(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 726 706**

(51) Int. Cl.:

A61K 8/42 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2016** **E 16178721 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019** **EP 3266443**

(54) Título: **Composición hidratante tópica y dispensador que contiene el mismo**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.10.2019

(73) Titular/es:

OMEGA PHARMA INNOVATION & DEVELOPMENT NV (100.0%)
Industrial Zoning De Prijkels, Venecoweg 26
9810 Nazareth, BE

(72) Inventor/es:

DEW, NOEL;
KRANTZ, GUSTAF y
HOLM, TINA

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 726 706 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

Composición hidratante tópica y dispensador que contiene el mismo

Campo de la invención

La presente invención se refiere a hidratantes tópicas que contienen urea para hidratar la piel humana y, más particularmente, a una composición de bajo en grasa hidratante pulverizable que contiene del 2 al 9% de urea.

Antecedentes de la invención

La urea se utiliza con frecuencia en composiciones hidratantes tópicas, tales como cremas y lociones, para tratar la piel seca. La urea es, por ejemplo, conocido en la técnica por proporcionar una mejora en la función de barrera de la piel bajo ciertas circunstancias, véase, por ejemplo. el artículo por Marie Lodén, titulado "Urea-containing moisturizers influence the barrier properties of normal skin", Arch Dermatol Res (1996) 288: pp 103-107. Véase también el artículo por M. Gloor, titulado "Do Urea/Ammonium Lactate Combinations Achieve Better Skin Protection and Hydration than Either Component Alone?", Skin Pharma. and Skin Applied Physiology, (2002) 15: pp 35-43/. Los hidratantes que contienen urea comercialmente disponible para tratar la piel seca normalmente muestran un contenido en grasa de aproximadamente el 20% o más en peso de la composición, y un contenido de urea normalmente no más del 5% en peso de la composición. Las composiciones tópicas que tienen un contenido en grasa de aproximadamente el 20% se formulan normalmente para ser bastante viscosas, tales como cremas y lociones, para no correr, y por lo tanto no son adecuadas para aplicarse directamente sobre la piel por medio de pulverización.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición hidratante tópica que tiene una función de mejora de la barrera de la piel para una aplicación fácil y conveniente a la piel que también tiene propiedades cosméticas favorables derivadas del bajo contenido en grasa.

Sumario de la invención

El objetivo anterior se ha logrado por medio de una composición hidratante tópica de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene de 2-9% en peso de urea, de 2-5% en peso de niacinamida y de 5-10,5% en peso de grasa, en donde la cantidad combinada de urea y nicinamida es al menos del 7% en peso de la composición.

Se ha encontrado que se puede obtener una mejora en la función de barrera de la piel también con urea en contenidos más bajos de grasa. La composición de la invención, por lo tanto, puede hacerse fácilmente pulverizable. De acuerdo con la presente invención, se puede obtener una función mejorada de la barrera de la piel similar a la de los productos comercialmente disponibles con la formulación baja en grasa de la invención.

El bajo contenido en grasa también puede mejorar las propiedades cosméticas de tacto de la piel de la composición de la invención.

De acuerdo con la invención, la mejora en la función de barrera de la piel con urea en el contenido bajo en grasa de la invención requiere la presencia de niacinamida (también conocida como nicotinamida).

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los niveles de hidratación de la piel después de la aplicación de formulaciones inventivas bajas en grasa (◊ y ▲), y una crema de referencia (■) que tiene un 5% o contenido de urea y grasa convencional. Los niveles de hidratación en la piel aumentaron durante al menos 24 horas después de la aplicación de todas las fórmulas ($n = 20$, $p < 0.05$).

La Figura 2 muestra los niveles de hidratación de la piel después de dos semanas de aplicación dos veces al día de dos formulaciones inventivas bajas en grasa (designadas 997-1.61, y 997-1.60, respectivamente) y de la crema de referencia con el nivel de grasa superior convencional ($n=17$). Todos los incrementos fueron significativos ($p < 0.05$).

