palmitato de octilo, isopelargonato de octilo, lactato de octildodecilo, isononanoato de isotridecilo, oleato de oleilo, miristato de isoestearilo, dioctanoato de neopentilglicol y di(caprilo/ácido cáprico) propilenglicol y mezclas de los mismos. Otros ésteres adecuados incluyen triglicéridos tales como triglicéridos caprílicos, triglicérido cáprico, triglicérido isoesteárico y triglicérido adípico. Aceites de silicona no volátiles, lineales y ramificados tales como dimeticona y fenildimeticona también son útiles. Otros ingredientes  
60

cosméticamente aceptables como protectores solares incluyen octilmetoxi-cinamato, cinoxato, y p-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo y similares.

5 Tanto una clase o dos como más clases del aceite líquido cosméticamente aceptable puede usarse en las actuales composiciones. Se contempla además que los materiales de la fase oleosa puedan no ser líquidos al estar solos, pero puedan, tras el calentamiento y/o la mezcla con otros ingredientes, proporcionar un componente adecuado para usar como parte de la fase oleosa. Los emolientes particularmente útiles incluyen alcohol cetílico, alcohol de estearilo y combinaciones de los mismos. El emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 25% en peso de la composición total. En las realizaciones, los emolientes están presentes en una cantidad de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 15% en peso de la composición total. En las realizaciones, está presente una combinación de emolientes, estando presente cada emoliente individual en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso de la composición.

15 Los antioxidantes adecuados para usar en la fase oleosa incluyen, aunque no están limitados a 2,6-dibutil terciario-4-metilfenol (normalmente conocido como hidroxitolueno butilado (BHT)), hidroxianisol butilado (BHA), tocoferol, acetato de tocoferilo, palmitato de ascorbilo, galato de propilo y similares. El uno o más antioxidantes están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2% en peso de la composición total. En las realizaciones, está presente una combinación de antioxidantes, estando presente cada antioxidante individual en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 1% en peso de la composición.

20 Los conservantes adecuados para usar en la fase oleosa incluyen propilparabeno, isopropilparabeno, butilparabeno e isobutilparabeno, y similares. Los conservantes en la fase oleosa están presentes típicamente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% en peso en base a la composición total. En las realizaciones, los conservantes están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2% en peso en base a la composición total. En las realizaciones, está presente una combinación de conservantes, estando presente cada conservante individual en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso de la composición.

25 La fase oleosa puede prepararse añadiendo sencillamente los ingredientes para la fase oleosa en un tanque y calentando (por ejemplo, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C) con agitación moderada.

La fase oleosa puede añadirse entonces a la fase acuosa (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C) con agitación moderada. Las actuales composiciones de arbutina pueden prepararse en una atmósfera inerte, libre de oxígeno, como se describe en la patente de EE.UU. núm. 4.229.427.

30 La viscosidad de la composición final de arbutina puede ser de aproximadamente 1 Pa.s (1.000 cps) a aproximadamente 50 Pa.s (50.000 centipoise (cps)). En las realizaciones, la viscosidad de la composición final de arbutina es de aproximadamente 2,5 Pa.s (2.500 cps) a aproximadamente 35 Pa.s (35.000 cps). La gravedad específica de la composición final puede ser de aproximadamente 0,5 a 1,5. En las realizaciones, la gravedad específica de la composición final de arbutina es de aproximadamente 0,90 a aproximadamente 1,05.

35 En realizaciones particularmente útiles, la composición final de arbutina puede tener un color esencialmente blanco y puede ser una loción semi-viscosa. En realizaciones particularmente útiles, las actuales composiciones tienen la capacidad de mantener esencialmente su color con el tiempo. En dichas realizaciones, las actuales composiciones pueden parecer frescas, elegantes y profesionales durante toda su vida útil, asegurando al paciente o consumidor confianza en el producto.

40 Las composiciones tópicas que contienen arbutina pueden incluir:

Tabla 1

Compuesto	% de la composición total	% en peso de la composición total en el Ejemplo 1
Agua purificada	Aproximadamente 65 a aproximadamente 85	76,3
Metilparabeno	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5	0,1
Edetato disódico	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5	0,1
Glicerina	Aproximadamente 1 a aproximadamente 15	4
Laurilsulfato sódico	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5	3
Saponinas	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5	0,05
Ácido láctico al 88%	Aproximadamente 0,0 a aproximadamente 5	0,5

## ES 2 687 406 T3

Compuesto	% de la composición total	% en peso de la composición total en el Ejemplo 1
Alcohol cetílico	Aproximadamente 1 a aproximadamente 25	6
Alcohol de estearilo	Aproximadamente 0,0 a aproximadamente 25	1,35
Propilparabeno	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5	0,05
Butilparabeno	Aproximadamente 0,00 a aproximadamente 0,5	0,03
Acetato de tocoferilo	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5	0,50
BHT	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5	0,05
Ácido ascórbico	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5	0,45
Metabisulfito sódico	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5	0,45
Arbutina	Aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15	7,07

