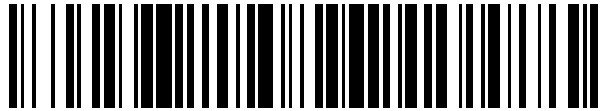


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 443**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/63 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 19/06 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2012 PCT/EP2012/051421**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012 WO12104240**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2012 E 12701517 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2670382**

54 Título: **Uso cosmético**

30 Prioridad:

31.01.2011 DE 102011003408
21.02.2011 US 201161444795 P

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

73 Titular/es:

LUCOLAS-M.D. LTD. (100.0%)
69 Great Hampton Street
Birmingham B18 6EW, GB

72 Inventor/es:

SCHMIDT, ALFRED

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 687 443 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

Uso cosmético

La invención se refiere al uso cosmético de una composición para la mejora del estado general y la apariencia de la piel.

5 Los ideales de belleza están sujetos a ciertos cambios dependiendo del respectivo contexto cultural, o bien de la respectiva época. No obstante, también actualmente es de gran importancia un aspecto impecable para la mayoría de la población. En este caso, juegan un papel decisivo el estado y la apariencia de la piel.

10 En el caso de la piel se trata de un órgano muy versátil, al que corresponden una serie de funciones esenciales en el organismo humano, o bien animal. De este modo, la piel representa por una parte una barrera que limita el cuerpo hacia el exterior y lo protege de influencias medioambientales dañinas, o bien posibilita el intercambio con el medio ambiente. Por otra parte, la piel adopta funciones metabólicas importantes y está implicada decisivamente, por ejemplo, en la defensa de patógenos, pero también en reacciones alérgicas.

15 Por ejemplo, como consecuencia del abuso de nicotina y/o alcohol y la exposición permanente de la piel frente a influencias medioambientales, tales como, por ejemplo, radiación UV, se produce el denominado envejecimiento de la piel exógeno. Además, factores endógenos, como por ejemplo predisposición genética, ocasionan adicionalmente un efecto de envejecimiento.

20 Una consecuencia del envejecimiento de la piel es la formación de arrugas debidas a la deshidratación y a la pérdida de elasticidad en la epidermis. Ésta va acompañada de una cicatrización mermada y una capa epidérmica más delgada en suma. Esto conduce a una mayor visibilidad de vasos sanguíneos modificados, en especial en el caso de arañas vasculares.

25 Otro estado que conduce a un daño significativo de la apariencia de la piel es la celulitis. En el caso de la celulitis no se trata de un estado patológico, sino más bien de un problema estético, que aparece sobre todo en mujeres. En este caso se produce una acumulación de grasa acrecentada en la hipodermis, lo que conduce a una formación de cartucheras irregular sobre la piel, la denominada piel de naranja, con una correspondiente debilidad del tejido conjuntivo.

30 También las estrías representan una merma de su calidad de vida para muchas personas. Las estrías se producen mediante la distensión excesiva del tejido conjuntivo en la hipodermis, por ejemplo debido a un fuerte aumento de peso. La distensión excesiva del tejido conjuntivo conduce primeramente a franjas violáceas; debido a la cicatrización de estas fisuras de tejido, éstas aparecen más tarde como franjas claras, que resaltan de la piel circundante con diferente intensidad según la pigmentación del área de la piel afectada.

35 La industria cosmética ofrece diversas posibilidades con las que se pueden contrarrestar los fenómenos de envejecimiento en general. No obstante, el éxito a largo plazo de los respectivos productos y métodos está por debajo de las expectativas del usuario. De este modo se emplean sobre todo, por ejemplo, dos métodos para la eliminación de arañas vasculares, que están vinculados a efectos secundarios, y en los que se producen frecuentemente recaídas. En el caso de escleroterapia se trata de un método invasivo, en el que se pueden producir efectos secundarios como hematomas y trombosis venosa, además de dolores. En el tratamiento con láser, en el que son frecuentemente necesarias varias sesiones, se pueden producir reacciones alérgicas cutáneas y dolores como efectos secundarios. En ambos métodos, las tasas de recaída son relativamente frecuentes.

