

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 323**

51 Int. Cl.:

C07D 311/00	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01)
A61K 8/368	(2006.01)
A61K 8/49	(2006.01)
A61Q 19/00	(2006.01)
A61Q 19/08	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2013 PCT/US2013/064466**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14059228**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2013 E 13844959 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 2906547**

54 Título: **Composiciones cosméticas que contienen al menos un hidrótrópico y al menos un compuesto activo**

30 Prioridad:

**12.10.2012 US 201213650933
12.10.2012 US 201213651038
12.10.2012 US 201213650774**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2020

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)
14, rue Royale
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**LAUTEN, ELIZABETH, HUNTER;
SIMONNET, JEAN-THIERRY;
PAN, ZHI y
BALOOCH, GUIVE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 768 323 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones cosméticas que contienen al menos un hidrótrofo y al menos un compuesto activo

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a composiciones cosméticas acuosas que comprenden al menos un hidrótrofo y al menos un compuesto activo. Los compuestos activos que son útiles en las composiciones de la presente invención incluyen compuestos fenólicos (por ejemplo, polifenoles), adenosina y análogos de adenosina y otros compuestos que son útiles para ayudar a frenar el efecto de envejecimiento y daño de la piel.

Compuestos activos que son compuestos fenólicos

La formación de radicales libres es un mecanismo central ampliamente aceptado que da lugar a envejecimiento de la piel. Los radicales libre son moléculas muy reactivas con electrones desemparejados que pueden dañar directamente diversas membranas celulares, lípidos, proteínas, ARN y ADN. Los efectos dañinos de estas especies de oxígeno reactivo se inducen de forma interna durante el metabolismo normal y externamente a través de diversas agresiones oxidativas. La exposición a UV y la contaminación ambiental pueden acelerar el envejecimiento de la piel produciendo radicales libres en la piel. Los antioxidantes protegen a las células del daño de agresión oxidativa eliminando radicales libres e inhibiendo las siguientes reacciones de oxidación. La aplicación tópica de antioxidantes se usa ampliamente en productos de cuidado de la piel para evitar el envejecimiento de la piel.

Los fenoles/polifenoles, los antioxidantes más abundantes en la dieta, son bien conocidos como antioxidantes muy eficaces. Se han estudiado ampliamente en la prevención de enfermedades degenerativas, particularmente enfermedades cardiovasculares y cánceres. Muchos fenoles/polifenoles se han formulado en productos de complementos nutritivos y de consumo. Sin embargo, la solubilidad de la mayoría de fenoles/polifenoles es muy limitada, especialmente en agua, lo que disminuye sus aplicaciones y potencial biológico en cosméticos. Por tanto, hay una necesidad de métodos de aumentar la solubilidad en agua de los fenoles/polifenoles.

Las aplicaciones y potencial biológico de muchos fenoles/polifenoles en cosmética están limitadas debido a su mala solubilidad. Diversos sistemas de suministro, tales como vehículos de gel (publicación de solicitud de Estados Unidos 20020086042) o nanocristales (publicación de solicitud d Estados Unidos 2010/0047297) o modificación química de los polifenoles (publicaciones de solicitud de Estados Unidos 20090233876, 20080095866 y 20080176956) se han usado para obtener mejor solubilidad de los fenoles/polifenoles. Sin embargo, estas estrategias tienen inconvenientes. Algunas están ligadas a sistemas de suministro específicos. La modificación de fenoles/polifenoles aumenta los costes, la mejora de la solubilidad aún es limitada y las modificaciones pueden reducir la actividad de los fenoles/polifenoles.

Otras soluciones al problema de la mala solubilidad incluyen el uso de solubilizantes tales como disolventes orgánicos fuertes (patente de Estados Unidos 5532012) y glucósidos de diterpeno (publicación de solicitud de Estados Unidos 2011/0033525). No obstante, estas soluciones no tienen buena seguridad, y no son necesariamente compatibles con las formulaciones cosméticas. Además, la mayor parte del tiempo, cuando se añade agua a dichas composiciones, la solubilidad de los fenoles/polifenoles disminuye drásticamente.

Por tanto, sigue habiendo una necesidad de métodos para mejorar la solubilidad en agua de compuestos fenólicos, incluyendo polifenoles, para usos cosméticos y otros usos.