### Ejemplo 1

Se añadió agua purificada a un tanque de premezcla en gas nitrógeno. Se añadieron los siguientes ingredientes de la fase acuosa en las cantidades indicadas en la Tabla 1 con ligero calentamiento y se dispersaron de forma homogénea mezclando a aproximadamente 70-75°C: metilparabeno, edetato disódico, glicerina, laurilsulfato sódico, saponinas, ácido láctico al 88%, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, arbutina. Se mezclaron los siguientes ingredientes de la fase oleosa en las cantidades indicadas en la Tabla 1 en un tanque a aproximadamente 70-75°C: alcohol cetílico, alcohol de estearilo, propilparabeno, butilparabeno, acetato de tocoferilo y BHT. Todos los contenidos se transfirieron después en gas nitrógeno a un tanque con camisa donde la fase oleosa y la fase acuosa se mezclaron y se enfriaron para formar una emulsión. Todos los disolventes se desgasificaron con nitrógeno antes del uso y todas las formulaciones y formulaciones intermedias se desgasificaron. La formulación que contenía arbutina se transfirió a recipientes de almacenaje que se purgaron con nitrógeno tanto antes como después de llenar los recipientes.

La composición identificada en esta memoria como Ejemplo 1A es idéntica a la composición del Ejemplo 1 excepto en que contiene 4% de arbutina.

### 15 Realizaciones de mezclador

En las realizaciones, las actuales composiciones son composiciones de mezcla diseñadas para mezclarse con una composición que contiene un ingrediente activo (por ejemplo, tretinoína) a aplicar a la piel. Las composiciones pueden incluir arbutina en una composición base que contiene agua, uno o más humectantes; uno o más emolientes, uno o más conservantes, uno o más agentes quelantes, uno o más ajustadores de pH, uno o más antioxidantes y uno o más agentes reductores.

Los conservantes adecuados para usar en la composición de mezcla incluyen además: ácido benzoico, alcohol bencílico, butilparabeno, diazolidinilurea, 2,3-imidazolidinadiona, isopropilparabeno, isobutilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno sódico, ácido sórbico, o combinaciones de estos conservantes.

Los agentes quelantes adecuados para usar en la composición de mezcla incluyen además: ácido cítrico, edetato disódico, ácido etilendiaminatetraacético, dihidroxietilglicinato sódico de ácido etidróico, ácido nitrilotriacético y combinaciones de estos agentes.

Los emulgentes adecuados para usar en la composición de mezcla incluyen además: alcohol de cetearilo, alcoholes grasos etoxilados, PEG-1000 monocetiléter, bromuro de alquiltrimetilamonio, monoestearato de glicerol de poliol éster, estearato de potasio, laurilsulfato sódico, cetearilsulfato sódico, saponinas y combinaciones de estos agentes.

Los humectantes adecuados para usar en la composición de mezcla incluyen además: glicerina, diglicerina, triglicerina, poliglicerina, polipropilenglicol, polietilenglicol, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, hexilenglicol, 1,3-butilenglicol, 1,4-butilenglicol, etilenglicol monoalquiléter, dietilenglicol monoalquiléter, glucosa, maltosa, sacarosa, lactosa, xilitosa, xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, pantenol, pentaeritritol, ácido hialurónico, y combinaciones de estos humectantes.

Los ajustadores de pH adecuados para usar en la composición de mezcla incluyen además: ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido glicólico y combinaciones de estos ajustadores de pH.

Los antioxidantes adecuados para usar en la composición de mezcla incluyen además: palmitato de ascorbilo, 2,6-dibutil terciario-4-metilfenol, hidroxianisol butilado, tocoferol, acetato de tocoferilo, galato de propilo y combinaciones de estos antioxidantes.

5 Los emolientes adecuados para usar en la composición de mezcla incluyen además: alcohol cetílico, alcohol de estearilo, aceite hidrocarbonado líquido, aceite natural líquido, alcohol graso líquido, ácido graso líquido, éster de ácido graso líquido, aceite de silicona líquido, cera en pasta y combinaciones de estos emolientes.

Los agentes reductores adecuados para usar en la composición de mezcla incluyen además: ácido ascórbico, galato de propilo, metabisulfito sódico y combinaciones de estos agentes reductores.

10 Una composición de mezcla particularmente útil contiene arbutina en una composición base de agua, glicerina, alcohol cetílico, propionato de PPG-2 miristiléter, laurilsulfato sódico, TEA-salicilato, ácido láctico, feniltrimeticona, acetato de tocoferilo, metabisulfito sódico, ácido ascórbico, metilparabeno, saponinas, EDTA disódico, BHT y propilparabeno.