40 Por lo tanto, existe una demanda de usos cosméticos que contrarresten en general los fenómenos citados anteriormente y apariciones de envejecimiento de la piel.

Es tarea de la presente invención poner a disposición un uso cosmético de una composición que mejore la apariencia de la piel. En especial se debían reducir o impedir las consecuencias visibles de celulitis, estrías, arañas vasculares y fenómenos de envejecimiento en general.

45 Esta tarea se soluciona mediante la presente invención como se define en la reivindicación 1. En las correspondientes reivindicaciones subordinadas se definen perfeccionamientos.

La presente invención se refiere al uso según la reivindicación 1.

50 En el uso según la invención, en cada caso de modo independiente entre sí, los componentes individuales se pueden emplear de manera conjunta, es decir en una composición común, o alternativamente por separado en formas aisladas, pero de modo que se apliquen al menos en un intervalo de tiempo común. El uso en una composición común es preferente.

El estado de la piel se determina esencialmente mediante la microcirculación en la piel. Ésta se obstruye, por ejemplo, mediante el aumento, o bien propagación de células grasas. El aumento de células grasas, o bien del contenido en grasa en las células, reduce la capacidad de retención de agua de la piel y conduce a la formación de arrugas.

5 Sorprendentemente, en el ámbito de la presente invención se descubrió que el uso de la composición según la invención, que contiene, además de un inhibidor de aromatasas y un inhibidor de 5- α -reductasa, también un antioxidante y ácido hialurónico, que mejora claramente la apariencia general de la piel. El uso según la invención no conduce a la reducción de arrugas, sino que también ocasiona una mejora de celulitis, estrías, arañas vasculares, así como de la apariencia general de la superficie de la piel. Mediante el uso según la invención se mejoran en especial fenómenos de envejecimiento (por ejemplo manchas de la edad, patas de gallo, arrugas faciales generales, etc.),
10 envejecimiento de escote o fenómenos de envejecimiento UV (fotoenvejecimiento).

15 Sin pretender limitar el alcance de la presente invención mediante una teoría, se supone que el efecto según la invención se basa en una mejora de la microcirculación en la piel. Por una parte, ésta conduce no solo a una retención de agua intensificada en la piel, sino también a un refuerzo de fibras de colágeno, y por consiguiente a una superficie cutánea lisa. Además, la microcirculación mejorada mediante el uso según la invención también ocasiona evidentemente un fomento de procesos metabólicos en la piel. Se supone que los productos metabólicos dañinos, que se acumulan en la piel en el caso de microcirculación deficiente, se metabolizan y/o se transportan a través de las linfas.

20 De este modo, adicionalmente al balance hormonal, también se restablece el equilibrio metabólico de la piel y se refuerza el tejido conjuntivo. Se sospecha que mediante la acción del antioxidante se reduce o se impide completamente la acción de radicales dañinos de manera simultánea, lo que sirve como protección de la piel ante nuevos daños. Por lo tanto, mediante este planteamiento, que pretende la eliminación de causas centrales de la mayor parte de daños de la piel, se pueden tratar los más diversos fenómenos que deterioran la apariencia de la piel. Mediante un abastecimiento mejorado de la piel y una protección mejorada de la piel frente a daños debidos a radicales y frente a deshidratación se mejora el estado general de la piel.

25 Además se sospecha que la mejora inesperada de la apariencia de la piel se ocasiona mediante una acción sinérgica de los componentes individuales de la composición según la invención. Mediante la acción del inhibidor de aromatasas, o bien del inhibidor de 5- α -reductasa, se reduce localmente o se impide la transformación de testosterona en estrógenos. Esto conduce, entre otras cosas, a un aumento reducido de células grasas, o bien a un descenso de volumen/contenido graso de las células grasas. Simultáneamente se promueven procesos anabólicos que contribuyen
30 al endurecimiento del tejido conjuntivo y a la cicatrización. En especial es importante el uso simultáneo de ácido hialurónico, aunque éste aumenta los efectos del inhibidor de aromatasas, o bien del inhibidor de 5- α -reductasa, mejorando la reabsorción de estos productos activos y del antioxidante y "reteniendo" los productos activos en la piel. Como se ha mencionado anteriormente, el antioxidante protege frente a radicales libres y reduce o impide de este modo un nuevo daño de la piel.

