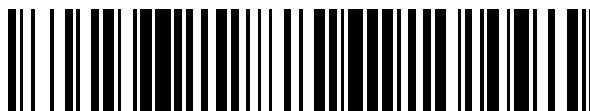


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 478**

51 Int. Cl.:

A61K 8/31	(2006.01) A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01) A61K 8/55	(2006.01)
A61K 8/35	(2006.01) A61K 8/92	(2006.01)
A61K 8/365	(2006.01) A61K 8/96	(2006.01)
A61K 8/44	(2006.01) A61K 8/97	(2007.01)
A61K 8/64	(2006.01) A61K 8/11	(2006.01)
A61K 8/67	(2006.01) A61K 8/14	(2006.01)
A61K 8/73	(2006.01) A61K 8/9706	(2007.01)
A61K 8/891	(2006.01) A61Q 17/04	(2006.01)
A61Q 19/08	(2006.01) A61K 8/49	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2011 PCT/US2011/039593**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2011 WO11162954**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2011 E 11798597 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 2579834**

54 Título: **Crema para la piel antienvjecimiento microdirigida multiactiva**

30 Prioridad:

09.06.2010 US 352956 P
07.06.2011 US 201113154844

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

18.03.2019

73 Titular/es:

NY DERM LLC (100.0%)
955 Park Avenue
New York, NY 10028, US

72 Inventor/es:

ALEXIADES-ARMENAKAS, MACRENE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 704 478 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

Crema para la piel antienvjecimiento microdirigida multiactiva

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una crema y loción antienvjecimiento y de rejuvenecimiento de la piel multiactiva y completa especialmente beneficiosa para las diversas clases de envejecimiento de la piel, incluidas, entre otras, arrugas, enrojecimiento y pigmento irregular o manchas marrones, y está relacionada con un resultado inesperado en la drástica reducción del enrojecimiento, el acné y la rosácea.

Técnica anterior

- 10 La necesidad de cremas/lociones y humectantes antienvjecimiento sin receta es evidente. Se ha demostrado que la crema tópica de tretinoína reduce las arrugas, pero tiene una alta incidencia de efectos secundarios y requiere receta médica. Se ha publicado que los alfa-hidroxiácidos aumentan el riesgo de quemaduras solares y también son irritantes para los tipos de piel sensible. Las preparaciones para el cuidado de la piel de venta sin receta generalmente son inadecuadas para proporcionar resultados antienvjecimiento y, a menudo, hacen que la piel se sienta grasosa y empeore el acné, ya que a menudo incluyen vaselina o aceite mineral. Sus cualidades hidratantes también tienden a desvanecerse rápidamente, y tienden a producir pocos resultados, o ninguno, en las clases mencionadas de envejecimiento de la piel. Además, muchos incluyen parabenos potencialmente tóxicos, propilenglicol y fragancias, que son irritantes. La investigación científica anterior ha demostrado la eficacia de pequeñas combinaciones de pocas sustancias activas para elegir como objetivo una clase de envejecimiento de piel, pero no se ha llevado a cabo la combinación completa de múltiples clases de sustancias activas que eligen sistemáticamente como objetivo las diversas clases de envejecimiento.

- 20 Por último, la gran cantidad de productos para la piel antienvjecimiento en el mercado que contienen muy pocos ingredientes demostrados en la bibliografía publicada para proporcionar resultados clínicos a la piel ha resultado una confusión en el mercado entre los consumidores y los proveedores de cuidado de la piel por igual. En la presente invención se aborda la gran necesidad de un agente de cuidado de la piel antienvjecimiento completo e inclusivo que proporcione una gran cantidad y variedad de ingredientes antienvjecimiento que demuestren proporcionar seguridad y eficacia para abordar las diversas clases de envejecimiento de la piel.

- 30 La patente de EE.UU. nº 5.153.230 fue expedida por Jaffery el 6 de octubre de 1992 y describe una composición de crema tópica para la piel diseñada para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel. El ingrediente activo es ácido glicólico en concentraciones de hasta 3,5 por ciento en peso. La composición puede incluir alternativamente palmitato de vitamina A y/o acetato de vitamina E. Se incluyen conservantes en la composición para aumentar la vida útil. Se pueden incluir otros ingredientes en la composición, pero no se incluyen en la composición ingredientes naturales tales como el extracto de granos de café, el extracto de té de yerba mate, el extracto de matricaria o el extracto de setas. Además, cuando se usa regularmente, el ácido glicólico es irritante para la piel sensible, y la fotosensibilización aumenta el riesgo de quemaduras solares.

- 35 La patente de EE.UU. nº 5.254.331 expedida por Mausner el 19 de octubre de 1993, describe una composición de crema para la piel diseñada para minimizar el estrés ambiental en la piel, mejorar la firmeza y elasticidad y contrarrestar la sequedad. La aparición de arrugas se previene, retrasa o corrige. La crema para la piel de Mausner contiene un complejo de proteínas con proteínas séricas y proteínas animales hidrolizadas; un complejo proteína-aminoácido-vitamina-nucleótido con propilenglicol, proteínas séricas, niacinamida, agua, fosfato de adenosina y arginina; y un complejo de hialuronato de dimetilsilano. Sin embargo, la crema para la piel de Mausner carece de polifenoles y antioxidantes derivados de las plantas, y contiene el propilenglicol indeseable y los ingredientes derivados de animales o humanos (proteínas séricas).

- 45 La patente de EE.UU. nº 5.391.373 expedida por Mausner el 21 de febrero de 1995, describe una composición de crema para la piel que proporciona retexturización, produce suavidad, minimiza las manchas de la edad, mejora el color y aumenta la firmeza y el contenido de humedad de la piel. La composición comprende lactato de sodio; un complejo micelar que comprende extracto de castaño de indias, extracto de *Crataegus*, agua, pantenol, propilenglicol, fosfolípidos, fenoxietanol, glicoesfingolípidos, clorfenesina y colesterol; un complejo de proteínas que comprende proteínas séricas, proteínas animales hidrolizadas y glucógeno; un complejo a base de carbohidratos que comprende dextrano, glicina y glucosamina; un éster y de retinol ácido graso de cadena larga; un éster de ácido ascórbico y ácido graso de cadena larga; y un éster de tocoferol y ácido graso de cadena corta. Se pueden incluir otros componentes cosméticos. Esta composición de Mausner contiene retinol, que es un irritante para muchos usuarios, propilenglicol, que se ha publicado que produce efectos adversos y toxicidad potencial y agentes derivados de animales o seres humanos, como las proteínas del suero. Además, la composición carece de reparación de ADN, péptidos y la mayoría de las clases de polifenoles vegetales.

- 55 La patente de EE.UU. nº 5.571.503 expedida por Mausner el 5 de noviembre de 1996 describe una composición cosmética que brinda protección contra la pérdida de humedad y el daño debido a la actividad de los radicales libres y la luz ultravioleta. La composición contiene un complejo con propilenglicol, proteína de trigo hidrolizada, manitol, glucógeno, extracto de levadura, extracto de ginseng, extracto de tilo, pantotenato de calcio, extracto de castaño de

indias y biotina; un complejo micelar con fosfolípidos, glucoesfingolípidos, pantenol, extracto de *Crataegus*, colesterol y hialuronato de sodio; un complejo de radicales libres con melanina, un éster de tocoferol y ácido graso de cadena corta, un éster de ácido graso de cadena larga de retinol, un éster de ácido ascórbico y ácido graso de cadena larga; y un filtro solar. Se pueden incluir otros componentes cosméticos. Sin embargo, la composición carece de aminoácidos, moléculas reparadoras de ADN, péptidos y polifenoles, y por el contrario contiene propilenglicol, que es sensibilizante y retinol, que tiene una alta incidencia de irritación para tipos de piel sensible.

La patente de EE.UU. n° 5.658.580, expedida por Mausner el 19 de agosto de 1997, describe una composición de crema para la piel que proporciona retexturización y suavizado de la piel, minimización de las manchas de la edad, mejora del color de la piel, aumento de la firmeza de la piel e hidratación de la piel. La composición de la crema para la piel contiene lactato de sodio; un éster de ácido ascórbico y ácido graso de cadena larga; un éster de tocoferol y ácido carboxílico de cadena corta; con avellano; y extracto de cola de caballo. La composición carece de numerosos polifenoles, antioxidantes, moléculas reparadoras de ADN y clases de péptidos.

La patente de EE.UU. n° 6.989.150 expedida por Golz-Berner el 24 de enero de 2006 describe un preparado cosmético de sustancias activas que protege la piel contra el daño por radicales libres. La composición contiene extracto de corteza de quebracho blanco que contiene oligómeros de proantocianidina, un extracto de gusano de seda con cecopina, aminoácidos y una mezcla de vitaminas, fosfolípidos (que están mal escritos en la patente), productos de levadura y ciclodextrinas. Alternativamente, contiene extractos de plantas de acerola, algas marinas, cítricos, naranja amarga, cereza, papaya, té, granos de café, árbol de la piel y angélica. La composición se reivindica como un factor de protección radical, pero no se describe con respecto al antienvjecimiento y no contiene *Ilex paraguariensis*, péptidos, moléculas reparadoras de ADN, extractos de plancton o algas, resveratrol u otros principios activos descritos en la presente memoria que se dirigen a las múltiples clases de antienvjecimiento.