La Figura 3 muestra la función de barrera de la piel mostrada por la pérdida de agua transepidérmica (de sus siglas en inglés, TEWL) después de la aplicación de lauril sulfato de sodio (SLS) en áreas después de dos semanas de aplicación dos veces al día de tres formulaciones bajas en grasa ($n=17$) de acuerdo con la invención. Los tratamientos se compararon con la piel no tratada que se consideró al 100%.

Descripción detallada

La composición tópica de la invención es una emulsión de aceite en agua en donde la urea se disuelve y se administra a la piel a través de la fase acuosa. La composición de la invención está compuesta en general de agua, aceite ligero, humectante y emolientes, urea, emulsionantes, conservantes e ingredientes que ajustan el pH.

Se ha sugerido la niacinamida para mejorar la función de barrera de la piel bajo ciertas circunstancias (Levin et al., J Clin Aesthet Dermatol. 2010 Feb; 3(2): 22-41). En consecuencia, en el estudio de Tanno et al., Br J Dermatol. 2000;

143: 524-531, como se refiere en la revisión anterior de Levin et al, se concluyó que la nicotinamida mejoraba la barrera de permeabilidad epidérmica.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que, en presencia de niacinamida, la urea proporcionará una función de barrera de la piel en formulaciones bajas en grasa. Incluso más sorprendentemente, se ha encontrado que la niacinamida proporciona únicamente una función de mejora de la barrera de la piel a bajas concentraciones, es decir, hasta el 5% en peso de la composición.

Si bien los experimentos presentados en este documento se han realizado utilizando el 3% y el 5% de niacinamida respectivamente, se cree que el efecto sinérgico observado también se logrará con una concentración del 2% de niacinamida, según lo indicado por Tanno et al. en sus estudios in vivo descritos anteriormente.

De acuerdo con los ensayos proporcionados en el presente documento, el efecto de refuerzo de la barrera de la piel observado de la invención parece requerir una cantidad total de urea y niacinamida de al menos 7% en peso en la composición tópica.

En su forma más general, la composición tópica de la invención comprende 2-9% en peso de urea, 2-5% de niacinamida y 5-10,5% en peso de grasa, en donde la cantidad combinada de urea y niacinamida es de al menos 7% en peso de la composición.

En general, los componentes principales de la composición de la invención son normalmente los siguientes:

Componente	Intervalo % Peso
Agua	Hasta 100
Humectantes	5-15
Grasas y aceites	5-10,5
Urea	2-9
Niacinamida	2-5
Agentes acondicionadores de la piel	1-5
Emulsionantes	1-5
Conservantes	1-5
Ingredientes de ajuste de pH	0,1-1

Grasa

Todas las grasas y aceites usados en la composición de la invención son fluidos a temperatura ambiente. Los aceites usados en la composición de la invención son los siguientes.

Componente (aceite)	Intervalo % Peso
Luz, p. ej. éster, aceites*	1-10
Aceites de triglicéridos naturales*	1-5
Aceite mineral o aceites de silicona*	0,1-5
*Todos los aceites utilizados en la formulación son de grado cosmético o superior.	

En realizaciones preferidas, la grasa comprende aceite de canola, preferiblemente representando un 20-50% en peso de la grasa total.

Urea

En realizaciones preferidas, la urea está contenida en una cantidad de 2 a 7% en peso de la composición, y más preferiblemente en una cantidad de hasta 5% en peso.

Aditivos adicionales

Con el fin de estabilizar la formulación de la invención, los ingredientes con varias funcionalidades también deben ser agregados. Las funcionalidades que pueden ser cruciales para la estabilidad de la formulación son los conservantes, los emulsionantes y hasta cierto punto los ingredientes que ajustan el pH. Algunos ingredientes añadidos pueden tener múltiples funciones, tales como también proporcionar funciones de acondicionamiento de la piel o humectantes, así como quelantes de iones metálicos, lo que mejora la estabilidad a largo plazo.