Compuestos activos que son adenosina o análogos de adenosina

La adenosina es un nucleósido purínico endógeno que modula muchos procesos fisiológicos. Se sabe que, en cuanto a agresiones o lesiones, la adenosina proporciona principalmente citoprotección que evita el daño tisular en trastorno como hipoxia, isquemia y convulsiones (Sebastião AM, Ribeiro JA (2009), "Adenosine receptors and the central nervous system", Handb Exp Pharmacol. 193:471-534). También se cree que la adenosina es un agente antiinflamatorio en uno de sus receptores de señalización celular, A2A. (Trevethick MA, Mantell SJ, Stuart EF, Barnard A, Wright KN, Yeadon M (octubre de 2008), "Treating lung inflammation with agonists of the adenosine A2A receptor: promises, problems and potential solutions". Br. J. Pharmacol. 155 (4): 463-74)) El tratamiento tópico de adenosina en sitios con heridas pueda aumentar drásticamente la reparación y reconstrucción tisular. (Hasko G, Linden J, Cronstein B, Pacher P (septiembre de 2008). "Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases". Nat Rev Drug Discov 7 (9): 759-70; Nakav S, Chaimovitz C, Sufaro Y (2008). Bozza, Patricia, ed. "Anti-Inflammatory Preconditioning by Agonists of Adenosine A1 Receptor". PLoS ONE 3 (5): e2107).

En el dominio cosmético, la adenosina y sus análogos son compuestos activos importantes para el antienvjecimiento de la piel debido a su función en aumentar la síntesis de ADN/proteína en células dérmicas. Se ha aplicado ampliamente en muchos productos de cuidado de la piel para mejorar el aspecto visual de la piel, tal como suavizar líneas finas y reducir arrugas de la piel y relajar los músculos implicados en el movimiento y la expresión facial.

Sin embargo, la solubilidad de la adenosina es muy limitada, especialmente en agua, lo que suprime su potencial biológico en cosmética. Por tanto, sigue habiendo una necesidad de métodos para mejorar la solubilidad en agua de adenosina para uso cosmético.

La solicitud de Estados Unidos publicada 20040146474, L'Oreal, divulga métodos para suavizar las líneas y relajar la piel con adenosina y análogos de adenosina. Las patentes de Estados Unidos 6423327 y 6645513, Universidad de Massachusetts, divulgan el tratamiento de la piel con adenosina o un análogo de adenosina. La solicitud de Estados Unidos publicada 20070232561, King Pharmaceuticals Inc., divulga composiciones farmacéuticas para promover la curación de heridas. Las composiciones farmacéuticas contienen alta concentración (de un 10 a un 70 % p/p) de glicoles y un agente espesante, y consiguieron una concentración final de un 0,00001 a un 0,10 % p/p para análogos de adenosina.

La solicitud de Estados Unidos publicada 20080219927, A.B. Thakur *et al.*, divulga formulaciones de derivados de adenosina para imágenes médicas. Las formulaciones contienen un disolvente compuesto de agua e hidroxipropil-β-ciclodextrina para formar una composición estable de análogos o derivados de adenosina que pueden usarse para imágenes por perfusión miocárdica. La solicitud de Estados Unidos publicada 20110152214, Trustees of Tufts College, divulga un sistema de liberación de adenosina basado en polímero de seda con potencial terapéutico para el tratamiento de epilepsia.

Otros compuestos activos

El mercado de cosméticos ha empezado a incluir muchos ingredientes activos en formulaciones para ayudar a frenar el efecto de envejecimiento y daño de la piel. Desafortunadamente, la eficacia de algunas de estas moléculas se reduce debido a las propiedades de barrera natural de la membrana de la piel. En particular, la capa del estrato córneo más externa muestra poca permeabilidad de la piel de compuestos que son hidrófilos, muy lipófilos, de alto peso molecular o cargados.

Por ejemplo, la penetración transdérmica de moléculas activas es especialmente relevante para productos diseñados para proteger la piel del fotoenvejecimiento. En este caso, los rayos UVA largos penetran profundamente en la epidermis y producen radicales libres que pueden causar efectos en la salud a largo plazo. Los antioxidantes pueden proteger las células de este daño eliminando los radicales libres e inhibiendo las reacciones de oxidación. Sin embargo, las investigaciones han demostrado que para que muchas moléculas activas, tales como antioxidantes sean eficaces, también deben residir en la epidermis.