La patente de EE.UU. n° 6.426.080, expedida por Golz-Berner el 30 de julio de 2002, describe un preparado cosmético de sustancias activas que protege la piel del daño de los radicales libres. La composición contiene extracto de corteza de quebracho blanco, extracto de gusano de seda, aminoácidos, una mezcla de vitaminas, fosfolípidos y un hidrogel catiónico o aniónico. También puede contener extractos de plantas de acerola, algas marinas, cítricos, naranja amarga, papaya, té, granos de café, *Mimosa tenuiflora* y angélica. La composición se describe para su uso en la protección contra los radicales libres y no contiene péptidos, extracto de *Ilex paraguariensis*, moléculas reparadoras de ADN, resveratrol u otros principios activos dirigidos a las múltiples clases de envejecimiento de la piel.

La patente de EE.UU. n° 6.270.780 expedida por Carson el 7 de agosto de 2001 describe una composición cosmética que contiene resveratrol. La composición contiene resveratrol y se puede combinar con un alfa-hidroxiácido. La composición se reivindica para mejorar o prevenir la piel arrugada, seca, envejecida o dañada por UV y para mejorar el grosor, la elasticidad, la flexibilidad, la luminosidad, el brillo y la firmeza de la piel. También se reivindica que aclara el color de la piel y controla la irritación o inflamación de la piel. La composición no incluye ninguna otra sustancia activa, excepto el alfa-hidroxiácido, que puede ser irritante.

La patente de EE.UU. n° 6.358.517 expedida por Pillai el 19 de marzo de 2002, describe una composición cosmética que contiene resveratrol y retinoides. Se reivindica que la composición mejora o previene la piel arrugada, seca, envejecida o dañada por UV y para mejorar el grosor, la elasticidad, la flexibilidad, la luminosidad, el brillo y la firmeza de la piel. La composición no incluye otras sustancias activas descritas en la presente memoria para el tratamiento del envejecimiento de la piel.

La patente de EE.UU. n° 6,680,062 expedida por Miuzzuddin el 20 de enero de 2004 describe una composición que contiene ácido salicílico, una fitoesfingosina, té verde, hinoitol, extracto de gorgonia y polisacárido. La composición se describe para proporcionar un método para disminuir la irritación en la piel causada por la rosácea y para tratar el síntoma telangiectásico de la rosácea. La composición no incluye el extracto de *Ilex paraguariensis*, el extracto de *Coffea arabica*, el extracto de *Theobroma cacao*, el extracto de *Chrysanthemum parthenum* o bisabolol, contenidos en la presente invención y que proporcionan los inesperados beneficios para aliviar el enrojecimiento extendido descritos en la presente memoria. Además, la composición no incluye el extracto de *Hordeum distichon* (cebada), que contiene moléculas similares a EDG y proporciona los inesperados beneficios para el tratamiento del acné y la rosácea descritos en la presente memoria.

Las patentes, a las que se hace referencia en la presente memoria, son notables por la inclusión de un número limitado de principios activos que no están ordenados ni clasificados según sus propiedades antienvjecimiento, ni se seleccionan racionalmente para abordar todas las clases de envejecimiento de la piel. Las patentes no definen las diversas clases de envejecimiento de la piel ni definen de manera rigurosa las diversas clases de activos con respecto al resultado clínico. Las patentes a las que se hace referencia en la presente memoria no incluyen completamente una variedad y gama de principios activos seleccionados racionalmente en función de la seguridad y eficacia probadas y el reconocimiento sistemático de todas las clases de envejecimiento de la piel. Además, ninguna de las técnicas anteriores incluía extracto de *Ilex paraguariensis* en composiciones para cremas para la piel descritas hasta ahora. Las patentes no describen las mismas composiciones tópicas de crema y loción que las de la presente invención.

La crema para el rejuvenecimiento de la piel y la loción de la presente invención pueden revertir y apuntar mejor a las diversas clases de envejecimiento de la piel y rejuvenecer la piel. Las composiciones de crema y loción para el rejuvenecimiento de la piel de la presente invención están diseñadas específicamente para clasificar los ingredientes antienvjecimiento según la clase de antienvjecimiento a la que se dirige, y se dirigen sistemáticamente a las
 5 diversas clases de envejecimiento de la piel hidratando y mejorando las arrugas, produciendo ADN y moléculas para la reparación celular, proporcionando reparación de la barrera, revirtiendo el daño producido por UV, reduciendo el enrojecimiento y disminuyendo la deposición anormal de pigmentos. Además, la presente invención dirige sistemáticamente numerosas moléculas individuales a lugares deseadas en la piel utilizando múltiples tecnologías liposómicas. Por último, la presente invención proporcionó los resultados inesperados de una mejora drástica en el
 10 enrojecimiento, el acné y la rosácea.

Ninguna de las invenciones y patentes anteriores, una a una o en combinación, se considera que describe la presente invención como se reivindica.

Descripción de la invención

La presente invención tiene su origen en el reconocimiento de varias clases específicas de envejecimiento de la piel y del daño producido por radiaciones UV, que el inventor ha definido y publicado previamente. La composición de
 15 cremas para la piel antienvjecimiento microdirigidas y multiactivas y la tecnología de polímeros de cremas para la piel de la invención, por primera vez se dirige sistemáticamente a cada una de estas clases de envejecimiento de la piel y del daño producido por radiaciones UV en un solo producto de crema o loción cosmética. Los ingredientes activos en las formulaciones de la invención se seleccionan específicamente y se diseñan para abordar un protocolo de envejecimiento de la piel de una manera que no fue apreciada en la técnica anterior.
 20

Las composiciones de crema y loción antienvjecimiento y rejuvenecimiento de la piel de la presente invención incluyen una composición única con moléculas de reparación de ADN, polifenoles de una variedad de fuentes vegetales, aminoácidos, ácido hialurónico en pesos moleculares pequeños, antioxidantes de todas las clases, moléculas de reparación por UV de todas las clases, péptidos y emolientes ricos que se combinan activamente para
 25 reducir las arrugas, revertir el daño solar, disminuir el enrojecimiento y el pigmento anormal, y mejorar los signos en las diversas clases de envejecimiento de la piel. La presente invención se debe aplicar diariamente en la piel para obtener resultados en la reducción de arrugas, enrojecimiento y decoloraciones anormales que proceden del daño por UV y el envejecimiento. La presente invención también brinda el descubrimiento inesperado de una reducción drástica en el enrojecimiento y la mejora en el acné y la rosácea. La composición incluye:

30 Lista de ingredientes

Agua

Dimeticona

Glicerina

Insaponificables de aceite de semillas de *Helianthus annuus* (Girasol)

35 Ácido esteárico

Estearato de sorbitán

Ácido ferúlico

Hidroxietilcelulosa

Lecitina

40 Hialuronato de sodio

Polisacárido de *Tremella fuciformis* (extracto del hongo)

Extracto de granos de *Coffea arabica* (café)*

Manteca de semillas de *Theobroma cacao* (cacao)*

Aceite de semillas de *Helianthus annuus* (girasol)*

45 Extracto de *Chrysanthemum parthenium* (matricaria) *

Bisabolol (componente activo de la manzanilla)

Lecitina de soja hidrogenada

La única formulación de producto cosmético de la invención dirige sistemáticamente numerosas moléculas individuales a lugares deseados dentro de la piel utilizando múltiples tecnologías liposómicas. La única formulación de producto cosmético de la invención incluye numerosos ingredientes que están microencapsulados de manera que están protegidos de los ingredientes circundantes y penetran en los estratos deseados en la piel.

- 5 La formulación de un solo producto cosmético preferido incluye como ingrediente un extracto de la planta *Ilex paraguariensis*.

Por consiguiente, es un objeto principal de la invención proporcionar composiciones tópicas de crema y loción para aplicar en la piel para abordar completamente todas las clases de envejecimiento de la piel con activos que abarcan todas las clases de actividad antienvjecimiento, incluida la reducción de la aparición de arrugas, flacidez,

- 10 enrojecimiento, decoloración marrón, elastosis, daño por UV, textura deficiente y crecimiento anormal de la piel.

Otro objeto de la invención es desarrollar una crema hidratante para la piel de sensación agradable.

Otro objeto de la invención es proporcionar composiciones tópicas de cremas y lociones para la piel que reducen los signos del envejecimiento.

- 15 Otro objeto más de la invención es proporcionar una crema tópica para la piel y una composición de loción que deje la piel suave al tacto sin agravar el acné.

Es un objeto de la invención proporcionar componentes mejorados y arreglos de los mismos en una composición tópica para los fines descritos que combina un gran número y variedad de principios activos antienvjecimiento en una única formulación que es fiable y completamente eficaz para lograr los propósitos previstos a fin de satisfacer una fuerte necesidad en el mercado.

- 20 Estos y otros objetos de la presente invención se harán fácilmente evidentes después de un examen adicional de la siguiente memoria.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra una escala de calificación completa para la evaluación de arrugas, flacidez y el daño producido por radiaciones UV.

- 25 La figura 2 es una tabla para la evaluación de la irritación de la piel de un paciente que utiliza los productos de la invención.