Los ingredientes funcionales adicionales usados en la composición de la invención se pueden resumir como los siguientes:

Componente*	Intervalo % Peso	Función
Emulsionantes	1-5	Emulsionante
Acondicionadores de la piel	0,1-10	Acondicionador de la piel
Espesantes	0,1-5	Emulsionante/espesante
Ingredientes de ajuste de pH o tampones	0-5	Ajuste de pH
Conservantes	0,1-5	Conservante
*Todos los ingredientes usados en la formulación son de grado cosmético o superior.		

Ejemplos

A continuación, la invención se ilustrará adicionalmente con referencia a ejemplos.

Ejemplo 1

Se preparó una formulación con las propiedades deseadas que tiene la siguiente composición.

INCI (UE)	% INCI
Agua	70,3
Glicerina	5,0
Urea	5,0
Isostearil isostearato	3,0
Niacinamida	3,0
Propilenglicol	3,0
Aceite de canola	3,0
Dimeticona	2,0
Isopropil miristato	2,0
Fenoxietanol	1,0
Poligliceril-6 estearato	0,9
Alantoina	0,5
Extracto de manteca de Karité	0,5

INCI (UE)	% INCI
Lactato de sodio	0,3
Acrilatos/C10-C30 de alquil acrilato crospolímero	0,2
Sorbato de potasio	0,1
Goma xantana	0,1
Poligliceril-6 behenato	0,1
Ácido láctico	<0,1
Ácido cítrico	<0,1
Total	100,0

Ejemplo 2

Se preparó una formulación con las propiedades deseadas que tiene la siguiente composición.

INCI (UE)	% INCI
Agua	71,4
Glicerina	5,0
Urea	5,0
Isostearil isostearato	3,0
Niacinamida	3,0
Propilenglicol	3,0
Aceite de canola	3,0
Isopropil miristato	2,0
Poligliceril-6 estearato	1,8
Fenoxietanol	1,0
Alantoina	0,5
Dimeticona	0,5
Lactato de sodio	0,3
Poligliceril-6 behenato	0,2
Sorbato de potasio	0,1
Ácido láctico	<0,1
Ácido cítrico	<0,1

INCI (UE)	% INCI
Total	100,0

Ejemplo 3

Se preparó una formulación con las propiedades deseadas que tiene la siguiente composición.

INCI (UE)	% INCI
Agua	75,4
Glicerina	5,0
Niacinamida	5,0
Propilenglicol	3,0
Isostearil isostearato	2,0
Urea	2,0
Aceite de canola	2,0
Poligliceril-6 estearato	1,8
Isopropil miristato	1,0
Fenoxietanol	1,0
Alantoina	0,5
Dimeticona	0,5
Lactato de sodio	0,3
Acrilatos/C10-C30 de alquil acrilato crospolímero	0,2
Poligliceril-6 behenato	0,2
Sorbato de potasio	0,1
Ácido láctico	<0,1
Ácido cítrico	<0,1
Total	100,0

Las tres formulaciones anteriores podrían transferirse fácilmente a un aerosol.

Se preparó una composición de baja viscosidad con sensación de sequedad en la piel a partir de grasa, 5% en peso de urea y niacinamida.

El siguiente estudio se realizó para investigar el efecto de refuerzo de la barrera de la fórmula de ensayo. Se necesitaron veinte voluntarios para cada producto de ensayo que se incluyeron en el estudio. El experimento se llevó a cabo como un estudio aleatorio doble ciego. La referencia fue la piel sin tratar. No se utilizaron otros productos para

el cuidado de la piel en los antebrazos durante toda la duración del estudio. El estudio se realizó con un período de lavado de tres días en el que no se pueden aplicar otros productos a los antebrazos, día 0-3. Los voluntarios recibieron instrucciones de aplicar la (s) crema (s) de ensayo en áreas predefinidas al azar de sus antebrazos internos dos veces al día, por la mañana y por la noche durante 2 semanas. Los voluntarios fueron instruidos para usar una cantidad definida de producto. Para evaluar la calidad de la piel después de dos semanas de la aplicación del producto, el TEWL y la hidratación de la piel se evaluaron el día 18. Antes de estas medidas, los voluntarios se lavaron los brazos en la mañana de las medidas con un jabón suave y se enjuagaron cuidadosamente con agua, después seque los brazos con una toalla.