35 En este caso, Las acciones de sustancias activas individuales se intensifican evidentemente de manera sobreproporcional, lo que conduce a la mejora inesperada del estado general de la piel.

La invención se ilustrará en detalle por medio de la siguiente descripción de formas de realización preferentes, pero sin limitar a éstas el concepto general según la invención.

40 La presente invención se refiere al uso según la reivindicación 1 de un agente, o bien de una composición que contiene, además de un inhibidor de aromatasas y un inhibidor de 5- α -reductasa, también un antioxidante y ácido hialurónico, con fines cosméticos.

En el sentido de la presente invención, el uso de un antioxidante en combinación con un inhibidor de aromatasas y un inhibidor de 5- α -reductasa y el componente adicional, el ácido hialurónico, contrarresta el proceso de envejecimiento de la piel y mejora la microcirculación en la piel – sobre todo debido a la combinación con el ácido hialurónico –.

45 Inhibidores de aromatasas en el sentido de la presente invención son

Inhibidores de aromatasas esteroideas (desactivadores de aromatasas), tales como, por ejemplo, 4-hidroxiandrostenediona, exemestano, 4-acetoxiandrostenediona, 5- α -androst-3-en-17-ona y 3- α , 4- α -epoxi-5 α -androstano-17-ona.

50 Inhibidores de 5- α -reductasa en el sentido de la presente invención, que se pueden emplear según la invención, son el extracto de frutos de palma enana americana (*Serenoa repens*, *syn. Sabal serrulata*), raíces de ortiga (*Urtica dioica*), extracto de corteza de ciruela africana (*Pygeum africanum*) y extracto de semillas de calabaza (*Cucurbita pepo seed*).

Según la presente invención, el desactivador de aromatasas esteroidea presenta preferentemente un nivel de efecto que está caracterizado por la concentración inhibidora media IC (50) en el intervalo de 0,2 nM a 500 nM.

El inhibidor de 5- α -reductasa en el sentido de la invención está caracterizado por una concentración inhibidora media IC (50) en el intervalo de 5 nM a 500 nM.