La figura 3 es una tabla similar a la de la figura 2 pero evaluando las patas de gallo, las líneas finas/arrugas de un paciente utilizando los productos de la invención.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

- 30 La presente invención se refiere a una crema tópica segura y eficaz para el rejuvenecimiento de la piel y a composiciones de loción, que están diseñadas para hidratar y ayudar en la reparación del envejecimiento de la piel en múltiples y diversas clases de envejecimiento de la piel. La crema para la piel y las composiciones de loción también son beneficiosas para evitar la sequedad y los efectos del envejecimiento en la piel normal. Las composiciones de la presente invención abarcan una variedad de sustancias activas antienvjecimiento que se

- 35 dirigen sistemáticamente a las diversas clases de envejecimiento de la piel, incluido el nuevo ingrediente extracto de *Ilex paraguariensis*. Las composiciones de la presente invención tienen efectos tanto hidratantes como antienvjecimiento, incluido, entre otros, la reducción de la aparición de arrugas, el enrojecimiento y pigmento anormal o manchas marrones. Además, el extraordinario nivel de reducción del enrojecimiento y la reducción del acné y la rosácea en la piel después del uso es un resultado inesperado de esta composición de crema.

- 40 El envejecimiento de la piel se puede clasificar como intrínseco (o genético) y extrínseco (o fotoenvejecimiento en gran parte producido por el sol). La clase anterior de envejecimiento de la piel se manifiesta como un aumento de flacidez de la piel. La última clase o fotoenvejecimiento se manifiesta normalmente como arrugas (surcos), enrojecimiento (vascularidad o vasos sanguíneos rotos), manchas marrones (dispigmentación), coloración amarillenta (elastosis solar), lesiones cutáneas anormales (queratosis) y textura insuficiente. Se ha demostrado que
- 45 los ingredientes antienvjecimiento tienen seguridad y eficacia clínicas en las diversas clases de envejecimiento de la piel como se define en la presente memoria. Estos ingredientes antienvjecimiento (definidos como "activos") pueden clasificarse según las clases de envejecimiento que abordan. Las clases de ingredientes activos que han demostrado seguridad y eficacia en las clases completas anteriormente mencionadas de envejecimiento de la piel se definen en la presente memoria para incluir: reparación de ADN, reparación celular, antiarrugas, antienrojecimiento,
- 50 antipigmentación, daño anti-UV, reparación de barrera, emoliente/hidratante, lesiones de piel antianormales e inversión del daño por UV.

Como se ha mencionado brevemente, el inventor de la presente invención descrita ha reconocido previamente varias clases de envejecimiento de la piel y daño producido por radiaciones UV, cuyas clases han sido definidas y publicadas por el inventor. Véase, "Rhytides, Laxity, and Photoaging Treated With a Combination Of Radiofrequency,

Diodo Laser, and Pulsed Light and Assessed With a Comprehensive Grading Scale", Macrene Alexiades-Armenakas MD PhD, *Journal of Drugs in Dermatology*, septiembre de 2006, volumen 5, número 8, páginas 731-738. En ese estudio, se desarrollaron y utilizaron varias clases de tecnologías de láser y luz no ablativas para abordar la flacidez, las arrugas y los diversos aspectos del fotoenvejecimiento. Se utilizó una escala de calificación completa, desarrollada por el inventor, para evaluar las múltiples clases de la piel envejecida y se calcularon el análisis cuantitativo de los cambios en cada clase, así como la mejora general y la satisfacción del paciente.

La figura 1 de los dibujos muestra la Escala de clasificación completa del inventor para la evaluación de surcos, flacidez y daño producido por radiaciones UV, que representa las distintas clases de envejecimiento de la piel y daño producido por radiaciones UV frente a una escala de clasificación de 0 a 4. El estudio anterior del inventor utilizó la Escala de clasificación completa que se muestra en la Fig. 1 para evaluar la eficacia de varias clases de láser no ablativo y tecnologías de luz, es decir, láser infrarrojo, luz pulsada intensa y energía de radiofrecuencia, en el reconocimiento de las diversas clases de envejecimiento de la piel y del daño producido por radiaciones UV.

La presente composición de crema antienvjecimiento para la piel multiactiva microdirigida de la invención y la tecnología de polímeros de cremas para la piel de la invención, extiende el uso de la Escala de clasificación completa y el protocolo de tratamiento utilizado con las tecnologías de láser y luz no ablativas al campo de cremas y lociones cosméticas. La presente invención, por primera vez, se dirige a una lista específica de ingredientes, que abordan de manera específica y exhaustiva las clases antienvjecimiento mencionadas anteriormente en un solo producto cosmético. La presente invención proporciona un agente antienvjecimiento y una composición cosmética para la piel con un gran número y variedad de sustancias activas ("activos"), incluidas nuevas sustancias, y una excelente seguridad y eficacia en todas las diversas clases definidas de envejecimiento de la piel, incluidas entre otras, arrugas, pigmento anormal o manchas marrones debido al envejecimiento de la piel y una eficacia inesperadamente alta en la reducción de enrojecimiento.

La presente invención microencapsula cada ingrediente en un sistema apropiado de administración liposómica donde proceda para una administración precisa intercelular o intracelular a las dianas celulares deseadas en la piel. Numerosos ingredientes están microencapsulados de modo que están protegidos de los ingredientes circundantes y penetran en los estratos deseados dentro de la piel. Las esferas lipídicas que contienen un núcleo acuoso se denominan liposomas, del griego "cuerpo graso". Los liposomas son diferentes estructuralmente de las micelas en que tienen una membrana de dos capas. En el cuerpo humano, los liposomas naturales, como las micelas, están compuestos de fosfolípidos de lecitina. Los liposomas difieren de las micelas también en que generalmente son más grandes y tienen la ventaja de poder transportar contenidos tanto liposolubles como hidrosolubles.

Existe una gran variedad y tipos de liposomas que pueden seleccionarse y diseñarse en función de una serie de propiedades, una importante en última instancia es la capacidad de dirigirse a varios niveles de la epidermis y la dermis. Por ejemplo, se ha demostrado que los liposomas de lecitina de soja no hidrogenados se dirigen a la epidermis, sin un transporte significativo a las capas más profundas. Los ingredientes antienvjecimiento destinados a atacar la epidermis, como los antioxidantes como las vitaminas C, E y el ácido férúlico, se prepararon por consiguiente en dichos sistemas de administración liposómica. En cambio, se ha demostrado que otros tipos de liposomas, como los liposomas de lecitina de soja hidrogenada con un tamaño de 200 nm, consiguen un suministro apreciable a las capas más profundas, y se eligieron especialmente para administrar los ingredientes destinados a la acción en capas más profundas. como los que desempeñan un papel en la síntesis de colágeno. Los liposomas seleccionados para dirigirse a la capa epidérmica basal de reparación del ADN, de reparación UV e ingredientes antioxidantes incluyen composiciones tales como fosfatidiletanolamina, fosfatidilcolina, ácido oleico y hemisuccinato de colesterol, que se ha demostrado que dan como resultado el suministro de la capa de células basales. Este objetivo se seleccionaría para los ingredientes destinados a revertir las mutaciones acumuladas en la capa basal de la epidermis. Se seleccionaron liposomas catiónicos para aumentar el suministro intracelular de antioxidantes, como las vitaminas C y E. Con el fin de aumentar la penetración entre las células del estrato córneo y, por último, en la dermis, pueden seleccionarse específicamente liposomas con un activador de borde, como un tensioactivo monocatenario, siendo un ejemplo el desoxicolato de sodio. Esto aumenta la capacidad de deformación del liposoma facilitando la entrada y se elegiría específicamente para los ingredientes elegidos como objetivo dentro de la epidermis o la dermis. En la presente invención, las características antes mencionadas que determinan el nivel de penetración y la orientación intracelular se seleccionaron de manera precisa según el tipo de ingrediente antienvjecimiento, de manera que cada ingrediente se administró a las células diana deseadas.

A continuación se describirá una versión preferida de la crema para el cuidado de la piel de la invención. Sin embargo, debe entenderse que varios cambios y modificaciones pueden ser posibles y la invención no se limita a ninguna realización específica.

En una forma preferida, las composiciones de crema y loción para el rejuvenecimiento de la piel de la invención contienen una base polimérica en crema avanzada. El componente de base polimérica en crema tiene preferiblemente los siguientes ingredientes: agua desionizada, ácido esteárico, alcohol cetílico, lecitina hidrogenada, metil estearoil taurato sódico y escualano. La composición de crema y loción antienvjecimiento para rejuvenecimiento de la piel también puede contener glicerina, dimeticona, goma xantana, EDTA disódico y estearato de sorbitán.

Las formulaciones preferidas de la invención también contienen extracto de *Tremella fuciformis* (preferiblemente la marca Tremoist-TP); extracto de semillas de *Helianthus annuus* (girasol) (preferiblemente la marca Soline); y extracto de *Santalum album* (sándalo) (preferiblemente la marca Bois II).

5 La base de crema también contiene ingredientes de reparación del ADN incluidos acetil tirosina, prolina y trifosfato de adenosina y proteína vegetal hidrolizada (preferiblemente la marca Unirepair T-43); o t-4 endonucleasa (preferiblemente la marca AGI Dermatics); o *Micrococcus lysate* y extractos de plancton y algas azules (marca Barnett).

10 La base de crema también contiene ingredientes de aminoácidos incluidos arginina, ácido aspártico, glicina, alanina, serina, valina, prolina, treonina, isoleucina, histidina y fenilalanina (preferiblemente la marca ProdeW 500) o glucosamina.

La base de crema también contiene ácido hialurónico incluido hialuronato de sodio de pequeño peso molecular (preferiblemente la marca HyActive).

15 La base de crema también contiene liposomas y nanovesículas incluidos extracto de *Arabidopsis thaliana*, lecitina, proteína de soja hidrolizada con hidroxipropil-laurdimonium, hidroxietilcelulosa y preferiblemente Roxisomas, Ultrasomas, Oxisomas y Fotosomas de la marca Barnett y Cytovector Ferulic de la marca BASF.