Para evaluar la susceptibilidad a la irritación, las áreas tratadas y no tratadas de los antebrazos internos se expusieron a 50 µl de lauril sulfato de sodio (SLS) al 1% en agua desionizada durante 24 horas, aplicados en Finn Chambers el día 18. Mientras que se aplicaron el Finn Chambers, los voluntarios evitaron hacer ejercicio y también se usaron protectores para los brazos en caso de que se ducharan. Los Finn Chambers se retiraron el día 19 y cualquier disolución de SLS adherida a la piel se lavó con agua del grifo y los brazos se secaron con toallas de papel. Las áreas de aplicación se marcaron con un marcador permanente y el TEWL de cada sitio expuesto se mide 24 horas después de que se retiraron los Finn Chambers el día 20.

Resultados

La investigación mostró que las fórmulas de la invención con bajo contenido en grasa y propiedades cosméticas mejoradas eran tan eficientes para proporcionar hidratación inmediata a la piel como la formulación de referencia con alto contenido en grasa. Los niveles de hidratación también aumentaron durante al menos 24 horas después de la aplicación de la formulación, como se puede ver en la Figura 1. Un período de tratamiento de dos semanas con una aplicación dos veces al día también aumentó el nivel de hidratación de la piel, como se muestra en la Figura 2.

La calidad de la barrera de la piel se evaluó después de la aplicación dos veces al día durante dos semanas y se encontró que varias de las fórmulas de la invención investigadas con bajo contenido en grasa reforzaron tanto la piel como la fórmula de referencia con mayor contenido en grasa, que se muestra en la Figura 3. La evaluación de los resultados de los ensayos muestra que existe un efecto de refuerzo de la barrera de las fórmulas con un contenido en grasa del 5-10% y un contenido de urea entre el 2-5%. El efecto de refuerzo de la barrera depende de la presencia de niacinamida la cual se añadió en una cantidad de 3%, y 5%, respectivamente, pero no se pudieron observar beneficios reales con la cantidad mayor de adición. Sin embargo, cuando se omitió la niaciamida, no se observó ningún efecto de refuerzo de la barrera. El efecto de refuerzo de la barrera no se observa en concentraciones combinadas de urea y niacinamida inferiores al 7% a una concentración de grasa del 5%. Por lo tanto, parece que la concentración de grasa es menos importante que la cantidad combinada de urea y niacinamida y que el efecto de los dos últimos ingredientes es sinérgico. Los resultados detallados se pueden ver en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1. TEWL después de dos semanas de uso del producto y un día de exposición a SLS (n=17).

Formulación	60	73	74 (Comparativo)	75 (Comparativo)	78
Mediana	0,8185	0,7582	0,9082	0,9741	08603
p-valor	0,029	0,003	0,112	0,475	0,045
Niacinamida	3	3	3	-	5
Urea	5	5	2	5	2
Grasa	10,5	8,5	5	8,5	5
SheaTris	+	-	-	-	-

REIVINDICACIONES

1. Una composición hidratante tópica para aplicación en piel humana que contiene de 2-9% en peso de urea, de 2-5% en peso de niacinamida y una cantidad total de grasa de 5-10,5% en peso de la composición, en donde la cantidad total combinada de urea y niacinamida es de al menos el 7% en peso de la composición.

2. La composición hidratante tópica de la reivindicación 1, en donde el contenido de urea es de 2 a 5% en peso, más preferiblemente de 3 a 5% en peso de la composición.

3. La composición hidratante tópica de la reivindicación 1 o 2, en donde el contenido de niacinamida es aproximadamente de 3 a 5% en peso, más preferiblemente aproximadamente de 3% en peso de la composición.

4. La composición hidratante tópica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la grasa comprende aceite de canola, preferiblemente representando un 20-50% en peso del contenido total de grasa.