Las composiciones de mezcla adecuadas pueden hacerse también de acuerdo con los ingredientes identificados en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	% de composición total	% en peso de la composición total en el Ejemplo 2
Agua purificada	Aproximadamente 70 a aproximadamente 85	Agua purificada 64,35
Conservantes	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,5	Metilparabeno 0,15 Propilparabeno 0,05
Agente quelante	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5	EDTA disódico 0,1
Humectantes	Aproximadamente 1 a aproximadamente 10	Glicerina 12,0
Tensioactivos aniónicos	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5	Saponinas 0,05
Emulgentes	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5	Laurilsulfato sódico 2,0 Salicilato de trietanolamina 1,0
Alcoholes de alquilo C12-C18	Aproximadamente 2 a aproximadamente 50	Alcohol cetílico 8,00
Antioxidantes	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10	Acetato de tocoferilo 0,5 Hidroxitolueno butilado 0,03
Agentes reductores	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5	Metabisulfito sódico 0,45 Ácido ascórbico 0,25
Emoliente	Aproximadamente 1 a aproximadamente 10	Propionato de polioxipropileno (2) miristiléter 3,0 Fenil trimeticona/dimetil polisiloxano 0,5
Ajustadores de pH	Aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5	Ácido láctico 0,5
Arbutina	Aproximadamente 5 a aproximadamente 10%	7,07

15 La composición identificada en esta memoria como Ejemplo 2A es idéntica al Ejemplo 2 excepto que contiene 4% de arbutina (no reivindicado).

20 Las actuales composiciones pueden envasarse en cualquier tipo de recipiente, tal como, por ejemplo, botellas, tubos, viales y similares. Las composiciones pueden dispensarse por cualquier medio adecuado tal como, por ejemplo, bombeando o sencillamente sacando de un tubo.

Las actuales composiciones que contienen arbutina pueden aplicarse a un área de la piel de un usuario diariamente en una cantidad suficiente para provocar aclaramiento de la piel. En las realizaciones, las actuales composiciones que contienen arbutina se aplican en una cantidad de aproximadamente 1 miligramo por centímetro cuadrado de piel a aproximadamente 15 mg/cm<sup>2</sup>.

25 Ejemplo 3 – Uso de las composiciones y sistemas descritos actualmente

Diez voluntarios de edades entre 18 y 60 años de edad se inscribieron en el estudio. Los voluntarios incluidos en el estudio eran de ascendencia asiática o caucásica con un fototipo de Fitzpatrick III o superior. Los sujetos inscritos estaban libres de cualquier trastorno sistémico o dermatológico, incluyendo un historial conocido de alergias u otras condiciones médicas que, en la opinión del investigador médico, pudieran interferir con la conducta del estudio, interpretación de los resultados, o aumento del riesgo de reacciones adversas. Además, los voluntarios no tuvieron hallazgos anormales clínicamente significativos, en base a su historial médico, que podrían haber afectado a la participación en el estudio como se determinó por el investigador. Las voluntarias mujeres elegidas no estaban embarazadas (como se evaluó con una prueba de embarazo por orina al comienzo del estudio y cada 4 semanas a partir de ahí) y estuvieron de acuerdo con usar métodos anticonceptivos adecuados a lo largo de la duración del estudio. Todos los voluntarios estuvieron dispuestos a abstenerse de usar cualquier medicación, humectantes, protectores solares, fragancias o nuevos productos del cuidado personal/detergentes de lavado en la espalda durante la duración del estudio y estuvieron dispuestos también a evitar la exposición al sol, en la espalda (es decir, baños de sol), lo mejor que fuera posible y abstenerse de usar cabinas de bronceado durante la duración del estudio. Además, los sujetos estuvieron de acuerdo en evitar la natación durante el estudio entero.

Los voluntarios que fueron excluidos del estudio fueron mujeres que estaban embarazadas, dando el pecho, o habían intentado quedarse embarazadas durante los tres meses anteriores al estudio o preveían quedarse embarazadas durante el periodo experimental. También se excluyeron individuos con cualquier alergia conocida o sensibilidad a cualquier ingrediente de los productos de ensayo u otros suministros clínicos que se usaron en el estudio. También se excluyeron los voluntarios si habían recibido procedimientos cosméticos previos en la espalda (eliminación de lunares, rejuvenecimiento por láser, exfoliado químico, dermoabrasión, etc.) en los seis meses antes del comienzo del estudio. Los individuos con quemaduras solares en sus espaldas o aquellos cuyas actividades implican la excesiva o prolongada exposición a la luz del sol se excluyeron también. También se excluyeron los sujetos que tomaban medicación que podría interferir con los resultados del ensayo, incluyendo el uso de fármacos anti-inflamatorios esteroideos/no esteroideos, antibióticos o antihistaminas. Los candidatos con enfermedad sistémica no controlada, infección conocida con virus de inmunodeficiencia humana, dermatitis atópica/eczema activa, soriasis o historial de cualquier forma de cáncer se excluyeron también. Los voluntarios que estaban en tratamiento por asma o diabetes o tenían una sensibilidad a productos de aclaramiento de la piel o tenían un historial de sensibilidad a productos cosméticos o del cuidado personal también se excluyeron.