Un antioxidante según la presente invención es un "capturador de radicales" que captura radicales libres o finaliza su influencia nociva en la célula. La sustancia antioxidante debía ser diferente al inhibidor de aromatasas. Mientras que el modo de acción de los antioxidantes es paralelo y consistente, como se ha explicado en el sentido de la invención, el grupo de antioxidantes es muy heterogéneo desde el punto de vista estructural. Las sustancias apropiadas en el sentido de la invención se seleccionan en base a su capacidad de impedir la oxidación de otras moléculas. El especialista es capaz de identificar un antioxidante por medio de métodos establecidos y publicados. Los procedimientos son conocidos para el especialista y no se tienen que explicar en detalle en este caso. De este modo, por ejemplo la cantidad de radicales libres se puede medir mediante EPR (*electric paramagnetic resonance*) (Lo Scalzo, EJEAFChE 2010; 9: 1360-1371). A tal efecto se emplean sustancias, tales como, por ejemplo, N-óxido de 5,5-dimetil-1-pirrolina (DMPO) o 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH), que tienen una afinidad elevada hacia radicales libres y forman con éstos compuestos estables que son mensurables mediante espectrometría. También se emplean procedimientos en los que la sustancia a medir se purifica mediante cromatografía (por ejemplo mediante HPLC) (Yamaguchi et al., Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 1998; 62: 1201-1204). En el sentido de la invención se emplean sustancias antioxidantes. En el caso de los antioxidantes empleados se puede tratar de sustancias de diversas clases químicas y diferente origen. Éstas pueden ser también sustancias antioxidantes que se presentan en el organismo, cuya cantidad, o bien disponibilidad se aumentan eficazmente, no obstante, mediante la administración adicional en el ámbito del uso según la invención, y/o se ponen a disposición precisamente en el destino final deseado mediante aplicación apropiada. Los antioxidantes no enzimáticos comprenden en especial flavonoides (por ejemplo proantocianidina oligómera (OPC), antocianos o polifenoles, tales como quercetina o catequina); vitaminas (por ejemplo vitamina C, vitamina E); carotenoides (por ejemplo b-caroteno, licopeno, luteína); minerales (por ejemplo cobre, manganeso, cinc, selenio); hormonas (por ejemplo melatonina); esteroides (por ejemplo cortisona); ubiquinonas; N-acetilcisteína; ácido α -lipónico; un extracto de té verde, que contiene una composición de acción antioxidante constituida por polifenoles, opcionalmente también aminoácidos, sustancias minerales (oligoelementos) y polisacáridos, y contiene sobre todo los polifenoles de acción altamente antioxidante especial epicatequina y epigallocatequina (por ejemplo OM24*, disponible en Omnimedica, Suiza); y glutatión. Algunos enzimas cumplen la función de antioxidantes y se denominan antioxidantes enzimáticos, tales como, por ejemplo, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasa. En comparación con antioxidantes que aparecen posiblemente solo de manera endógena, o en caso dado añadidos únicamente de manera casual o con otros fines, según la invención se puede asegurar que se obtenga un efecto cosmético deseado mediante ajuste de cantidades adecuadas o mediante aplicación tópica.

En una forma de realización especial, el antioxidante que se emplea en la composición cosmética es ácido α -lipónico (ácido 1,2-ditiolan-3-pentanoico) o extracto de té verde que contiene polifenoles, en especial OM24*. El ácido α -lipónico es activo tanto en las fases acuosas como también en las fases grasas de las células. La sustancia se reabsorbe extraordinariamente a través de la piel. Este es el caso sobre todo en combinación con el ácido hialurónico. Esto abre diversas posibilidades de administración. El ácido α -lipónico se transforma rápidamente en ácido dihidrolipónico en el organismo. El ácido dihidrolipónico regenera otros antioxidantes adicionales, tales como vitamina C y vitamina E, lo que puede conducir a otros efectos intensificados en la administración de ácido α -lipónico. El ácido α -lipónico induce además la formación de glutatión en el tejido. Además, el ácido α -lipónico regenera glutatión a partir de glutatión disulfuro.

En el caso de uso tópico de la composición sobre la piel, los productos activos se aplican sobre el área de la piel a tratar. En este caso, la cantidad de producto activo se selecciona preferentemente de modo que no se obtenga un nivel de plasma, sino solo concentraciones eficaces localmente. Esto provoca que se eviten acciones sistémicas no deseadas. También en el caso de uso durante un intervalo de tiempo más largo se impiden efectos secundarios no deseados de este modo.

Alternativamente se pueden emplear otras formas de aplicación, tales como, por ejemplo, la pulverización de los productos activos sobre las superficies de la piel a tratar.

En este caso, los productos activos se aplican por separado o en una composición común, en tanto se asegure que los productos activos alcancen el tejido objetivo simultáneamente, o bien los intervalos de tiempo en los que los productos activos individuales se presentan en el tejido objetivo como sustancias activas al menos se solapan.

En una forma de realización preferente, el uso según la invención comprende ácido α -lipónico y ácido hialurónico en combinación con un inhibidor de aromatasas y/o un inhibidor de 5- α -reductasa. En una forma de realización especialmente preferente, el uso según la invención comprende ácido α -lipónico, ácido hialurónico y 4-acetoxiandrostenediona. El uso de extracto de té verde que contiene polifenoles, en especial OM24*, como antioxidante en lugar de, o adicionalmente al uso de ácido α -lipónico, es igualmente preferente.