La técnica más común para aumentar el suministro transdérmico es usar potenciadores de la penetración. Aunque muchos potenciadores de la penetración químicos, tales como disolventes, funcionan bien alterando la estructura lipídica laminar de la piel, muchos de ellos son tóxicos, irritantes, alergénicos o no adecuados para formulaciones cosméticas que cubren zonas grandes (a diferencia de los parches transdérmicos farmacéuticos típicos).

Otras técnicas para aumentar el suministro transdérmico de compuestos activos, depende de los sistemas de suministro tales como liposomas en combinación con disolventes. El documento US 2006/0110439 divulga un sistema de suministro que contiene liposomas y disolventes para aumentar la penetración de un compuesto activo. La patente de Estados Unidos 6355657 divulga un sistema para suministro percutáneo del opioide loperamida que combina un disolvente orgánico y potenciadores de la penetración de ácido graso/alcohol graso, tales como ácido oleico, alcohol oleílico, etoxidiglicol, laurocapram, ácido alcanocarboxílico, sulfóxido de dimetilo, lípidos polares o n-metil-2-pirrolidona.

Aunque muchas aplicaciones cosméticas requieren la adición de potenciadores de la penetración para compuestos activos eficaces, los potenciadores deben superar las dificultades añadidas y necesidades de ser seguros, reversibles y que puedan funcionar en una forma o dosis cosmética. Además, estos potenciadores no deben interferir con la molécula activa de manera que comprometa la actividad de la molécula. Por tanto, hay una necesidad de composiciones que aumenten la biodisponibilidad transdérmica de compuestos activos.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a composiciones cosméticas acuosas que comprenden al menos un hidrótrofo y al menos un compuesto activo. Los compuestos activos que son útiles en las composiciones de la presente invención incluyen compuestos fenólicos (por ejemplo, polifenoles), adenosina y análogos de adenosina y otros compuestos que son útiles para ayudar a frenar el efecto de envejecimiento y daño de la piel.

Compuestos activos que son compuestos fenólicos

El presente texto divulga composiciones acuosas que comprenden (a) al menos un compuesto fenólico y (b) al menos un hidrótrofo en una cantidad eficaz para solubilizar dicho al menos un compuesto fenólico en agua. El hidrótrofo puede ser un hidrótrofo cosméticamente aceptable, tal como nicotinamida, cafeína, PCA de sodio, salicilato de sodio, urea o hidroxietilurea. El compuesto fenólico puede ser cualquier tipo de fenol o polifenol.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición cosmética acuosa que comprende (a) al menos un compuesto activo que es al menos un polifenol, adenosina o vitamina C; (b) al menos un hidrótrofo que es nicotinamida y cafeína; y (c) agua, en la que dicho hidrótrofo está presente en una cantidad de un 0,1 % a un 20 % basada en el peso total de la composición para solubilizar dicho al menos un compuesto activo en dicha agua.

El texto también divulga un método para preparar una composición acuosa que comprende incluir en dicha composición al menos un compuesto fenólico y al menos un hidrótrofo en una cantidad suficiente para solubilizar dicho compuesto fenólico en agua.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una composición cosmética acuosa que comprende incluir en dicha composición al menos un compuesto activo que es al menos un polifenol, adenosina o vitamina C; al menos un hidrótrofo que es nicotinamida y cafeína; y (c) agua, en el que dicho hidrótrofo está presente en una cantidad de un 0,1 % a un 20 % basada en el peso total de la composición para solubilizar dicho compuesto activo en dicha agua.

El texto divulga además un método que comprende aplicar una composición acuosa a la piel, comprendiendo la composición acuosa (a) al menos un compuesto fenólico y (b) al menos un hidrótrofo en una cantidad eficaz para solubilizar el al menos un compuesto fenólico en la fase acuosa.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un método que comprende aplicar una composición cosmética acuosa a la piel, comprendiendo dicha composición acuosa (a) al menos un compuesto activo que es al menos un polifenol, adenosina o vitamina C; (b) al menos un hidrótrofo que es nicotinamida y cafeína; y (c) agua, en el que dicho hidrótrofo está presente en una cantidad de un 0,1 % a un 20 % basada en el peso total de la composición para solubilizar dicho al menos un compuesto activo en dicha agua.