Todos los voluntarios se presentaron en el sitio clínico cada día, excepto los fines de semana, para la aplicación de productos de estudio de una forma no ciega, de etiqueta abierta. Los productos de estudio y dosis fueron como sigue:

<u>Producto</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>Dosis</u>
Ejemplo 1	7% de arbutina	10 mg/cm <sup>2</sup>
Ejemplo 2	7% de arbutina	10 mg/cm <sup>2</sup> o 5 mg/cm <sup>2</sup> **
Ejemplo 1A****	4% de arbutina	10 mg/cm <sup>2</sup>
Ejemplo 2A****	4% de arbutina	10 mg/cm <sup>2</sup>
Crema blanqueante y correctora*	4% de hidroquinona	10 mg/cm <sup>2</sup>
Mezclador*	4% de hidroquinona	10 mg/cm <sup>2</sup> o 5 mg/cm <sup>2</sup> **
Tonificante*		10 µL/cm <sup>2</sup>
Tonificante catiónico***		10 µL/cm <sup>2</sup>
Tretinoína al 0,025%		5 mg/cm <sup>2</sup>

\*disponible comercialmente de OMP, Inc., Long Beach, CA.

\*\*cuando se usa con tretinoína al 0,025%

\*\*\*véase el Ejemplo 1 de la Solicitud de patente de EE.UU. publicada 2007/0269534A1.

\*\*\*\*no reivindicado

Todos los sujetos tenían cuadrados de 2 cm<sup>2</sup> demarcados en sus espaldas, con una plantilla de plástico adherida a la piel, para la identificación de los sitios de tratamiento. Los sujetos se trataron con la formulación del Ejemplo 1, la formulación del Ejemplo 2, crema blanqueante y correctora y mezclador solos o como parte de un sistema. Cada régimen se describe a continuación:

Formulación del Ejemplo 1A: se aplicaron 20 mg de producto una vez al día, de lunes a viernes en el sitio clínico, durante 8 semanas.

Formulación del Ejemplo 2A: se aplicaron 20 mg de producto una vez al día, de lunes a viernes en el sitio clínico, durante 8 semanas.

Formulación del Ejemplo 1: se aplicaron 20 mg de producto una vez al día, de lunes a viernes en el sitio clínico, durante 8 semanas.

- 5 Formulación del Ejemplo 2: se aplicaron 20 mg de producto una vez al día, de lunes a viernes en el sitio clínico, durante 8 semanas.

Crema blanqueante y correctora: se aplicaron 20 mg de producto una vez al día, de lunes a viernes en el sitio clínico, durante 8 semanas.

Mezclador: se aplicaron 20 mg de producto una vez al día, de lunes a viernes en el sitio clínico, durante 8 semanas.

- 10 El sistema descrito actualmente: se aplicaron primero 20 µl de tonificante catiónico, después se dejaron absorber durante 5 minutos. Se aplicaron 20 mg de la formulación del Ejemplo 1 después y se dejaron absorber durante 5 minutos. Finalmente, se mezclaron 10 mg de la formulación del Ejemplo 2 con 10 mg de tretinoína al 0,025% y después se aplicó a la piel. El sistema descrito actualmente se aplicó una vez al día, de lunes a viernes en el sitio clínico, durante 8 semanas.

- 15 Sistema comparativo: se aplicaron primero 20 µl de tonificante, después se dejaron absorber durante 5 minutos. Se aplicaron 20 mg de crema blanqueante y correctora después y se dejaron absorber durante 5 minutos. Finalmente, se mezclaron 10 mg de mezclador con 10 mg de tretinoína al 0,025% y después se aplicó a la piel. El sistema comparativo se aplicó una vez al día, de lunes a viernes en el sitio clínico, durante 8 semanas.