La base de crema también contiene ingredientes derivados de la vitamina C incluido ascorbato de tetrahexildecilo (preferiblemente de la marca BV-OSC) o ascorbil-fosfato de magnesio.

Se incluye el ingrediente ergotioneína (preferiblemente Thiotaine, AGI Dermatics).

20 La base de crema también contiene ácido ferúlico microencapsulado incluidos el ácido ferúlico, la proteína de soja hidrolizada con hidroxipropil laurdimonium e hidroxietilcelulosa (preferiblemente el Cytovector Ferulic, marca BASF).

Los extractos o ingredientes siguientes están también contenidos en la crema base:

25 El género *Ilex* es un miembro de la familia del acebo, Aquifoliaceae, y se encuentra en todo el mundo en las regiones subtropicales y tropicales de ambos hemisferios. Los extractos de *Coffea arabica*, *Ilex paraguariensis*, *Theobroma cacao* y *Chrysanthemum parthenium* están certificados orgánicamente por el USDA (preferiblemente las marcas Vege Tech).

El ingrediente de resveratrol se puede obtener de una variedad de proveedores, preferiblemente las marcas DKSH o Herb-X.

El ingrediente tetrapéptido acetilo es Thymulen-4 (marca Uniplex): pueden usarse oligopéptido palmitoílo y tetrapéptido-7 palmitoílo (preferiblemente marca Matrixyl).

30 El ingrediente bisabolol está disponible en una variedad de proveedores, preferiblemente las marcas Lipo y Symrise o Bisabolol-Natural de Kinetik Technologies).

Los ingredientes de cafeína se pueden obtener de una variedad de proveedores, preferiblemente de la marca BASF.

El ingrediente de dimeticona se puede obtener de una variedad de proveedores, preferiblemente la marca Botanisl DM-93.

35 Por cada onza del componente base de crema, las formulaciones preferidas contienen:

entre aproximadamente 0,50 y 2,00% de ergotioneína;

entre aproximadamente 0,10 y 2,00% del resveratrol;

entre aproximadamente 0,01 y 5,00% de acetil tetrapéptido-2 u otro péptido activo;

entre aproximadamente 0,50 y 4,00% de ácido ferúlico;

40 entre aproximadamente 0,10 y 3,00% de extracto de granos de *Coffea Arabica*;

entre aproximadamente 0,10 y 2,00% de extracto de hoja de *Ilex Paraguariensis*; y/o alternativamente o además extracto de *Camellia sinensis*

entre aproximadamente 0,10 y 2,00% de extracto de *Chrysanthemum Parthenium*;

entre aproximadamente 0,10 y 1,00% de la cafeína;

45 entre aproximadamente 0,10 y 1,00% del bisabolol;

ES 2 704 478 T3

- entre aproximadamente 0,10 y 2,00% de extracto de *Tremella fuciformis*;
- entre aproximadamente 0,10 y 2,00% del ascorbato de tetrahexildecilo o derivado de vitamina C;
- entre aproximadamente 0,01 y 1,00% del ascorbil fosfato de magnesio;
- entre aproximadamente 0,01 y 0,50% de tocoferol o derivado de vitamina E;
- 5 entre aproximadamente 0,10 y 2,00% de hialuronato de sodio entre 10 y 200 kDa;
- entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de arginina;
- entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de ácido aspártico;
- entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de glicina;
- entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de alanina;
- 10 entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de serina;
- entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de valina;
- entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de prolina;
- entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de treonina;
- entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de isoleucina;
- 15 entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de histidina;
- entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de fenilalanina; y/u otro aminoácido o derivado de aminoácido;
- entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de acetil tirosina;
- entre aproximadamente 0,01 y 3,00% de escualano;
- entre aproximadamente 0,50 y 2,00% de proteína vegetal;
- 20 entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de extracto de *Arabidopsis thaliana*;
- entre aproximadamente 0,01 y 5,00% de trifosfato de adenosina;
- entre aproximadamente 0,10 y 2,00% de lecitina;
- entre aproximadamente 0,10 y 3,00% de extracto de *Philodendron amurense*; o alternativamente floretina;
- entre aproximadamente 0,10 y 5,00% de extracto de *Santalum album*;
- 25 entre aproximadamente 0,10 y 5,00% de extracto de *Hordeum distichon*;
- entre aproximadamente 0,50 y 7,00% de glicerina;
- entre aproximadamente 0,50 y 10,00% de dimeticona;
- entre aproximadamente 0,10 y 3,00% de proteína de soja;
- entre aproximadamente 0,01 y 5,00% de lactato de sodio;
- 30 entre aproximadamente 0,10 y 5,00% de extracto de semilla de *Helianthus annuus* (girasol);
- Para cada onza de base de crema, las composiciones de la invención también pueden contener opcionalmente:
- entre aproximadamente 0,01 y 5,00% de pentapéptido de palmitoilo u otro oligopéptido comparable;
- entre aproximadamente 0,10 y 2,00% del extracto de *Camellia sinensis*;
- entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de argeirilina;
- 35 entre aproximadamente 0,10 y 3,00% de floretina;
- entre aproximadamente 0,10 y 2,00% de ubiquinona;
- entre aproximadamente 0,05 y 2,00% de glucósido de ascorbilo;

entre aproximadamente 0,01 y 2,00% de polifenoles de té verde o (-) - epigallocatequina polifenólica purificada (EGCG);

entre aproximadamente 0,01 y 1,00% de endonucleasa T4;

entre aproximadamente 0,01 y 5,00% de extracto de plancton.

5 Las formulaciones preferidas de la invención también pueden contener opcionalmente:

entre aproximadamente 0,01 y 5,00% de *Anacystis Nidulans* – administración en liposomas de la enzima fotoliasa reparadora procedente del plancton que puede absorber y ayudar a revertir los efectos del daño cutáneo producido por rayos UV;

entre aproximadamente 0,01 y 5,00% de T4 endonucleasa V encapsulada en liposomas;

10 entre aproximadamente 0,01 y 5,00% de extracto de *Micrococcus luteus*;

entre aproximadamente 0,01 y 5,00% de glucosamina u otro derivado de aminoácido;

entre aproximadamente 0,01 y 5,00% de arbutina;

entre aproximadamente 1,00 y 5,00% de *Hordeum distichon* u otros extractos de cebada que contienen moléculas naturales similares a EGF;

15 entre aproximadamente 1,00 y 5,00% cada uno de manteca de *Simmondsia Chinensis* (Jojoba), manteca de semillas de *Theobroma Cacao* (Cacao) y glicéridos hidrogenados de coco.

Los siguientes ejemplos son realizaciones preferidas de las composiciones de crema o loción de rejuvenecimiento de la piel antienvjecimiento multiactivas de la presente invención. Cabe señalar, sin embargo, que estos ejemplos no son de ninguna manera limitaciones de la invención y que varias modificaciones y mejoras en el proceso de fabricación, están comprendidas todas dentro del alcance de esta invención.

20

Ejemplos

Ejemplo de producción 1

Crema

25 Base de crema antienvjecimiento multiactiva. Para preparar la base de polímero en crema, se combina en un vaso lecitina hidrogenada, metil estearoil taurato de sodio, glicerina y escualano con éter estearoxílico de hidroxipropilmetilcelulosa. Se homogeniza. A esto, agregar fenoxietanol, caprililglicol, etilhexilglicerina, hexilenglicol, agua, goma xantana, polisacárido de *Tremella fuciformis*, glicerina, EDTA disódico y cafeína. En este punto, se homogeneiza durante 10 minutos, luego se mezcla y comienza a calentar a 80 grados C. El paso siguiente es mezclar el estearato de sorbitán, alcohol cetílico, aceite de semillas de *Helianthus annuus* insapofinables, extracto de 30 *Santalum album*, extracto de corteza de *Philodendron amurense*, extracto de *Hordeum distichon*, tricaprilato/tricaprato de trimetilopropano, dimeticona, ascorbato de tetrahexildecil y ácido esteárico. Enfriar a 25 grados C.

35 El siguiente paso consiste en la adición de los activos de reparación de ADN y aminoácidos. Se añaden acetil tirosina, prolina, proteína vegetal hidrolizada, trifosfato de adenosina seguidos o junto con PCA de sodio, lactato de sodio, arginina, ácido aspártico, PCA, glicina, alanina, serina, valina, prolina, treonina, isoleucina, histidina, fenilalanina y agua.

El siguiente paso es la encapsulación microsómoca o liposómica de la ergotioneína y el extracto de *Arabidopsis thaliana*. La ergotioneína y otros principios activos se microencapsularon en liposomas compuestos de ascorbil fosfato de magnesio, tocoferol, lecitina y agua.

40 El siguiente paso es la adición de resveratrol y acetil tetrapéptido-2 a esta mezcla que contiene liposomas. A esto se agrega la preparación de ácido ferúlico previamente encapsulada en liposomas que contiene ácido ferúlico, lecitina, proteína de soja hidrolizada con hidroxipropil laurdimonio e hidroxietilcelulosa.

Los extractos orgánicos vegetales se agregan en el siguiente paso sucesivo como extractos de *Coffea arabica*, *Ilex paraguariensis*, *Theobroma cacao* y *Chrysanthemum parthenum* en alcohol.

