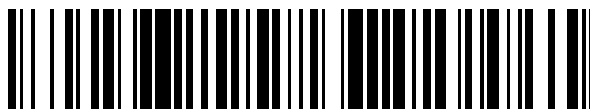


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 715**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34	(2006.01) A61K 47/36	(2006.01)
A61K 8/64	(2006.01) A61K 9/10	(2006.01)
A61K 8/65	(2006.01) A61K 47/42	(2007.01)
A61K 8/67	(2006.01) A61K 31/07	(2006.01)
A61K 8/73	(2006.01) A61K 36/55	(2006.01)
A61Q 19/08	(2006.01)	
A61K 9/00	(2006.01)	
A61K 47/10	(2007.01)	
A61K 47/18	(2007.01)	
A61K 47/26	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2010 PCT/US2010/023724**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2011 WO11099964**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2010 E 10845904 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2533762**

54 Título: **Formulaciones de retinol y procedimientos para su uso**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2019

73 Titular/es:
**BIOPELLE INC. (100.0%)
780 W. Eight Mile Road
Ferndale, MI 48220, US**

72 Inventor/es:
MILSTEIN, ELLIOTT

74 Agente/Representante:
PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 727 715 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

Formulaciones de retinol y procedimientos para su uso

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones y procedimientos para el tratamiento de la piel. Más en particular, la invención se refiere a formulaciones y procedimientos donde el ingrediente activo es un retinol. Más específicamente, la invención se refiere a formulaciones y procedimientos basados en composiciones no emulsionadas de retinol donde el retinol se pone en suspensión en un vehículo acuoso.

Antecedentes de la invención

El ácido retinoico es un agente muy eficaz para el tratamiento de una variedad de afecciones cutáneas que incluyen, sin carácter restrictivo, acné, fotoenvejecimiento, arrugas y otras similares. Un material de ácido retinoico concreto utilizado para el tratamiento de la piel es la tretinoína (ácido retinoico todo trans). Si bien el ácido retinoico es un material terapéutico sumamente eficaz, puede producir varios efectos secundarios no deseados que incluyen irritación cutánea y adelgazamiento de la piel, entre otros. Como consecuencia, las formulaciones tópicas que comprenden ácido retinoico se deben utilizar con precaución, y el control de la dosificación es fundamental. Para evitar efectos secundarios adversos, las terapias con ácido retinoico por lo general se basan en el uso de preparaciones tópicas de precursores de ácido retinoico y derivados.

El retinol es un miembro de la familia de la vitamina A y se puede convertir en ácido retinoico en condiciones de oxidación. Como se conoce en la técnica, cuando se aplica retinol en la piel, se puede bioconvertir en ácido retinoico, y esta reacción de conversión se promueve con la presencia de proteínas. Por este motivo, las preparaciones basadas en retinol son atractivas para uso como agentes terapéuticos para tratar una variedad de afecciones cutáneas puesto que pueden actuar, de manera controlada, para proporcionar ácido retinoico a la piel. Sin embargo, el retinol es un material soluble en grasas y tiene solubilidad muy baja en vehículos acuosos. Este problema de la solubilidad ha limitado el uso de las formulaciones basadas en retinol.

En algunos casos, para superar las desventajas de utilizar un material terapéutico basado en aceite, se han preparado preparaciones emulsionadas de retinol. Según se entiende en la técnica, una formulación emulsionada comprende una microestructura que tiene una fase oleosa dispuesta en una fase acuosa continua (emulsión de aceite en agua) o una fase acuosa dispuesta en una fase oleosa continua (emulsión de agua en aceite). En una emulsión, la primera fase puede estar presente en forma de vesículas diferenciadas o en estructuras de capas (laminar) que se disponen en las fases continuas. En el contexto de la presente descripción, se entiende que todas dichas formulaciones de doble fase son emulsiones. Una emulsión típica requiere que haya un agente emulsionante para evitar que las fases separen y, por ende, destruyan la emulsión. El agente emulsionante comprende una molécula que tiene una parte oleofílica que se une al material que comprende la fase oleosa y una parte hidrofílica que se une a la fase acuosa.