- 20 La seguridad de las formulaciones del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 se evaluó por medio de la prueba de contacto repetida para detectar alergias o irritaciones en 49 voluntarios, en un estudio separado. Todos los productos usados en el estudio presentado en esta memoria se evaluaron para la seguridad a través de la evaluación del investigador de los sitios de aplicación al inicio, y las 4 y 8 semanas. Además, todos los sitios de tratamiento se inspeccionaron visualmente de forma diaria, durante la aplicación rutinaria de los productos de ensayo, para ver cualquier reacción. El aclaramiento de la piel se evaluó por medio del uso del Chromameter® CR-300 Minolta en el inicio, a las 4 y 8 semanas. Muy brevemente, el medidor de croma mide los cambios de color en la piel a través de tres parámetros de color diferentes. El parámetro L\* mide los cambios de color de negro a blanco, el parámetro a\* mide de rojo a verde y el parámetro b\* mide de amarillo a azul. Un aumento en el parámetro L\* y una disminución en el parámetro b\* es indicativo de aclaramiento de la piel. El parámetro L\*, sin embargo, puede estar afectado por eritema o irritación de la piel, dando por consiguiente de forma potencial lecturas de falso positivo o falso negativo. El parámetro b\* mide el aclaramiento de la piel solo y no está afectado por eritema o irritación. Los datos se presentaron como cambio medio en las lecturas del Chromameter® (valor b\*) desde el inicio. El aclaramiento de la piel pueden medirse también por medio del valor L\* del Chromameter® y/o el Ángulo Tipológico Individual (ATI<sup>o</sup>), que se calcula usando los valores b\* y L\* del Chromameter®. El Ángulo Tipológico Individual se describe en Chardon A, Cretois I, Hourseau C., Skin color typology and suntanning pathways. Int J Cosmet Sci 1991; 13:191-208.

- 35 Tanto las formulaciones del Ejemplo 1 como del Ejemplo 2 se sometieron a RIPT y prueba de seguridad en el uso. La prueba RIPT mostró que 1 de 49 voluntarios tenía una reacción moderada a la formulación del Ejemplo 1. Esto no es sorprendente ya que la formulación del Ejemplo 1 se aplicó en un parche semi-oclusivo. Además, es probable que el SLS en la fórmula provocara la irritación más que la arbutina. Por otro lado, la prueba de seguridad en el uso se realizó en condiciones abiertas (sin parche) y no dio por resultado reacciones en la piel.

- 40 Cuando se compara la aplicación del 4% de arbutina (las formulaciones de los Ejemplos 1A y 2A; no reivindicadas) frente al 7% de arbutina (las formulaciones de los Ejemplos 1 y 2), se ve que el 7% de arbutina da un aclaramiento de la piel superior frente al 4% de arbutina, a las 8 semanas, como se confirma por los valores del parámetro b\* del Chromameter® (véanse las Figuras 1A y 1B). Por tanto, la eficacia de aclaramiento de la piel de la arbutina, en las fórmulas base de las formulaciones de los Ejemplos 1 y 2, es dependiente de la dosis. Los valores b\* del medidor de croma también sugieren que ambas formulaciones de los Ejemplos 1 y 2 pueden ser mejores aclaradores de la piel que las fórmulas de la crema blanqueante y correctora con base de hidroquinona y el mezclador (véanse las Figuras 2A y 2B). El uso simultáneo de un tonificante catiónico y tretinoína al 0,025% con las formulaciones de los Ejemplos 1 y 2, como un sistema, mostró una mayor eficacia de aclaramiento de la piel en comparación con las formulaciones de los Ejemplos 1 y 2 solos (véase la Figura 3). Además, se mostró que el sistema descrito actualmente era un sistema de aclaramiento de la piel virtualmente igualmente efectivo que el sistema comparativo que comprende un tonificante, crema blanqueante y correctora (4% de hidroquinona), mezclador (4% de hidroquinona) y tretinoína al 0,025% (véase la Figura 4).

- 55 Como se ve a partir de los datos presentados en esta memoria, el 7% de arbutina puede ser igualmente tan eficaz que la 4% de hidroquinona, en el aclaramiento de la piel relativamente no fotoexpuesta, cuando se incorpora en fórmulas similares a las fórmulas base de la crema blanqueante y correctora y el mezclador disponibles comercialmente. Este es un descubrimiento impredecible dado que la potencia inhibidora de tirosinasa de la arbutina, en los cultivos de melanocitos humanos, se encontró anteriormente que era una centésima parte de la hidroquinona.

(Véase, Maeda K, Fukuda M. Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *J Pharmacol Exp Ther.* Feb 1996; 276(2):765-769). Por tanto las formulaciones de arbutina actualmente descritas facilitan la eficacia mejorada del aclaramiento de la piel de la arbutina. Sin desear estar unidos a ninguna teoría, se cree que las formulaciones actualmente descritas mejoran la penetración transdérmica de la arbutina (cuyo peso molecular es más de dos veces el de la hidroquinona) que puede contribuir a la eficacia mejorada de aclaramiento de la piel del 7% de arbutina en las condiciones del estudio descritas en esta memoria.

### Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A y 1B muestran que el aclaramiento de la piel mediado por arbutina es dependiente de la dosis. El aclaramiento de la piel por las formulaciones del 4 y 7% de arbutina de los Ejemplos 1 y 2 se determinó usando el parámetro  $b^*$  del Chromameter® Minolta. Los gráficos se hicieron restando el valor  $b^*$  del medidor de croma inicial de los valores  $b^*$  de las semanas 4 y 8 para cada voluntario y después promediando el delta  $b^*$  para la población de estudio en cada punto temporal. Por tanto, los gráficos representan el delta  $b^*$  medio en el tiempo. Una disminución en el parámetro  $b^*$  del medidor de croma significa aclaramiento de la piel (N = 10).

Las Figuras 2A y 2B muestran la eficacia del aclaramiento de la piel de las formulaciones de los Ejemplos 1 y 2 frente a la eficacia de aclaramiento de la piel de la crema blanqueante y correctora (4% de HQ) y mezclador (4% de HQ). El aclaramiento de la piel se determinó usando el parámetro  $b^*$  del Chromameter® Minolta. Los gráficos se hicieron restando el valor  $b^*$  del medidor de croma inicial de los valores  $b^*$  de las semanas 4 y 8 de cada voluntario y después promediando el delta  $b^*$  para la población de estudio en cada punto temporal. Por tanto, los gráficos representan el delta  $b^*$  medio en el tiempo. Una disminución en el parámetro  $b^*$  del medidor de croma significa aclaramiento de la piel. (N = 10).

La Figura 3 muestra que el uso simultáneo de un tonificante catiónico y tretinoína al 0,025% con las formulaciones de los Ejemplos 1 y 2, en un sistema, proporciona un aclaramiento de la piel mejorado en comparación con las formulaciones de los Ejemplos 1 y 2 solos. El aclaramiento de la piel se determinó usando el parámetro  $b^*$  del Chromameter® Minolta. Los gráficos se hicieron restando el valor  $b^*$  del medidor de croma inicial de los valores  $b^*$  a las 4 y 8 semanas para cada voluntario y después promediando el delta  $b^*$  para la población de estudio en cada punto temporal. Por tanto, los gráficos representan el delta  $b^*$  medio en el tiempo. Una disminución en el parámetro  $b^*$  del medidor de croma significa aclaramiento de la piel. (N = 10).

La Figura 4 muestra la eficacia de aclaramiento de la piel del Sistema descrito actualmente (que incluye el uso de formulaciones que contienen 7% de arbutina) frente a la eficacia de aclaramiento de la piel del sistema comparativo (4% de hidroquinona). El aclaramiento de la piel se determinó usando el parámetro  $b^*$  del Chromameter® Minolta. Los gráficos se hicieron restando el valor  $b^*$  del medidor de croma inicial de los valores  $b^*$  del medidor de croma a las 4 y 8 semanas para cada voluntario y después promediando el delta  $b^*$  para la población de estudio en cada punto temporal. Por tanto, los gráficos representan el delta  $b^*$  medio en el tiempo. Una disminución en el parámetro  $b^*$  del medidor de croma significa aclaramiento de la piel. (N = 10).

Como muestran los datos anteriores, las actuales composiciones que contienen arbutina proporcionaron efectos de aclaramiento de la piel a las 8 semanas que fueron al menos el 85% de eficaces (con respecto al aclaramiento de la piel, cuando se usan solos o en un sistema como se mide por los valores del parámetro  $b^*$  del Chromameter®) como las composiciones que contienen hidroquinona con las que se compararon. En algunos casos las actuales composiciones que contienen arbutina proporcionaron mejores efectos de aclaramiento de la piel a las 8 semanas (como se mide por los valores del parámetro  $b^*$  del Chromameter®) que las composiciones que contienen hidroquinona con las que se compararon.

**REIVINDICACIONES**

1. Un conjunto de partes que comprende

(A) una composición que contiene arbutina que comprende:

(i) una fase acuosa que comprende:

- 5                                    agua;
- un conservante en una cantidad de 0,01% a 5% en peso de la composición total;
- un agente quelante en una cantidad de 0,01% a 5% en peso de la composición total;
- un humectante en una cantidad de 1% a 20% en peso de la composición total;
- un emulgente en una cantidad de 1% a 20% en peso de la composición total;
- 10                                un agente de ajuste de pH en una cantidad de 0,01% a 5% en peso de la composición total;
- y
- un agente reductor en una cantidad de 0,1% a 10% en peso de la composición total; y

(ii) una fase oleosa que comprende:

- un emoliente en una cantidad de 2% a 25% en peso de la composición total;
- 15                                un conservante en una cantidad de 0,01 a 5% en peso en base a la composición total; y
- un antioxidante en una cantidad de 0,1% a 2% en peso de la composición total; y en donde
- la arbutina está presente en la composición en una cantidad de 5% a 10% en peso de la
- composición total; y

(B) una composición que contiene tretinoína.