Compuestos activos que son adenosina o análogos de adenosina

Un aspecto de la presente invención proporciona composiciones acuosas que comprenden (a) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en adenosina y análogos de adenosina, y (b) al menos un hidrótrofo en una cantidad eficaz para solubilizar el al menos un compuesto de (a) en agua. El compuesto de componente (a) puede ser adenosina, o un análogo de adenosina, o cualquier combinación de análogos de adenosina o adenosina y uno o más análogos de adenosina. El hidrótrofo puede ser un hidrótrofo cosméticamente aceptable, tal como nicotinamida, cafeína, PCA de sodio, salicilato de sodio, urea o hidroxietilurea.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para preparar una composición acuosa que comprende incluir en la composición (a) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en adenosina y análogos de adenosina, y (b) al menos un hidrótrofo en una cantidad eficaz para solubilizar el al menos un compuesto de (a) en agua.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un método que comprende aplicar una composición acuosa a la piel, comprendiendo la composición acuosa (a) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en adenosina y análogos de adenosina, y (b) al menos un hidrótrofo en una cantidad eficaz para solubilizar dicho al menos un compuesto (a) en la fase acuosa.

Otros compuestos activos

El presente texto divulga una composición acuosa que comprende a) al menos un hidrótrofo y b) al menos un compuesto activo, en la que el al menos un hidrótrofo está presente en una cantidad eficaz para aumentar la penetración transdérmica del compuesto activo. Preferiblemente, el hidrótrofo es un hidrótrofo cosméticamente aceptable, tal como nicotinamida, cafeína, PCA de sodio o salicilato de sodio. El compuesto activo puede ser poco soluble en agua, lo que requiere la necesidad de solubilizarlo por el propio hidrótrofo (o una combinación de hidrótrofos) o una molécula hidrófila que se disuelva fácilmente. Por tanto, las composiciones acuosas de la presente invención son eficaces para aumentar la biodisponibilidad del al menos un compuesto activo o molécula para aplicaciones tópicas.

El presente texto divulga además un método para aumentar la biodisponibilidad de una molécula activa (por ejemplo, en aplicaciones tópicas) que comprende aplicar una composición acuosa a la piel, comprendiendo la composición a) al menos un hidrótrofo y b) al menos un compuesto activo, en el que el al menos un hidrótrofo está presente en una cantidad eficaz para aumentar la penetración transdérmica del compuesto activo.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para aumentar la biodisponibilidad de una molécula activa que comprende aplicar una composición acuosa a la piel, comprendiendo dicha composición a) al menos un compuesto activo que es al menos un polifenol, adenosina o vitamina C; b) al menos un hidrótrópico que es nicotinamida y cafeína; y c) agua, en el que dicho hidrótrópico está presente en una cantidad de un 0,1 % a un 20 % basada en el peso total de la composición para aumentar la penetración transdérmica del compuesto activo.

Un aspecto adicional del texto divulga un método de preparación de una composición acuosa que comprende incluir en la composición al menos un hidrótrópico y al menos un compuesto activo o molécula, en el que el al menos un hidrótrópico está presente en una cantidad eficaz para aumentar la penetración transdérmica del compuesto activo.

Estos y otros aspectos de la invención se muestran en las reivindicaciones adjuntas, y se describen en mayor detalle en la descripción detallada de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un gráfico de solubilidad de baicalina como una función de la concentración de nicotinamida.

La figura 2 muestra un gráfico de la solubilidad de baicalina como una función de la concentración de cafeína.

La figura 3 muestra una representación en diagrama del ensayo de modelo de bicapa lipídica.

La figura 4A y la figura 4B muestran una tabla de liberación de glucosa a partir de lípidos en presencia de hidrótrópicos, y un gráfico de liberación de glucosa después de la presencia de hidrótrópicos.

La figura 5A y la figura 5B muestran gráficos de la profundidad de penetración de la vitamina C y baicalina en piel humana *ex vivo*.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones cosméticas acuosas que comprenden al menos un hidrótrópico y al menos un compuesto activo. Los compuestos activos que son útiles en las composiciones de la presente invención incluyen compuestos fenólicos (por ejemplo, polifenoles), adenosina y análogos de adenosina y otros compuestos que son útiles para ayudar a frenar el efecto de envejecimiento y daño de la piel.

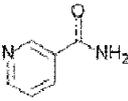
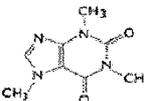
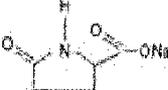
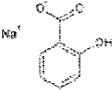
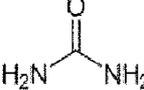
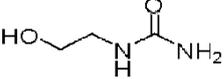
Hidrótrópicos

Los hidrótrópicos (o agentes hidrótrópicos) son una clase diversa de compuestos solubles en agua que se caracterizan por una estructura molecular anfífila y la capacidad de aumentar drásticamente la solubilidad de moléculas orgánicas poco solubles en agua.