5. Un dispensador para dispensar un aerosol, que contiene la composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

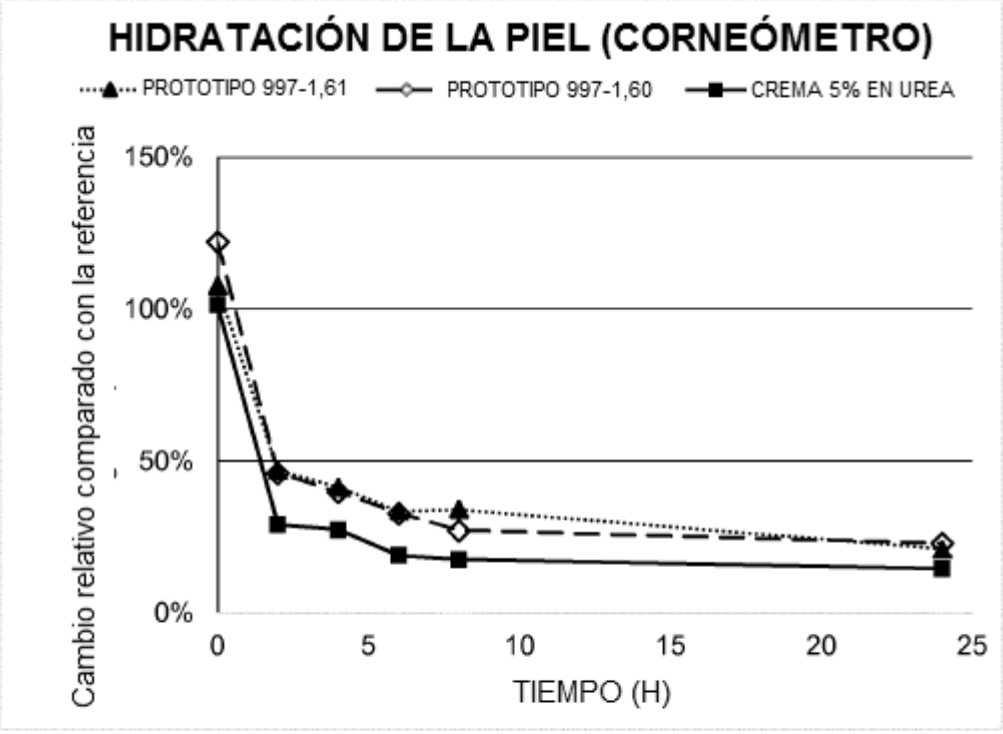

Figura 1

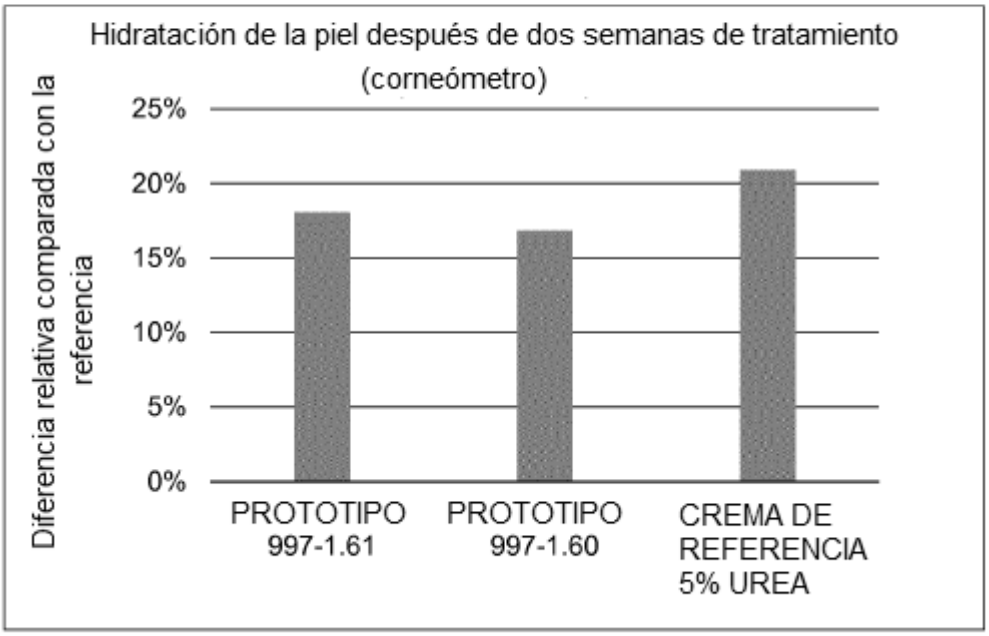