45 A continuación el último paso del método preferido es la adición de hidróxido de sodio a un pH final de 6,8 a 7,2.

Ejemplo de producción 2

Crema

Crema antienvjecimiento multiactiva (base) con la siguiente alteración: reemplazar tetrapéptido-2 de acetilo con oligopéptido de palmitoílo y tetrapeptido-7 de palmitoílo.

- 5 El método preferido para preparar la crema de rejuvenecimiento de la piel del ejemplo 2 es el mismo que en el ejemplo 1. Esta crema actúa especialmente bien para la piel muy arrugada.

Ejemplo de producción 3

Crema

Crema antienvjecimiento multiactiva (base) con la siguiente alteración: adición de extracto de *Camellia sinensis*.

- 10 El método preferido para preparar la crema de rejuvenecimiento de la piel del ejemplo 3 es el mismo que en el ejemplo 1. Esta crema actúa especialmente bien para pieles muy inflamadas, sensibles y pieles con lesiones anormales.

Ejemplo de producción 4

Crema

- 15 Crema antienvjecimiento multiactiva (base) con la siguiente alteración: adición de glucosamina.

El método preferido para preparar la crema de rejuvenecimiento de la piel del ejemplo 4 es el mismo que en el ejemplo 1. Esta crema actúa especialmente bien para la piel con decoloraciones marrones.

Ejemplo de producción 5

Loción

- 20 Crema antienvjecimiento multiactiva del ejemplo 1 (120 ml) con 2 cucharaditas de postre de glicerina. (1 onza o 30 ml) de agua 6 cucharaditas de postre (3 onzas o 90 ml).

Un método preferido para prepararr la crema de rejuvenecimiento de la piel del ejemplo 5 implica combinar la composición de la crema de rejuvenecimiento de la piel del ejemplo 1 con glicerina y agua en un recipiente de acero inoxidable. La combinación luego se calienta a aproximadamente 37°C y se mezcla hasta que esté cremosa.

- 25 Ejemplo de producción 6

Crema

Crema antienvjecimiento multiactiva (base) con la siguiente alteración: adición de ubiquinona.

El método preferido para preparar la crema para rejuvenecimiento de la piel del ejemplo 6 es el mismo que en el ejemplo 1. Esta crema actúa especialmente bien para la piel con elastosis solar.

- 30 Ejemplo de producción 7

Crema

Crema antienvjecimiento multiactiva (base) con la siguiente alteración: adición de la endonucleasa T4 extraída de *Micrococcus luteus* y los extractos de plancton y algas azules.

- 35 El método preferido para preparar la crema de rejuvenecimiento de la piel del ejemplo 7 es el mismo que en el ejemplo 1. Esta crema actúa especialmente bien para la piel con elastosis solar, lesiones anormales de la piel, decoloraciones producidas por el sol o cambios de textura y para la reparación del ADN del daño producido en la piel por los rayos UV.

Ejemplo de producción 8

Crema

- 40 Crema antienvjecimiento multiactiva (base) con la siguiente alteración: adición de extracto de *Anacystis nidulans* o fitolasa, encapsulada en liposomas.

El método preferido para preparar la crema de rejuvenecimiento de la piel del ejemplo 8 es el mismo que en el ejemplo 1. Esta crema actúa especialmente bien para la piel con elastosis solar, lesiones anormales de la piel, decoloraciones producidas por UV o cambios en la textura.

Ejemplo de producción 9

Crema

Crema antienvjecimiento multiactiva (base) con la siguiente alteración: adición de extractos de cebada *Hordeum*, con moléculas naturales similares a EGF.

- 5 El método preferido para preparar la crema de rejuvenecimiento de la piel del ejemplo 8 es el mismo que en el ejemplo 1. Esta crema actúa especialmente bien para la piel con acné o rosácea.

Ejemplo de producción 10

Crema

- 10 Crema antienvjecimiento multiactiva (base) con la siguiente alteración: adición de manteca de *Simmondsia Chinensis* (jojoba), manteca de semillas de *Theobroma cacao* (cacao) y glicéridos hidrogenados de coco.

El método preferido para preparar la crema para el rejuvenecimiento de la piel del ejemplo 8 es el mismo que en el ejemplo 1. Esta crema actúa especialmente bien para los tipos de piel seca o madura, mientras que no interfiere con la penetración de los activos. Esta crema también es notable por su formulación extra rica sin agravar el acné.

Formulación preferida para la mayoría de los tipos de piel

SEC.	POR CIENTO	INGREDIENTE	NOMBRE INCI
1	32,50	Agua desionizada	Agua
1	2	Net LH	Lecitina hidrogenada (y) Metil estearoil taurato sódico (y) Glicerina (y) Escualano (y) Éter estearoxílico de hidroxipropilmetilcelulosa
2	0,5	Botanistat PF-64	Fenoxietanol (y) Caprililglicol (y) Etilhexilglicerina (y) Hexilenglicol
2	4,00	Keltrol (1%)	Agua (y) goma xantana
2	0,50	Tremoist-TP	Polisacárido de <i>Tremella Fuciformis</i>
2	4,00	Glicerina	Glicerina
2	0,10	Dissolvane Na2	EDTA disódico
2	0,20	Cafeína	Cafeína
3	0,20	Bisabolol	Bisabolol
3	1,00	SS-10V	Estearato de sorbitán
3	2,00	Lipocol C	Alcohol cetílico
3	4,00	Soline	Insaponificables del aceite de semillas de <i>Helianthus Annuus</i> (girasol)
3	1,00	Bois II	Extracto de <i>Santalum Album</i> (Sándalo) (y) Extracto de corteza de <i>Phellodendron Amurense</i> (y) Extracto de <i>Hordeum Distichon</i> (cebada)

ES 2 704 478 T3

3	2,00	Lexfeel 21	Tricaprilato de trimetilolpropano/Tricaprato
3	8,00	Botanisil DM-93	Dimeticona
3	0,50	BV-OSC	Ascorbato de tetrahexildecilo
3	1,00	Ácido lipoesteárico	Ácido esteárico
3	1,00	Manteca de cacao orgánica VTFO-R01022.116SU	Aceite de semillas de <i>Helianthus annuus</i> (girasol) (y) Manteca de semillas de <i>Theobroma cacao</i> (cacao)
4	7,00	ProdeW 500	Sodio PCA (y) Lactato de sodio (y) Arginina (y) Ácido aspártico (y) PCA (y) Glicina (y) Alanina (y) Serina (y) Valina (y) Prolina (y) Treonina (e) Isoleucina (e) Histidina (y) Fenilalanina (y) Agua
4	4,00	Unirepair T-43	Butilenglicol (y) Acetil tirosina (y) Prolina (y) proteína vegetal hidrolizada (y) Trifosfato de adenosina
5	5,00	Agua desionizada	Agua
5	1,00	HyActive	Hialuronato de sodio
6	3,00	Roxisomas	Extracto de <i>Arabidopsis Thaliana</i> (y) Lecitina (y) Agua
6	3,00	Oxisomas	Ascorbilfosfato de magnesio (y) Tocoferol (y) Lecitina (y) Agua
6	2,00	Tiotaína	Ergotioneína
7	0,50	HerbEx Resveratrol 0.5	Resveratrol
7	4,00	Thylumen-4	Agua (y) Dextrano (y) Tetrapéptido-2 de acetilo
7	3,00	Cytovector Ferulic	Agua (y) Butilenglicol (y) Lecitina (y) Ácido Ferúlico (y) Proteína de soja hidrolizada con Hidroxipropil Laurdimonio (e) Hidroxietilcelulosa
7	1,00	Extracto orgánico de grano de café verde VTFO-1019.145GA	Agua (y) extracto de granos de <i>Coffea Arabica</i> (café) (y) Alcohol
7	1,00	Extracto orgánico de yerba Mate VTFO-1076.145GA	Agua (y) extracto de hoja de <i>Ilex Paraguariensis</i> (y) Alcohol
7	1,00	Extracto orgánico de matricaria VTFO-0620.145GA	Agua (y) extracto de <i>Crisantemo Parthenium</i> (matricaria) (y) alcohol
8	c.s.	NaOH (18%)	Agua (e) Hidróxido de Sodio

ES 2 704 478 T3

Procedimiento de formulación:

1. En un vaso adecuado, combinar los ingredientes de la secuencia nº 6 y ponerlos aparte.
2. En el vaso principal, combinar los ingredientes de la secuencia nº 1 y homogeneizar hasta que esté suave.
3. Añadir los ingredientes de la secuencia nº 2 y continuar homogeneizando durante aproximadamente 10 minutos.
- 5 Cambiar a la mezcla del agitador y comenzar a calentar a 80°C.
4. En otro vaso de precipitados, combinar los ingredientes de la secuencia nº 3 y calentar a 78°C. Mezclar.
5. Cuando la temperatura del lote alcance 78°C, añadir la secuencia nº 3 a las secuencias nº 1 y nº 2 y mezclar durante aproximadamente 15 minutos.
6. Cambiar a la mezcla del agitador y enfriar a 25°C.
- 10 7. A 25°C, añadir los ingredientes de la secuencia nº 4.
8. Combinar los ingredientes de la secuencia nº 5 y mezclar hasta obtener un gel transparente.
9. Añadir lentamente la secuencia nº 5 y luego la nº 6 al lote y mezclar.
11. Añadir la secuencia nº 7.
12. Ajustar el lote a pH 7,00-8,00 con la secuencia nº 8.
- 15 Formulación preferida con base extra rica