Si bien las preparaciones emulsionadas de retinol son conocidas, se ha descubierto que las preparaciones emulsionadas de retinol son menos eficaces cuando se usan como agentes tópicos para el tratamiento de la piel. Esto sucede porque la estructura emulsionada inhibe la absorción de retinol por parte de la piel y su bioconversión posterior en la forma activa de ácido retinoico. Como consecuencia, se ha descubierto que las formulaciones para tratamiento de la piel basadas en retinol tienen una utilidad limitada y, por ende, en su lugar, generalmente se utilizan formulaciones basadas en ácido retinoico más riesgosas. Como se explicará más adelante, la presente invención proporciona preparaciones de retinol de base acuosa no emulsionadas que son sumamente eficaces para tratar diversas afecciones cutáneas.

50 Breve descripción de la invención

Se describe una composición para el tratamiento de la piel que comprende una suspensión acuosa no emulsionada de retinol. La composición además puede incluir al menos una especie de proteína, y algunas proteínas que se pueden utilizar en la invención incluyen colágeno y elastina. La composición puede incluir otros ingredientes tales como ácido hialurónico así como también agentes adicionales que incluyen espesantes, fragancias, agentes colorantes, conservantes y tampones.

Las composiciones específicas incluyen, en términos de peso, retinol al 0,1-5,0 % y al menos una especie de proteína al 1-20 %, junto con agua y al menos un agente dispersante que funciona para poner el retinol en suspensión. La composición se caracteriza porque no es una emulsión y el retinol se pone en suspensión en el agua. En casos

específicos, el retinol está en forma de una pluralidad de gotas que tienen un tamaño que oscila entre 5 y 500 micrones.

Otra composición específica comprende, en términos de peso, retinol al 0,1-5 %, colágeno soluble al 1-15 %, elastina hidrolizada al 0,5-5 %, ácido hialurónico al 0,2-2 %, glicerina al 0,5-10 %, uno o más agentes dispersantes y agua.

5 También se describen otras composiciones así como procedimientos para preparar y utilizar las composiciones.

Descripción detallada de la invención

- La presente invención reconoce que el retinol puede ser un agente sumamente eficaz para el tratamiento de la piel
- 10 cuando se aplica en ella en un vehículo no emulsionado. De manera específica, la presente invención reconoce que el retinol se puede combinar en una suspensión de gotas finas que se dispersan en un vehículo acuoso, y que esta suspensión tendrá utilidad mejorada en comparación con las preparaciones emulsionadas. Este hallazgo es contraintuitivo e inesperado. Las composiciones emulsionadas son fáciles de preparar y en la técnica se consideran el vehículo óptimo para proporcionar retinol a la piel. Las suspensiones son mucho más difíciles de preparar que las
- 15 emulsiones. Asimismo, en la técnica anterior no había motivo para esperar que las suspensiones de retinol fueran más eficaces que las emulsiones como tratamiento tópico para la piel. Por lo tanto, en la técnica anterior nunca se consideraron o emplearon suspensiones de retinol para el tratamiento de afecciones cutáneas, y dicha técnica anterior no anticipó el efecto terapéutico potenciado de las suspensiones de la presente invención.
- 20 De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que una composición para el tratamiento de la piel que comprende una suspensión acuosa no emulsionada de un retinol es sumamente eficaz en el tratamiento tópico de una variedad de afecciones cutáneas. En la técnica, el término «retinol» se utiliza, en líneas generales, para referirse a una familia de materiales de la fórmula general $C_{20}H_{30}O$ que tiene un grupo hidroxilo terminal. El término «retinol» también se utiliza para referirse a ésteres y otros derivados de este alcohol puesto que estos materiales se suelen
- 25 encontrar en los sistemas biológicos como precursores del retinol. En el contexto de la presente descripción, se entiende que el término «retinol» incluye todos dichos materiales.