Otros adyuvantes adicionales, que se emplean habitualmente en composiciones cosméticas (cremas, pomadas, geles, espumas, tinturas, lociones, etc.), se pueden combinar con los productos activos citados anteriormente. La

composición según la invención puede comprender en especial adyuvantes que se emplean habitualmente en formas de aplicación tópicas. Asimismo se pueden emplear soportes y agentes auxiliares correspondientes para el acondicionamiento como spray, que son conocidos por el especialista.

5 En el sentido de la invención, las concentraciones preferentes del desactivador de aromatasa esteroïdal se presentan en la composición en un intervalo de 0,25 % en peso a 1,5 % en peso (por ejemplo en Cellulite 0,6 % en peso).

La concentración de inhibidor de 5- α -reductasa se sitúa según la invención en el intervalo de 0,5 % en peso a 5 % en peso.

El antioxidante se presenta preferentemente en una concentración de 0,2 % en peso a 2,5 % en peso en la composición.

10 La composición se aplica típicamente 1-2 veces diarias sobre las correspondientes zonas de la piel. En este caso se emplean generalmente 1-5 g, por ejemplo de una crema, o bien 2-5 ml, por ejemplo de un spray según aplicación.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, sin ser limitada por éstos.

Los siguientes ejemplos 1 y 2 ilustrativos evidencian la eficacia del uso según la invención en el caso de arañas vasculares. En este caso se usó la siguiente composición:

15 1,0 % de acetoxiandrostenediona

0,5 % de ácido α -lipónico

0,5 % de ácido hialurónico

Como productos activos

En crema base DAC:

20 4,0 g de monoesterarato de glicerol

6,0 g de alcohol cetílico

7,5 g de triglicéridos de cadena media (aceite neutro, Miglyol)

25,5 g de vaselina blanca

7,0 g de monoesterarato de Macrogol-20-glicerol

25 10,0 g de propilenglicol

40,0 g de agua purificada.

Ejemplo 1:

30 S. H. C., 48 años, de sexo femenino: arañas vasculares en la zona interior de la pierna a la altura de la articulación de la rodilla a ambos lados, así como una fuerte acumulación circular (diámetro aprox. 1,5 cm) en la parte posterior del muslo izquierdo poco por encima de la articulación de la rodilla.

Después de tratamiento de cuatro semanas con la crema según la invención 2 veces diarias: en la parte posterior ya se ha disuelto la acumulación circular, solo son visibles aún arañas vasculares que son alargadas, pero se vuelven cada vez más claras. El tratamiento se reanuda, en este caso completamente sin efectos secundarios.

Ejemplo 2:

35 E. C., 51 años, de sexo femenino: arañas vasculares en las partes exteriores de ambos muslos y en las pantorrillas.

Después de tratamiento con la crema según la invención durante un intervalo de tiempo de 3 meses, 2 veces diarias: ya casi sin arañas vasculares visibles.

El tratamiento se reanuda con una única aplicación diaria, en este caso completamente sin efectos secundarios.

40 El siguiente ejemplo ilustrativo 3 muestra los resultados en voluntarias con celulitis. En este caso se empleó 1 vez diariamente la siguiente composición de crema (aproximadamente 1,5 g por lado corporal afectado; datos de % en % en peso):

0,6 % de acetoxiandrostediona

0,5 % de ácido α -lipónico

0,2 % de ácido hialurónico

Como productos activos

5 En crema base DAC:

4,0 g de monoestearato de glicerol

6,0 g de alcohol cetílico

7,5 g de triglicéridos de cadena media (aceite neutro, Miglyol)

25,5 g de vaselina blanca

10 7,0 g de monoestearato de Macrogol-20-glicerol

10,0 g de propilenglicol

40,0 g de agua purificada.

Ejemplo 3: estudio observacional en 50 voluntarias

15 Se trataron las voluntarias en 5 estudios de salud suizos. Se admitieron únicamente voluntarias con una manifestación de celulitis de las puntuaciones 2 y 3 de la calificación de celulitis según Nürnberger y Müller (Nürnberger F., Müller G.: So-called Cellulite: an invented disease. J. Dermatol. Surg. Oncol. 1978, 4: 221-9).