La mayoría de los hidrótrópicos tienen estructura aromática con un resto iónico, mientras que algunos de ellos son cadenas de alquilo lineales, como se enumera en la tabla a continuación. Aunque los hidrótrópicos se parecen notablemente a los tensioactivos y tienen la capacidad de reducir la tensión superficial, sus pequeñas unidades hidrófobas y su cadena de alquilo relativamente corta los distingue como una clase diferente de anfífilos. Por consiguiente, su hidrofobia no es suficiente para crear estructuras autoasociadas bien organizadas, tales como micelas, incluso con una alta concentración.

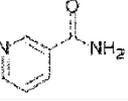
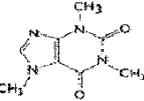
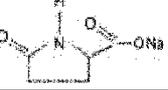
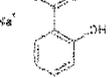
Las moléculas hidrótrópicas comunes incluyen: 1,3-bencenodisulfonato de sodio, benzoato de sodio, 4-piridincarboxilato de sodio, salicilato de sodio, bencenosulfonato de sodio, cafeína, p-toluenosulfonato de sodio, butilmonoglicolsulfato de sodio, ácido 4-aminobenzoico HCl, cumenosulfonato de sodio, *N,N*-dietilnicotinamida, *N*-picolilnicotinamida, *N*-alilnicotinamida, 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina, resorcinol, butilurea, pirogalol, *N*-picolilacetamida 3.5, procaína HCl, prolina HCl, nicotinamida, piridina, 3-picolilamina, ibuprofeno de sodio, xilenosulfonato de sodio, carbamato de etilo, clorhidrato de piridoxal, benzoato de sodio, 2-pirrolidona, etilurea, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilacetamida e isoniazid. Pueden encontrarse hidrótrópicos en Lee J. *et al.*, "Hydrotropic Solubilization of Paclitaxel: Analysis of Chemical Structures for Hydrotropic Property", *Pharmaceutical Research*, Vol. 20, n.º 7, 2003; Lee S. *et al.*, "Hydrotropic Polymers: Synthesis and Characterization of Polymers Containing Picolylnicotinamide Moieties", *Macromolecules*, 36, 2248-2255, 2003; y Hodgon T.K., Kaler E.W., "Hydrotropic Solutions", *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 12, 121-128, 2007.

Los hidrótrópicos cosméticamente aceptables se refieren a hidrótrópicos que pueden usarse en composiciones cosméticas. Aunque los hidrótrópicos representan una amplia clase de moléculas usadas en diversos campos, las aplicaciones cosméticas estarán limitadas debido a restricciones de seguridad y tolerancia. Los hidrótrópicos adecuados para su uso en cosmética incluyen, aunque sin limitación, los hidrótrópicos enumerados a continuación:

Nombre de los hidrótropos	Estructura
Nicotinamida (Vit B3)	
Cafeína	
PCA de sodio	
Salicilato de sodio	
Urea	
Hidroxietilurea	

5 La idoneidad de un hidrótropo para su uso en composiciones cosméticas puede determinarse usando ensayos conocidos en la técnica para determinar los efectos de los compuestos sobre la piel, y la toxicidad para los seres humanos. En determinados casos, puede ser beneficioso determinar también la idoneidad o conveniencia de uno o más hidrótropos para su uso en una composición cosmética usando ensayos que miden o estiman la biodisponibilidad del uno o más compuestos activos en la composición cuando se aplican a la piel en presencia del uno o más hidrótropos.

10 Hidrótropos preferidos en cosmética se enumeran a continuación:

Nombre de los hidrótropos	Estructura
Nicotinamida (Vit B3)	
Cafeína	
PCA de sodio	
Salicilato de sodio	

Compuestos activos que son compuestos fenólicos

15 Un aspecto del presente texto divulga composiciones acuosas que comprenden al menos un compuesto fenólico y al menos un hidrótropo para uso cosmético y otros usos. El hidrótropo, tal como un hidrótropo cosméticamente aceptable, mejora la solubilidad en agua del compuesto fenólico. Los hidrótropos pueden usarse para formular compuestos fenólicos, especialmente polifenoles, en todas las fórmulas cosméticas que contienen agua, para aplicación tópica o inyección, y aplicaciones alimenticias, tales como bebidas.