20   2. El conjunto de partes según la reivindicación 1, en donde el conservante en la composición que contiene arbutina se selecciona del grupo que consiste en propilparabeno, isopropilparabeno, butilparabeno e isobutilparabeno.

3. El conjunto de partes según la reivindicación 1, en donde la composición que contiene arbutina tiene una viscosidad de 2,5 a 35 Pa.s (2.500 a 35.000 cps).

25   4. El conjunto de partes según la reivindicación 1, en donde la composición que contiene arbutina tiene una gravedad específica de 0,90 a 1,05.

5. El conjunto de partes según la reivindicación 1, en donde la composición que contiene arbutina comprende:

- 65% a 85% de agua purificada;
- 0,01% a 0,5% de metilparabeno;
- 0,01% a 0,5% de edetato disódico;
- 30   1% a 15% de glicerina;
- 0,01% a 5% de laurilsulfato sódico;
- 0,01% a 5% de saponinas;
- hasta el 5% de ácido láctico;
- 1% a 25% de alcohol cetílico;
- 35   hasta el 25% de alcohol de estearilo;
- 0,01% a 0,5% de propilparabeno;
- hasta el 0,5% de butilparabeno;
- 0,01% a 5% de acetato de tocoferilo;

0,01% a 0,5% de BHT;  
0,01% a 5% de ácido ascórbico;  
0,01% a 5% de metabisulfito sódico; y  
5% a 10% de arbutina.

- 5 6. El conjunto de partes según la reivindicación 1, en donde la composición que contiene arbutina comprende
- 70% a 85% de agua purificada;  
0,01% a 1,5% de conservantes;  
0,01% a 0,5% de agente quelante;  
1% a 10% de humectantes;
- 10 0,01% a 5% de tensioactivos aniónicos;  
0,01% a 5% de emulgentes;  
2% a 50% de alcoholes de alquilo C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>;  
0,01% a 10% de antioxidantes;  
0,01% a 5% de agentes reductores;
- 15 1% a 10% de emoliente;  
0,01% a 5% de ajustador de pH; y  
5% a 10% de arbutina.
7. El conjunto de partes según la reivindicación 1, en donde la composición que contiene arbutina comprende 7% de arbutina.
- 20 8. El uso cosmético del conjunto de partes según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para el blanqueamiento de la piel, en donde los componentes A y B se mezclan antes del uso.