- Los materiales de la presente invención se caracterizan de manera específica porque las composiciones no comprenden ningún tipo de estructura emulsionada. Como tales, no incluyen ningún material que, en la formulación,
- 30 funcione para unirse a un material de fase oleosa y a un material de fase acuosa para formar una estructura de emulsión vesicular o laminar. Se ha de entender que las composiciones de la presente invención pueden incluir materiales que pueden funcionar como emulsionantes en otros sistemas, siempre y cuando dichos materiales no funcionen en las presentes formulaciones para formar o preservar ninguna emulsión. Las composiciones de la presente invención pueden incluir dispersantes u otros agentes promotores de suspensión que, mediante acción
- 35 electrostática, control reológico o algún otro mecanismo, mantienen el retinol en suspensión. Como se detalló anteriormente, las suspensiones de la presente invención se diferencian de las emulsiones por la ausencia de un agente emulsionante que se une al retinol y a la fase acuosa. La distinción es significativa puesto que se cree que, gracias a ella, las suspensiones de la presente invención tienen un mayor efecto terapéutico que las preparaciones emulsionadas comparables.

- 40 Las composiciones de la presente invención además incluyen otros ingredientes que potencian su rendimiento. En un grupo concreto de casos, las formulaciones incluyen una o más proteínas en ellas, y se ha descubierto que la inclusión de una proteína puede potenciar la bioconversión del retinol en ácido retinoico. Normalmente, las proteínas están presentes en forma solubilizada. Algunas de las proteínas que se incluyen en las formulaciones de la presente
- 45 invención incluyen colágeno soluble y elastina hidrolizada. Las composiciones también pueden incluir otros ingredientes que potencien su rendimiento, tal como ácido hialurónico. Las composiciones también pueden incluir ingredientes auxiliares según se conoce en la técnica y estos pueden incluir espesantes, fragancias, agentes colorantes, conservantes, tampones e ingredientes similares.

- 50 La cantidad de retinol presente en la composición dependerá de las aplicaciones concretas. En algunos casos, se ha descubierto que la concentración del retinol oscilará entre 0,1 y 5,0 %. Esta concentración se proporciona según el peso y, a menos que se indique lo contrario, todas las concentraciones proporcionadas en el presente documento son en términos de peso/peso. En algunos casos en los cuales se incorporan proteínas, estas normalmente estarán presentes en una cantidad de 1-20 %; aunque también se contemplan concentraciones superiores o inferiores. El
- 55 ácido hialurónico, cuando se incluye, está normalmente presente en una concentración de 0,1-5 %.

Un grupo concreto de composiciones de la presente invención se puede formular como una dispersión acuosa que incluye al menos los siguientes materiales que potencian su rendimiento:

- 60 retinol al 0,1-5 %;

colágeno soluble al 1-15 %;
elastina hidrolizada al 0,5-5 %;
ácido hialurónico al 0,2-2 %; y
glicerina al 0,5-10 %.

5

La composición anterior también puede incluir agentes adicionales y, en un grupo concreto de casos, la composición además incluye:

- propilenglicol al 0,5-5 %;
10 acetato de tocoferilo al 0,1-2 %;
extracto de semillas de linum usitatissimum (linaza) al 0,5-5 %;
aluminosilicato de magnesio al 0,5-5 %;
octoxinol-9 al 0,1-3 %;
quaternium-15 al 0,1-2 %;
15 polisorbato 20 al 0,1-5 %; y
goma xantano al 0,1-2 %.