Puntuación de Nürnberger: 0 = sin piel de naranja (celulitis)

1 = manifestación reducida

2 = manifestación moderada

20 3 = manifestación considerable

El transcurso de estudio ascendía a 12 semanas. Tiempos de observación 0 : antes de tratamiento/comienzo de tratamiento; otros tiempos de investigación después de la semana 4, 8 y 12.

Las voluntarias tenían una edad media de 36 años (19-57 años), gozaban de buena salud y eran normales a ligeramente obesas.

25 Resultados de terapia (después de 12 semanas; valoración según la puntuación de Nürnberger):

Al comienzo de la terapia: 29 voluntarias; puntuación 2

21 voluntarias; puntuación 3

Todas las voluntarias se sometieron al periodo de observación de 12 semanas; resultados después de 12 semanas de aplicación:

30 De las 29 voluntarias con manifestación moderada al comienzo, 20 voluntarias ya no tenían celulitis (puntuación 0), 9 voluntarias puntuación 1, manifestación reducida.

De las 21 voluntarias de puntuación 3, 8 voluntarias tenían la puntuación 2; 11 la puntuación 1; 2 la puntuación 0 después de 12 semanas.

35 Ninguna de las voluntarias se quejó de efectos no deseados; la crema proporcionaba una sensación muy agradable y eficaz. Para el mantenimiento, o bien la mejora ulterior de resultados, las voluntarias reanudaron la aplicación, y precisamente con la misma composición de crema.

REIVINDICACIONES

1.- Empleo de una composición que comprende los siguientes productos activos:

- un desactivador de aromatasas esteroideal y un inhibidor de 5- α -reductasa,

- un antioxidante y

5 - ácido hialurónico

Para fines cosméticos, administrándose la composición sobre la piel por vía tópica, presentándose el antioxidante en una cantidad de 0,2 % en peso a 2,5 % en peso en la composición, seleccionándose el inhibidor de 5- α -reductasa a partir del grupo constituido por el extracto de frutos de palma enana americana (*Serenoa repens*, *syn. Sabal serrulata*), raíces de ortiga (*Urtica dioica*), extracto de corteza de ciruela africana (*Pygeum africanium*) y extracto de semillas de calabaza (*Cucurbita pepo seed*), estando caracterizado el inhibidor de 5- α -reductasa por que la concentración inhibidora media IC (50) se sitúa en el intervalo de 5 nM a 500 nM, y utilizándose la composición para fines cosméticos en el caso de celulitis, estrías, fenómenos de envejecimiento de la piel, arugas, arañas vasculares y la apariencia general de la superficie de la piel.

10

2.- Empleo según la reivindicación 1, estando constituido el desactivador de aromatasas esteroideal a partir del grupo constituido por 4-hidroxiandrostenediona, exemestano, 4-acetoxiandrostenediona, 5- α -androst-3-en-17-ona y 3- α , 4- α -epoxi-5 α -androstano-17-ona.

15

3.- Empleo según la reivindicación 1 o 2, estando caracterizado el desactivador de aromatasas esteroideal por que la concentración inhibidora media IC (50) se sitúa en el intervalo de 0,2 nM a 500 nM.

4.- Empleo según alguna de las reivindicaciones precedentes, seleccionándose el antioxidante a partir del grupo constituido por flavonoides; carotenoides; esteroides; ácido α -lipónico; y polifenoles que contienen extracto de té verde.

20

5.- Empleo según alguna de las reivindicaciones precedentes, inhibiendo el inhibidor de 5- α -reductasa la actividad de 5- α -reductasa tipo I y/o tipo II.

6.- Empleo según alguna de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo la composición

4-acetoxiandrostenediona, extracto de palma enana americana, ácido α -lipónico y/o polifenoles que contienen extracto de té verde, y ácido hialurónico.

25