Figura 1A

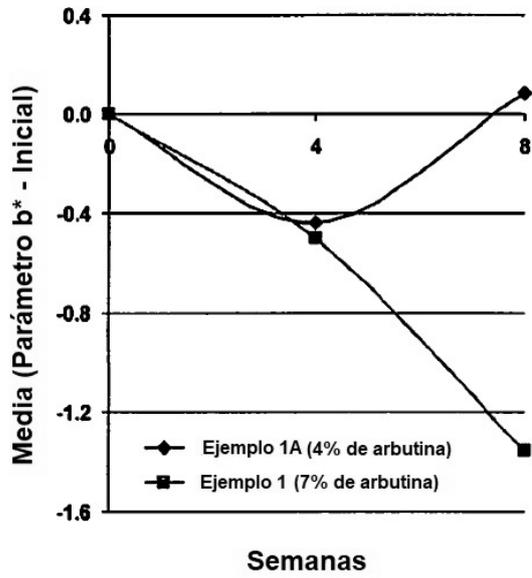


Figura 1B

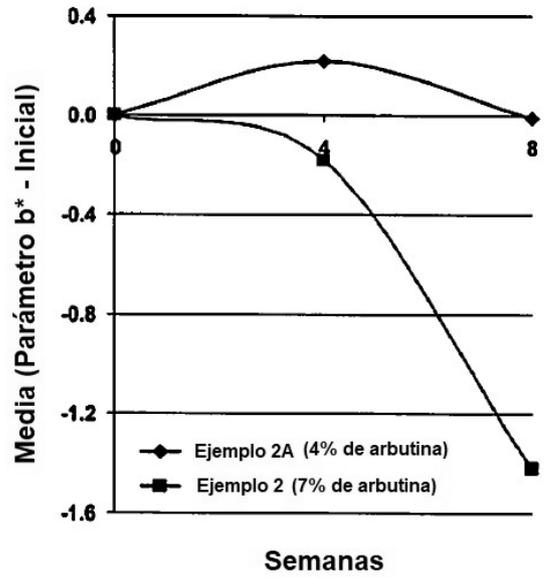


Figura 2A

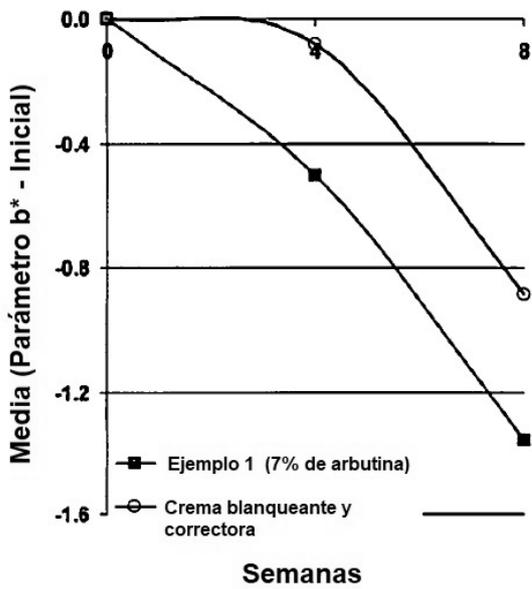


Figura 2B

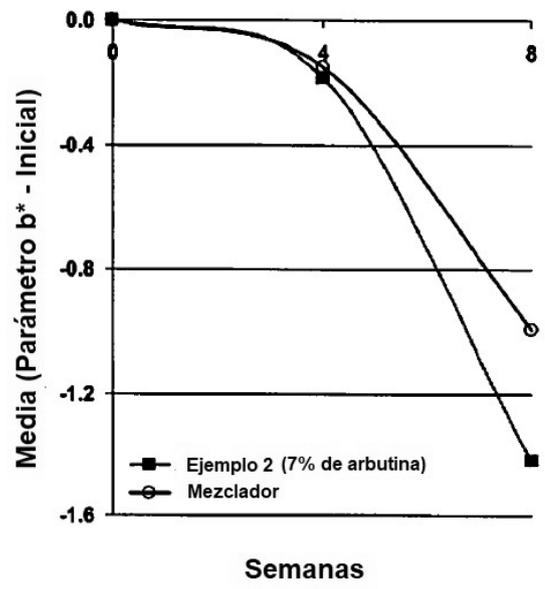


Figura 3

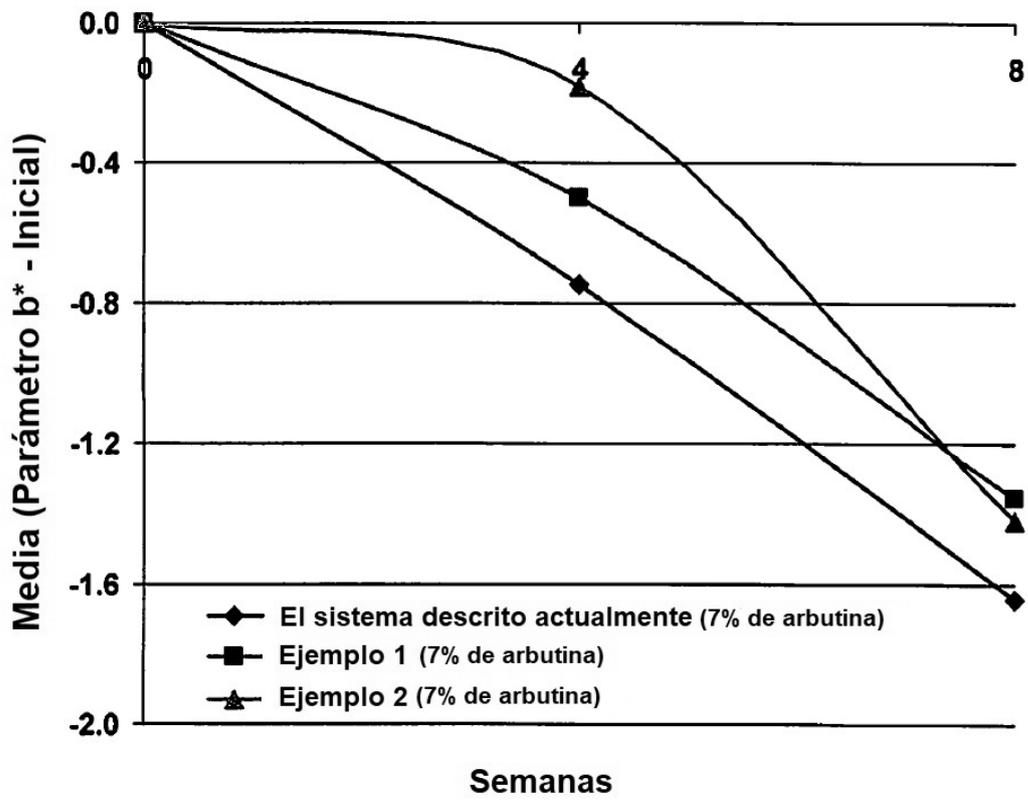


Figura 4