Una composición concreta de la presente invención comprende:

- 20 aluminosilicato de magnesio al 0,99 %;
colágeno soluble al 8,00 %;
elastina hidrolizada al 2,00 %;
ácido hialurónico al 1,00 %;
extracto de semillas de linum usitatissimum (linaza) al 0,98 %;
25 retinol al 1,00 %;
acetato de tocoferilo al 0,50 %;
octoxinol-9 al 0,80 %;
quaternium-15 al 0,30 %;
propilenglicol al 0,90 %;
30 glicerina al 3,00 %;
polisorbato 20 al 1,00 %;
goma xantano al 0,50 %; y
agua balanceada.
- 35 En otro grupo de formulaciones, el componente de retinol se emplea en forma de una mezcla premezclada 50/50 de retinol y polisorbato 20. Esto es aconsejable y se ha de entender que no es necesario emplear la mezcla pre-mezclada. Una formulación de este tipo comprende:

- aluminosilicato de magnesio al 0,99 %;
40 colágeno soluble al 8,00 %;
elastina hidrolizada al 2,00 %;
hialuronato sódico al 1,00 %;
extracto de semillas de linum usitatissimum (linaza) al 0,98 %;
retinol/polisorbato (mezcla 50/50) al 1,00 %;
45 acetato de tocoferilo al 0,50 %;
octoxinol-9 al 0,80 %;
quaternium-15 al 0,30 %;
propilenglicol al 0,90 %;
glicerina al 3,00 %;
50 goma xantano al 0,50 %;
amarillo N.º 5 (disolución al 1 %) al 0,12 %; y
agua balanceada.

Una segunda formulación de este tipo comprende:

- 55 aluminosilicato de magnesio al 0,99 %;
colágeno soluble al 8,00 %;
elastina hidrolizada al 2,00 %;
hialuronato sódico al 1,00 %;
60 extracto de semillas de linum usitatissimum (linaza) al 0,98 %;

- retinol/polisorbato (mezcla 50/50) al 2,00 %;
acetato de tocoferilo al 0,50 %;
octoxinol-9 al 0,80 %;
polisorbato 20 al 2,50 %;
5 quaternium-15 al 0,30 %;
propilenglicol al 0,90 %;
glicerina al 3,00 %;
goma xantano al 0,50 %;
amarillo N.º 5 (disolución al 1 %) al 0,22 %; y
10 agua balanceada.

- Las formulaciones anteriores se pueden preparar de manera sencilla dispersando retinol líquido, y los otros componentes, en un vehículo acuoso. La dispersión se puede facilitar utilizando una mezcladora, molino, o instrumento similar. En algunos casos, el tamaño de partícula o gota del retinol oscila entre 5 micrones y 500 micrones; aunque
15 también se pueden utilizar otros tamaños en formulaciones concretas.

En un protocolo terapéutico típico, la composición se aplica en la piel una o dos veces al día; aunque se pueden utilizar otro esquemas de aplicación en casos concretos.

- 20 Lo mencionado anteriormente es descriptivo de algunas realizaciones e implementaciones concretas de la presente invención y pretende ilustrar los principios generales de la misma, y no limitar su práctica. Otras modificaciones y variaciones serán evidentes para los expertos en la materia en función de las enseñanzas presentadas en este documento. Son las siguientes reivindicaciones, incluyendo todos los equivalentes, las que definen el alcance de la invención.