SEC.	POR CIENTO	INGREDIENTE	DENOMINACIÓN INCI
1	38	Agua desionizada	Agua
1	2	Net LH	Lecitina hidrogenada (y) Metil estearoil taurato de sodio (y) Glicerina (y) Escualano (y) Éter estearoxílico de hidroxipropilmetilcelulosa
2	1,00	Botanistat PF-64	Fenoxietanol (y) Caprililglicol (y) Etilhexilglicerina (y) Hexilenglicol
2	1,00	Tremoist TP	Polisacárido de <i>Tramella fuciformis</i>
2	2,00	Glicerina	Glicerina
2	0,10	Dissolvane Na2	EDTA disódico
2	0,10	Cafeína	Cafeína
3	3,00	Isojojoba-35	Manteca de <i>Simmondsia Chinensis</i> (Jojoba)
3	0,10	Bisabolol	Bisabotol
3	0,20	SS-10V	Estearato de sorbitán
3	2,00	Soline	Insaponificables del aceite de semillas de <i>Helianthus Annuus</i> (girasol)
3	1,00	Bois II	Extracto de corteza de <i>Santalum Album</i> (Sándalo) Extracto de corteza de <i>Phellodendron Amurense</i> (y) Extracto de <i>Hordeum distichon</i> (cebada)
3	2,00	Manteca de cacao orgánica	Manteca de semillas de <i>Theobroma cacao</i> (cacao)
3	6,00	Dow Corning 200 Fluid, 350 cs,	Dimeticona
3	1,00	3V-OSC	Ascorbato de tetrahexildecilo

ES 2 704 478 T3

3	2,00	Ácido lipoesteárico	Ácido esteárico
3	2,00	Lipocol SC	Alcohol cetearílico
3	2,00	Softisan 100	Glicéridos de coco hidrogenados
3	0,50	Manteca de cacao orgánica VTFO-R01022.116SU	Aceite de semillas de <i>Helianthus annuus</i> (girasol) (y) Manteca de semilla de <i>Theobroma Cacao</i> (cacao)
4	7,00	Prodew 500	Sodio PCA (y) Lactato de sodio (y) Arginina (y) Ácido aspártico (y) PCA (y) Glicina (y) Alanina (y) Serina (y) Valina (y) Prolina (y) Treonina (e) Isoleucina (e) Histidina (y) Fenilalanina (y) Agua
5	1,00	Agua desionizada	Agua
5	1,00	HyActive	Hialuronato de sodio
6	2,00	Roxisomas	Extracto de <i>Arabidopsis Thaliana</i> (y) Lecitina (y) Agua
6	2,00	Ultrasomas	<i>Micrococcus lystae</i>
6	2,00	Fotosomas	Extracto de plancton (y) Lecitina
6	3,00	Oxisomas	Ascorbilfosfato de magnesio (y) Tocoferol (y) Lecitina (y) Agua
6	1,00	Tiotaina	Ergotioneína
7	1,00	HerbEx Resveratrol 0.5	Resveratrol
7	5,00	Matrixyl 3000	Glicerina (y) Agua (y) Butilenglicol (y) Carbómero (y) Polisorbato-20 (y) Oligopéptido de palmitoilo (y) Tetrapéptido-7 de palmitoilo
7	3,00	Cytovector Ferulic	Agua (y) Butilenglicol (y) Lecitina (y) Ácido Ferúlico (y) Proteína de soja hidrolizada con hidroxipropil laurdimonio (e) hidroxietilcelulosa
7	1,50	Extracto de grano de café verde orgánico VTFO-1019,145GA	Agua (y) Extracto de granos de <i>Coffee Arabica</i> (café) (y) Alcohol
7	1,00	Extracto Orgánico de yerba Mate VTFO-1076.145GA	Agua (y) Extracto de hoja de <i>Ilex Paraguariensis</i> (y) Alcohol
7	0,50	Extracto orgánico de Matricaria VTFO-0620,145GA	Agua (y) Extracto de <i>Crisantemo Partenio</i> (matricaria) (y) alcohol
8	1,00	Agua desionizada	Agua
8	2,00	Glucosamina	Glucosamina
9	c.s.	NaOH (18%)	Agua (e) Hidróxido de sodio

El procedimiento de formulación para el producto con base extra rica es el mismo que para la formulación preferida para la mayoría de los tipos de piel descritos anteriormente.

Estudio de eficacia clínica

- Se realizó un estudio de eficacia clínica con 31 voluntarias para determinar si el artículo de prueba: Dr. Macrene 37 Extreme Actives utilizado dos veces al día durante 8 semanas, ayudó a mejorar el aspecto de las líneas finas/arrugas de las patas de gallo, manchas marrones de la piel y manchas rojas de la piel. El estudio se realizó durante los meses de primavera (abril-junio) cuando la exposición ambiental a la luz solar/radiación UV estaría en niveles altos. A pesar de que los participantes en el estudio limitaron su exposición a la luz solar y se les proporcionó

SPF, cabría esperar una exposición ordinaria e inadvertida a la radiación UV durante el período de estudio. Dada esta exposición solar potencial elevada, se considera que los cambios observados representan una mejora drástica con respecto a los valores iniciales.

5 Las líneas finas/arrugas de patas de gallo mejoraron significativamente ($p \leq 001$) después de 4, 6 y 8 semanas de uso del producto, y hasta el 77% de las inscritas mostraron mejoría a las 6 semanas.

La piel roja/enrojecida mejoró significativamente después de 4, 6 y 8 semanas de uso del producto, y hasta el 87% de las inscritas mostraron mejoras a las 8 semanas.

La piel roja/enrojecida mejoró significativamente después de 8 semanas de uso del producto, y hasta el 74% de las inscritas mostraron mejoría.

10 No se observó irritación de la piel durante el estudio en ninguna voluntaria.

Prueba de seguridad

Evaluación de la irritación

15 En la evaluación de seguridad de la invención se inscribieron 31 voluntarias de edades comprendidas entre 35 y 64 años. A las voluntarias se les proporcionaron dos frascos de 1 onza de la crema antienvjecimiento multiactiva y se les dio instrucciones para que aplicaran una pequeña alícuota de la crema sobre la piel facial dos veces al día durante un estudio de 8 semanas de duración. Las voluntarias recibieron un diario para registrar el uso del producto y para registrar la fecha de cualquier cambio o irritación en la piel. Las voluntarias fueron evaluados al inicio del estudio, a intervalos de 4 semanas, 6 semanas y 8 semanas (véase la figura 2 de los dibujos). En cada evaluación, un técnico capacitado evaluó la irritación en la cara de cada voluntaria. Esta evaluación fue solo a efectos de seguridad y no se usó para determinar la eficacia. La escala para puntuar la irritación fue la siguiente: 0 = no hay irritación presente, + = apenas se observa irritación, 1 = leve irritación presente, 2 = moderada irritación presente, 3 = marcada irritación presente, 4 = irritación intensa presente (figura 2). No se observó irritación de la piel durante las 8 semanas de duración del estudio en ninguna voluntaria. La irritación 0 en todo el grupo de estudio en cada punto de tiempo demuestra el extraordinario nivel de seguridad alcanzado por la presente invención, debido a la selección de ingredientes con un alto perfil de seguridad y la omisión de irritantes potenciales como se mencionó anteriormente en la descripción de la invención.

De acuerdo con los resultados de estas pruebas, se determinó que la crema antienvjecimiento multiactiva demuestra claramente un alto grado de seguridad. No se observó irritación en ningún paciente, mostrando un nivel de seguridad extraordinariamente alto con la invención.

30 Prueba de reducción de arrugas de la crema antienvjecimiento multiactiva

35 En la evaluación de seguridad de la invención se inscribieron 31 voluntarias en edades comprendidas entre 35 y 64 años. A las voluntarias se les proporcionaron dos frascos de 1 onza de la crema antienvjecimiento multiactiva y se les dieron instrucciones para que aplicaran una pequeña alícuota de la crema sobre la piel facial dos veces al día durante las 8 semanas de duración del estudio. Las voluntarias recibieron un diario para registrar el uso del producto y para registrar la fecha de cualquier cambio o irritación en la piel. Las voluntarias fueron evaluadas al inicio del estudio, a intervalos de 4 semanas, 6 semanas y 8 semanas. En todas las visitas, un técnico capacitado evaluó la aparición de líneas finas/arrugas de patas de gallo en la cara de la voluntaria según la siguiente escala:

Escala para anotar líneas finas/arrugas de patas de gallo

0 = Ninguna

40 1-3 = Leve

4-6 = Notable

7-9 = Muy notable

En cada visita, un técnico capacitado evaluó las líneas finas/arrugas en el área de las patas de gallo de cada voluntaria. La puntuación individual y los análisis estadísticos se presentan en la figura 3.

45 La tabla siguiente presenta un resumen de las puntuaciones medias de líneas finas/arrugas de las patas de gallo.

Tabla I. Reducción de arrugas después de la aplicación de crema antienvjecimiento multiactiva para la piel.

Media (+ Desviación típica [D.T.]
Puntuaciones de líneas finas/arrugas de las patas de gallo y
% Cambio desde los valores iniciales

	Puntuación media ± D.T.	Valor p	Cambio desde valor inicial
Valor inicial	5,9 ± 0,7		
4 semanas	5,4* ± 0,6	<0,001	-8,5%
6 semanas	4,9* ± 0,6	<0,001	-17%
8 semanas	4,9* ± 0,7	<0,001	-17%

* Diferencia estadísticamente significativa desde el inicio ($p \leq 0,05$).