Figura 2

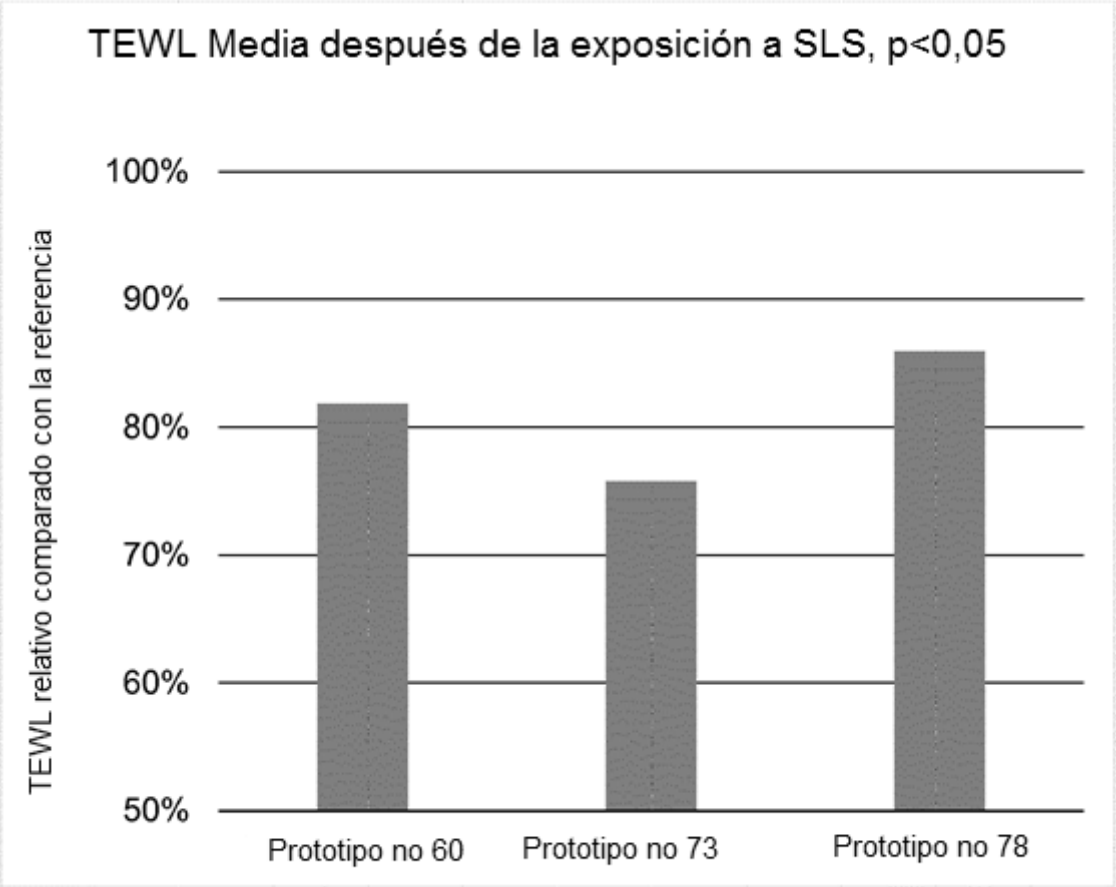
TEWL Media después de la exposición a SLS, p<0,05
TEWL relativo comparado con la referencia
100%
90%
80%
70%
60%
50%
Prototipo no 60
Prototipo no 73
Prototipo no 78

Figura 3