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el tratamiento de la piel, comprendiendo dicha composición:
 - 5 una suspensión acuosa no emulsionada de retinol, que además incluye al menos una especie de proteína seleccionada de entre el grupo compuesto por: colágeno, elastina y combinaciones de estos.
2. La composición de la reivindicación 1, que además incluye ácido hialurónico.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1, que además incluye un ingrediente auxiliar seleccionado de entre el grupo compuesto por: espesantes, fragancias, agentes colorantes, conservantes, tampones y combinaciones de estos.
4. Una composición para el tratamiento de la piel, comprendiendo dicha composición, en términos de peso:
 - 15 retinol al 0,1-5,0 %;
 - al menos una especie de proteína al 1-20 %; y
 - agua, estando dicha composición **caracterizada porque** no es una emulsión, y dicho retinol se pone en suspensión en dicha agua.
- 20 5. La composición de la reivindicación 4, donde dicho retinol está en forma de gotas con un tamaño que oscila entre 5 y 500 micrones.
- 25 6. La composición de la reivindicación 4, que además incluye 0,1-5 % en peso de ácido hialurónico.
7. Una composición para el tratamiento de la piel, comprendiendo dicha composición, en términos de peso:
 - retinol al 0,1-5 %;
 - 30 colágeno soluble al 1-15 %;
 - elastina hidrolizada al 0,5-5 %;
 - ácido hialurónico al 0,2-2 %; y
 - glicerina al 0,5-10 %; y
 - 35 el resto es agua; estando dicha composición además **caracterizada porque** no incluye ningún tipo de estructura emulsionada.
8. La composición de la reivindicación 7, que además incluye, en términos de peso, al menos uno de:
 - 40 propilenglicol al 0,5-5 %;
 - acetato de tocoferilo al 0,1-2 %;
 - extracto de semillas de linum usitatissimum (linaza) al 0,5-5 %;
 - aluminosilicato de magnesio al 0,5-5 %;
 - octoxinol-9 al 0,1-3 %;
 - 45 quaternium-15 al 0,1-2 %;
 - polisorbato 20 al 0,1-5 %; y
 - goma xantano al 0,1-2 %.
9. Una composición para el tratamiento de la piel, comprendiendo dicha composición, en términos de peso:
 - 50 aluminosilicato de magnesio al 0,99 %;
 - colágeno soluble al 8,00 %;
 - elastina hidrolizada al 2,00 %;
 - hialuronato sódico al 1,00 %;
 - 55 extracto de semillas de linum usitatissimum (linaza) al 0,98 %;
 - retinol/polisorbato 20 (mezcla 50/50) al 1,00 %;
 - acetato de tocoferilo al 0,50 %;
 - octoxinol-9 al 0,80 %;
 - quaternium-15 al 0,30 %;
 - 60 propilenglicol al 0,90 %;

glicerina al 3,00 %;
goma xantano al 0,50 %; y

agua balanceada; estando dicha composición además **caracterizada porque** no incluye ningún tipo de estructura emulsionada.

10. La composición de la reivindicación 9, que además incluye uno o más agentes auxiliares seleccionados de entre el grupo compuesto por: agentes colorantes, fragancias, agentes espesantes, tampones y conservantes.

10 11. Una composición para el tratamiento de la piel, comprendiendo dicha composición, en términos de peso:

aluminosilicato de magnesio al 0,99 %;
colágeno soluble al 8,00 %;
elastina hidrolizada al 2,00 %;
15 hialuronato sódico al 1,00 %;
extracto de semillas de linum usitatissimum (linaza) al 0,98 %;
retinol/polisorbato 20 (mezcla 50/50) al 2,00 %;
acetato de tocoferilo al 0,50 %;
octoxinol-9 al 0,80 %;
20 polisorbato 20 al 2,50 %;
quaternium-15 al 0,30 %;
propilenglicol al 0,90 %;
glicerina al 3,00 %;
goma xantano al 0,50 %; y

25 agua balanceada; estando dicha composición además **caracterizada porque** no incluye ningún tipo de estructura emulsionada.

12. La composición de la reivindicación 11, que además incluye uno o más agentes auxiliares seleccionados de entre el grupo compuesto por: agentes colorantes, fragancias, agentes espesantes, tampones y conservantes.

13. Una composición para usar en el tratamiento de la piel, comprendiendo dicha composición, en términos de peso:

35 retinol al 0,1-5,0 %;
al menos una especie de proteína al 1-20 %; y
el resto es agua;

donde dicha composición está **caracterizada porque** no es una emulsión, y dicho retinol se pone en suspensión en agua.