Cuando las mediciones tomadas después de 4, 6 y 8 semanas de uso del producto se compararon con las mediciones iniciales, hubo:

- 5 • una disminución (mejora) del 8,5% en la aparición de líneas finas/arrugas de patas de gallo después de 4 semanas de uso del producto;
- una disminución (mejora) del 17,0% en la aparición de líneas finas/arrugas de patas de gallo después de 6 semanas de uso del producto; y
- 10 • una disminución (mejora) del 17,0% en la aparición de líneas finas/arrugas de patas de gallo después de 8 semanas de uso del producto.

Las mejoras observadas después de 4, 6 y 8 semanas de uso de los productos fueron muy significativas ($p < 0,001$) en comparación con el valor inicial.

Ensayo reductor de enrojecimiento de crema antienvjecimiento multiactiva

15 En la evaluación de seguridad de la invención se inscribieron 31 voluntarias en edades comprendidas entre 35 y 64 años. A las voluntarias se les proporcionaron dos frascos de 1 onza de la crema antienvjecimiento multiactiva y se les dio instrucciones para que aplicaran una pequeña alícuota de la crema sobre la piel facial dos veces al día durante las 8 semanas de duración del estudio. Las voluntarias se evaluaron al principio del estudio, a intervalos de 4 semanas, de 6 semanas y de 8 semanas utilizando un análisis objetivo por ordenador con la tecnología de evaluación clínica digital avanzada Visia CR®. En todas las visitas, se tomaron imágenes digitales de la cara de cada voluntaria utilizando el Visia CR7 Imaging System. Las imágenes digitales se tomaron de frente, de los lados derecho e izquierdo. Con el fin de garantizar la coherencia entre las fotografías, cada voluntaria se cubrió con un paño negro alrededor de los hombros para eliminar el aspecto de la ropa en las fotos y cada voluntaria llevaba una diadema negra para retirar el cabello de la cara. Las imágenes se analizaron con el programa Image Pro® para determinar los cambios en la piel con manchas rojas.

25 Para determinar cualquier cambio en la piel roja/enrojecida, se analizó el valor CIE a*. El valor a* mide el enrojecimiento/eritema en la piel (Alexiades-Armenakas *et al. Arch. Dermatol.* 2003). Una disminución en el valor a* correspondía a un efecto de mejora (menos rojo/manchas) y un aumento en el valor a* representaba un empeoramiento (más efecto rojo/enrojecido) (Alexiades-Armenakas *et al.* 2003).

30 En cada visita, un técnico capacitado tomó imágenes digitales del rostro de cada voluntaria con Visia CR®. Usando el programa ImpagePro®, las imágenes se analizaron para determinar cambios en la piel con manchas rojas.

Tabla II. Resumen del análisis de la piel con manchas rojas por Visia8

Análisis de manchas rojas por Visia CR© (Valor a*)

Puntuaciones medias (± D.T.) y

% de cambio desde los valores iniciales

	Puntuación media ± D.T.	Valor p	Cambio desde valor inicial
Valor inicial	9,51 + 1,97		
4 semanas	9,06 + 1,94	0,007	-4,7
6 semanas	8,90* + 1,46	0,001	-6,4%
8 semanas	8,47* + 1,06	<0,001	-10,9%

* Diferencia estadísticamente significativa desde el inicio ($p \leq 0,05$).

Cuando las mediciones tomadas después de 4, 6 y 8 semanas de uso del producto se compararon con las imágenes iniciales, hubo:

- 5 • una disminución (mejora) del 4,7% en el aspecto de la piel con manchas rojas después de 4 semanas de uso del producto;
 - una disminución (mejora) del 6,4% en el aspecto de la piel con manchas rojas después de 6 semanas de uso del producto; y
 - una disminución (mejora) del 10,9% en el aspecto de la piel con manchas rojas después de 8 semanas de uso del producto.
- 10 Las mejoras observadas en todos los puntos de tiempo fueron estadísticamente significativas en comparación con el valor inicial.

15 El grado de mejora excepcionalmente alto en el valor a* o el efecto rojo/enrojecido de la piel observado después de la aplicación de la crema antienvjecimiento multiactiva, la invención, es un resultado inesperado. Aunque en la presente invención se incluye una gran cantidad y variedad de polifenoles vegetales y se ha publicado que dichos activos mejoran el enrojecimiento, una mejora tan grande en tan corto tiempo (8 semanas) es un resultado inesperado de la invención.

Reducción de pigmento anormal o prueba de manchas marrones de la crema multienvjecimiento multiactiva

20 En la evaluación de seguridad de la invención se inscribieron 31 voluntarias comprendidas entre las edades de 35 y 64 años. A las voluntarias se les proporcionaron dos frascos de 1 onza de la crema antienvjecimiento multiactiva y se les dio instrucciones para que aplicaran una pequeña alícuota de la crema sobre la piel facial dos veces al día durante las 8 semanas de duración del estudio. Las voluntarias se evaluaron a intervalos de referencia, de 4 semanas, de 6 semanas y de 8 semanas utilizando un análisis objetivo por ordenador con la tecnología de evaluación clínica digital avanzada Visia CR®. En todas las visitas, se tomaron imágenes digitales de la cara de cada voluntaria utilizando el Imaging System de Visia CR®. Las imágenes digitales fueron tomadas desde el frente y los

25 lados derecho e izquierdo. Con el fin de garantizar la coherencia entre las fotografías, cada voluntaria se cubrió con un paño negro alrededor de los hombros para eliminar el aspecto de la ropa en las fotos y cada voluntaria llevaba una diadema negra para retirar el cabello de la cara. Las imágenes se analizaron con el programa Image Pro® para determinar los cambios en la piel con manchas marrones.

30 Con el fin de determinar cualquier cambio en la piel marrón/con manchas, se analizó con Chroma. El grado en que un color es libre de mezclarse con otros colores es una buena indicación de su cromatismo. Un aumento en la puntuación de Chroma representó una mejora en la claridad de la piel (menos efecto marrón/con manchas). Una disminución representó un empeoramiento (más efecto marrón/con manchas).

En cada visita, un técnico capacitado tomó imágenes digitales del rostro de cada voluntaria con Visia CR®. Usando el programa ImagePro®, se analizaron las imágenes para determinar los cambios en la piel con manchas marrones.

35

Tabla III. Resumen del análisis de la piel con manchas marrones por Visia8

Análisis de manchas marrones por Visia CR[®] (Chroma)

Puntuaciones medias (± D.T.) y

% de cambio desde el valor inicial

	Puntuación media ± D.T.	Valor p	Cambio desde el valor inicial
Valor inicial	14,62 + 1,68		
4 semanas	14,78 + 1,61	0,774	1,1%
6 semanas	14,92 + 1,51	0,297	2,1%
8 semanas	15,12* + 1,62	0,046	3,4%

* Diferencia estadísticamente significativa desde el valor inicial ($p \leq 0,05$).

Cuando las mediciones tomadas después de 4, 6 y 8 semanas de uso del producto se compararon con las imágenes iniciales, hubo:

- 5 • una mejora del 1,1% en la piel con manchas marrones después de 4 semanas de uso del producto;
- una mejora del 2,1% en la piel con manchas marrones después de 6 semanas de uso del producto; y
- una mejora del 3,4% en la piel con manchas marrones después de 8 semanas de uso del producto.

Las mejoras observadas a las 8 semanas de uso del producto fueron estadísticamente significativas en comparación con el valor inicial.

10 Reducción de lesiones acneiformes, manchas de rosácea o decoloraciones

En la evaluación de seguridad de la invención se inscribieron 31 voluntarias comprendidas entre las edades de 35 y 64 años. A las voluntarias se les proporcionaron dos frascos de 1 onza de la crema antienvjecimiento multiactiva y se les dio instrucciones para que aplicaran una pequeña alícuota de la crema sobre la piel facial dos veces al día durante las 8 semanas de duración del estudio. Las voluntarias se evaluaron al principio del estudio, a intervalos de 4 semanas, de 6 semanas y de 8 semanas utilizando un análisis objetivo por ordenador con la tecnología de evaluación clínica digital avanzada Visia CR[®]. En todas las visitas, se tomaron imágenes digitales de la cara de cada voluntaria utilizando el Imaging System Visia CR[®]. Se tomaron imágenes digitales desde el frente y los lados derecho e izquierdo. Con el fin de garantizar la coherencia entre las fotografías, cada voluntaria se cubrió con un paño negro alrededor de los hombros para eliminar el aspecto de la ropa en las fotos y cada voluntaria llevaba una diadema negra para retirar el cabello de la cara. Las imágenes se analizaron con el programa Image Pro[®] para determinar los cambios en el número de lesiones acneiformes, manchas de rosácea o decoloraciones. El número de lesiones acneiformes disminuyó un 22,5% a las 4 semanas; 29,9% a las 6 semanas y 34,5% a las 8 semanas de uso. Las mejoras en cada punto de tiempo fueron estadísticamente significativas en comparación con el valor inicial.