20 La mayoría de compuestos fenólicos, incluyendo los polifenoles, tienen solubilidad muy limitada (<0,1 %) en agua dependiendo de sus diversas estructuras. Los solicitantes han descubierto que los hidrótropos pueden aumentar drásticamente la solubilidad de estos compuestos fenólicos poco solubles en agua en el agua en órdenes de magnitud.

Las composiciones acuosas, por tanto, contienen compuestos fenólicos en mayores cantidades porcentuales que las composiciones acuosas en que el hidrótopo no está presente. Los solicitantes también han descubierto que combinaciones de hidrótopos, tales como la combinación de cafeína y nicotinamida, son más eficaces que uno en solitario para aumentar la solubilidad en agua de los compuestos fenólicos.

5 Al menos un hidrótopo se refiere a uno o una combinación de dos o más hidrótopos. Uno o una combinación de dos o más hidrótopos pueden usarse para mejorar la solubilidad de compuestos fenólicos en agua.

10 El al menos un hidrótopo está presente en la composición acuosa en cantidad eficaces para aumentar la solubilidad del compuesto fenólico en agua. La cantidad de hidrótopo variará dependiendo del hidrótopo y el tipo y cantidad de compuesto fenólico. La cantidad de hidrótopo presente en las composiciones acuosas puede variar de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 20 %; de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 10 %, o de aproximadamente 1 % a aproximadamente un 50 % basada en el peso total de la composición.

15 Aumentar la solubilidad en agua del uno o más compuestos fenólicos se refiere a aumentar la solubilidad del uno o más compuestos fenólicos en agua en comparación con la solubilidad del uno o más compuestos fenólicos en agua en ausencia del hidrótopo o hidrótopos.

20 Una ventaja de usar hidrótopos es, una vez se ha obtenido una solución estable, que la dilución adicional no influye en la estabilidad de la solución. Esto es muy diferente de los disolventes orgánicos que se usan habitualmente para aumentar la solubilidad en agua de los compuestos fenólicos, tales como polifenoles. Típicamente, una dilución acuosa de disolventes orgánicos con uno o más compuestos fenólicos predisueltos, tal como un polifenol, provoca cristalización o precipitación.

25 Los compuestos fenólicos son una clase estructural de compuestos orgánicos naturales, sintéticos y semisintéticos que tienen uno o más constituyentes fenólicos. Los compuestos fenólicos que contienen múltiples grupos fenol (o constituyentes fenólicos) son conocidos como polifenoles. Los propios polifenoles son una clase estructural de compuestos orgánicos naturales, sintéticos y semisintéticos. Los polifenoles normalmente están disponibles en plantas y son de mucha ayuda para proteger a las plantas y también a los animales de trastornos habituales de la salud y también los impactos del envejecimiento. Los polifenoles funcionan como potentes eliminadores de radicales libres donando su hidrógeno alcohólico o uno de sus electrones deslocalizados. Las dos clases de polifenoles son flavonoides y no flavonoides.

35 Los flavonoides son un grupo específico de polifenoles, y son el grupo más abundante de compuestos de polifenol, componiendo aproximadamente dos tercios de los fenoles totales en los alimentos consumidos. Los flavonoides se clasifican adicionalmente de acuerdo con la estructura química en chalconas, flavonas, flavanonas, flavanoles, flavonoles, dihidroflavonoles, isoflavonoides, neoflavonoides, catequinas, antocianidinas y taninos. Se han identificado más de 4000 flavonoides, muchos de los cuales se producen en frutas, hortalizas y bebidas (té, café, cerveza, vino y bebidas frutales). Se ha informado de que los flavonoides tienen actividad antivirica, antialérgica, antiplaquetaria, antiinflamatoria, antitumoral y antioxidante. Los flavonoides protegen a los lípidos y los componentes celulares vitales del daño por agresión oxidativa eliminando de forma eficaz los radicales libres.

40 Los polifenoles no flavonoides incluyen lignanos, auronas, estilbenoides, curcuminoides y otros fenilpropanoides. Muchos de ellos también son antioxidantes bien conocidos como resveratrol, ácido ferúlico, curcumina y pinoresinol.

45 Otros compuestos fenólicos, además de los polifenoles, incluyen alquilfenoles, betacianinas, capsacinoides, hidroxibenzocetonas, metoxifenoles, naftoquinonas y terpenos fenólicos. Algunos ejemplos populares son ácido ferúlico, hidroxitiroso, ácido cinámico, ácido cafeico y ácido *p*-cumárico.