25 Se ha proporcionado una invención con varias ventajas. La presente invención es una composición cosmética para la piel exclusiva y completa que combina y se microdirige a una amplia variedad de ingredientes seleccionados para su aplicabilidad a las diversas clases de envejecimiento de la piel, incluido el nuevo ingrediente de *Ilex paraguariensis*. La composición de la presente invención y sus realizaciones proporcionan una alta eficacia inesperada en múltiples clases de envejecimiento de la piel, incluidas entre otras, arrugas, decoloraciones marrones de la piel y especialmente enrojecimiento. La crema antienvjecimiento multiactiva mantiene la eficacia en todas estas clases, al tiempo que mantiene un alto grado de seguridad y la ausencia de sustancias potencialmente irritantes o dañinas como los parabenos, propilenglicol, fragancias o ingredientes derivados de animales o seres humanos. Desde el punto de vista del cuidado de la piel antienvjecimiento, esta invención puede formularse en una composición cosmética para la piel y es extremadamente útil y sin precedentes como agente antienvjecimiento de la piel, ya que sirve como un producto único que abarca las diversas clases de antienvjecimiento.

30 La composición de la presente invención tiene un tacto agradable para la piel. Aplicada diariamente, actúa bien para suavizar las líneas finas y arrugas, reduciendo los signos del envejecimiento. La composición deja la piel con una sensación suave y sedosa al tacto. La composición hidrata sin producir brotes de acné. La formulación extra rica es capaz de hidratar aún más los tipos de piel seca sin el uso de vaselina o aceites sin producir, por lo tanto, brotes de acné.

40 Debe entenderse que la presente invención no está limitada a las únicas realizaciones descritas anteriormente, sino que abarca cualquiera y todas las realizaciones dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una nueva combinación tópica antienvjecimiento con varios ingredientes y una composición para rejuvenecimiento de la piel que se dirige a todas las clases de envejecimiento de la piel, comprendiendo la composición:
- 5 un componente base de crema y, por cada 28,36 g (por cada onza) de componente base de crema, en porcentajes en peso:
- entre 0,50 y 2,00% de ergotioneína;
 - entre 0,10 y 2,00% de resveratrol;
 - entre 0,01 y 5,00% de acetil tetrapéptido-2;
- 10 entre 0,50 y 4,00% de ácido ferúlico;
- entre 0,10 y 3,00% de extracto de granos de *Coffea Arabica*;
 - entre 0,10 y 2,00% de extracto de hojas de *Ilex Paraguariensis*;
 - entre 0,10 y 2,00% de extracto de *Chrysanthemum Parthenium*;
 - entre 0,10 y 1,00% de cafeína;
- 15 entre 0,10 y 1,00% de bisabolol;
- entre 0,10 y 2,00% de extracto de *Tremella fuciformis*;
 - entre 0,10 y 2,00% de ascorbato de tetrahexildecilo;
 - entre 0,01 y 1,00% del ascorbil fosfato de magnesio;
 - entre 0,01 y 0,50% de tocoferol;
- 20 entre 0,10 y 2,00% de hialuronato de sodio entre 10 y 200 kDa;
- entre 0,01 y 1,00% de arginina;
 - entre 0,01 y 1,00% de ácido aspártico;
 - entre 0,01 y 1,00% de glicina;
 - entre 0,01 y 1,00% de alanina;
- 25 entre 0,01 y 1,00% de serina;
- entre 0,01 y 1,00% de valina;
 - entre 0,01 y 1,00% de prolina;
 - entre 0,01 y 1,00% de treonina;
 - Entre 0,01 y 1,00% de isoleucina;
- 30 entre 0,01 y 1,00% de histidina;
- entre 0,01 y 1,00% de fenilalanina; y/u otro aminoácido;
 - entre 0,01 y 1,00% de acetil-tirosina;
 - entre 0,01 y 3,00% de escualano;
 - entre 0,50 y 2,00% de proteína vegetal;
- 35 entre 0,01 y 1,00% de extracto de *Arabidopsis thaliana*;
- entre 0,01 y 5,00% de trifosfato de adenosina;
 - entre 0,10 y 2,00% de lecitina;
 - entre 0,10 y 3,00% de extracto de *Philodendron amurense*; o alternativamente floretina;

entre 0,10 y 1,00% de extracto de *Santalum album*;

entre 0,10 y 5,00% de extracto de *Hordeum distichon*;

entre 0,50 y 7,00% de glicerina;

entre 1,00 y 10,00% de dimeticona;

5 entre 0,10 y 3,00% de proteína de soja;

entre 0,01 y 5,00% de lactato de sodio;

entre 0,10 y 5,00% de extracto de semillas de *Helianthus annuus* (girasol).

Escala completa de calificaciones para la evaluación de surcos, flacidez y daño por UV

Clases de envejecimiento de la piel daño por UV									
Escala de calificación	Parámetro descriptivo	Surcos	Flacidez	Elastosis	Discromía	Eritema-Telangiectasia (E-T)	Queratosis	Textura	
0	ninguna	ninguno	ninguna	ninguna	ninguna	ninguna	ninguna	ninguna	
1	leve	arrugas cambiantes, poco superficiales	localizada en pliegues nasolabiales (nl)	tonalidad amarilla mínima, incipiente	pocos (1-3), discretos, pequeños (<5 mm), lentigos	E rosado o poca T, localizado en un solo sitio	pocas	sutil irregularidad	
1,5	leve	arrugas cambiantes, poco superficiales	localizada en nl y pliegues melolabiales (ml) incipientes	tonalidad amarilla o cuentas perorbitarias (po) o elásticas (eb) incipientes, localizadas	varios (3-6), discretos, pequeños lentigos	E espinal o varias T localizadas en 2 sitios	varias	ligera irregularidad en pocas áreas	
2	moderada	arrugas inmóviles, pocas, localizadas, superficiales	localizada en pliegues nl/ml, papada incipiente y submentoniano/submandibular (sm) incipientes	tonalidad amarilla, po eb localizadas	múltiples (7-10), pequeños lentigos	E rojo o varias T localizados en 2 sitios	varias, pequeñas	áspera en pocos sitios localizados	
2,5	moderada	arrugas inmóviles, múltiples, localizadas, superficiales	localizada en pliegues nl/ml prominentes, papada y sm	tonalidad amarilla, po y eb malar	varios pequeños y pocos grandes lentigos	E rojo o varias T localizados en 3 sitios	varias, grandes	áspera en varias áreas localizadas	
3	avanzada	arrugas inmóviles, múltiples, en la frente, zonas perorbitaria y peribucal, superficiales	pliegues nl/ml, papada y sm prominentes, hilos incipientes en el cuello	tonalidad amarilla, po que afecta a eb, malar y otras zonas	muchos (10-20) pequeños y grandes lentigos	E violáceos o muchos T, varios sitios	muchas	áspera en múltiples sitios localizados	
3,5	avanzada	arrugas inmóviles, múltiples, en la frente, zonas perorbitaria y peribucal, superficiales	pliegues nl/ml profundos, papada y sm prominentes, hilos prominentes en el cuello	tonalidad amarilla oscura, eb extensa con poca piel no afectada	numerosos (>20) o varios grandes con poca piel no afectada	E violáceos oscuros, numerosas T por todas partes	piel poco afectada	en gran parte áspera, poca piel no afectada	
4	intensa	arrugas por toda la cara, numerosas, extensamente distribuidas, profundas	pliegues nl/ml, papada y sm marcados, repetición en cuello e hilos	tonalidad amarilla oscura, en todos los comedones	numerosos, extensos sin piel no afectada	E violáceos oscuros, numerosas T por todas partes	piel no afectada	áspera en todas partes	

Fig. 1

Evaluación de la irritación de la piel

Voluntaria nº	Valor inicial	4 semanas	6 semanas	8 semanas
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
11	0	0	0	0
12	0	0	0	0
13	0	0	0	0
14	0	0	0	0
15	0	0	0	0
16	0	0	0	0
17	0	0	0	0
18	0	0	0	0
19	0	0	0	0
20	0	0	0	0
21	discontinuado			
22	0	0	0	0
23	0	0	0	0
24	0	0	0	0
25	0	0	0	0
26	0	0	0	0
27	0	0	0	0
28	0	0	0	0
29	0	0	0	0
30	0	0	0	0
31	0	0	0	0
32	0	0	0	0
media	0,0	0,0	0,0	0,0

Fig. 2

Escala para puntuación de irritación de la piel:

0 = Sin pruebas de irritación

+ = Irritación presente poco perceptible

1 = Irritación presente suave

2 = Irritación presente moderada

3 = Irritación presente notable

4 = Irritación presente intensa

Evaluación de líneas finas/arrugas de patas de gallo

Voluntaria nº	Valor inicial	4 semanas	6 semanas	8 semanas
1	5	5	5	5
2	5	5	5	5
3	7	6	4	6
4	6	5	5	6
5	6	5	5	5
6	5	5	5	7
7	6	6	5	6
8	5	5	5	5
9	6	5	5	4
10	7	6	6	5
11	5	5	5	5
12	6	6	5	5
13	5	5	4	5
14	6	5	4	4
15	5	5	4	4
16	6	5	5	4
17	6	5	5	4
18	6	6	5	5
19	6	6	5	5
20	7	6	6	5
21	discontinuado			
22	6	6	6	6
23	6	5	5	5
24	7	7	6	5
25	7	6	5	4
26	6	5	5	5
27	6	5	5	5
28	5	5	5	4
29	6	5	4	5
30	6	5	5	5
31	6	6	4	5
32	7	6	4	4
media	5,9	5,4	4,9	4,9

Fig. 3

Escala de puntuación para líneas finas/arrugas de patas de gallo

0 = Ninguna

1 – 3 = Ligera

4 – 6 = Notable

7 – 9 = Muy notable