50 El al menos un compuesto fenólico se solubiliza en las composiciones acuosas, y la cantidad de compuesto fenólico dependerá del compuesto fenólico específico y el tipo y cantidad de hidrótopo presente en las composiciones acuosas. La cantidad de compuesto fenólico presente en las composiciones acuosas puede variar de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 20 %; de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 20 %; o de aproximadamente de un 0,1 % a aproximadamente un 10 % basada en el peso total de la composición.

55 La composición comprende de aproximadamente un 1 a un 99,9 % en peso de agua, con respecto al peso total de la composición. La cantidad de agua en la composición puede variar de aproximadamente un 1 a un 99,5 %; de aproximadamente un 1 a un 60 %; o de aproximadamente un 1 a un 50 % basada en el peso total de la composición.

60 El pH de las composiciones acuosas no está limitado, pero en general es entre 2 y 12, o entre 3 y 9. El pH puede ajustarse al valor deseado por la adición de una base (orgánica o inorgánica) a la composición, por ejemplo, amoniaco o una (poli)amina primaria, secundaria o terciaria, tal como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, isopropanolamina o 1,3-propanodiamina o, como alternativa, por la adición de un ácido inorgánico u orgánico, ventajosamente un ácido carboxílico tal como, por ejemplo, ácido cítrico.

65

Otro aspecto del texto divulga un método para preparar las composiciones acuosas que comprende incluir en la composición al menos un compuesto fenólico y al menos un hidrótrópico en una cantidad suficiente para solubilizar el compuesto fenólico, tal como un polifenol, en agua. Se prepara una solución de hidrótrópico disolviendo completamente uno o más agentes hidrótrópicos en agua. Entonces se añade al menos un compuesto fenólico y se mezcla usando una barra de agitación o cualquier otro aparato que sirva para mezclar. La solubilización del compuesto fenólico se produce en minutos y se continúa la mezcla hasta que se consigue la concentración máxima, que se definió como la solubilidad del uno o más compuestos fenólicos en esa condición. Una solución estable transparente con una concentración que no exceda la solubilidad estaría lista después de más de una hora de mezcla. No se necesita calor siguiendo este procedimiento para disolver los compuestos fenólicos. Todo se prepara a temperatura ambiente para mantener la estabilidad del uno o más compuestos fenólicos. Esto es extremadamente útil para proteger la actividad de determinados compuestos y también hace que el proceso sea mucho más fácil.

Compuestos activos que son adenosina o análogos de adenosina

Un aspecto del presente texto divulga composiciones acuosas que comprenden (a) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en adenosina y análogos de adenosina, y (b) al menos un hidrótrópico en una cantidad eficaz para solubilizar dicho al menos un compuesto (a) en agua, para usos cosméticos. El hidrótrópico, tal como un hidrótrópico cosméticamente aceptable, mejora la solubilidad en agua de la adenosina y/o uno o más análogos de adenosina. Los hidrótrópicos pueden usarse para formular la adenosina y/o uno o más análogos de adenosina en todas fórmulas cosméticas que contienen agua, para aplicación tópica, inyección o administración oral.

Los usos cosméticos de las composiciones que contienen adenosina y/o uno o más análogos de adenosina incluyen productos antienviejimiento, productos de cuidado de la piel y productos para mejorar el aspecto visual de la piel, tal como suavizar las líneas finas, reducir las arrugas de la piel y relajar los músculos de la cara.

La adenosina y los análogos de adenosina son poco solubles en agua. Los solicitantes han descubierto que los hidrótrópicos pueden aumentar drásticamente la solubilidad de estos compuestos poco solubles en agua en el agua en órdenes de magnitud. Las composiciones acuosas contienen adenosina y/o uno o más análogos de adenosina en mayores cantidades porcentuales que las composiciones acuosas en que el hidrótrópico no está presente. Los solicitantes también han descubierto que una combinación de hidrótrópicos, tal como la combinación de cafeína y nicotinamida, es más eficaz que uno cualquiera en solitario para aumentar la solubilidad en agua de la adenosina.

Al menos un hidrótrópico se refiere a uno o una combinación de dos o más hidrótrópicos. Uno o una combinación de dos o más hidrótrópicos puede usarse para mejorar la solubilidad de la adenosina y/o uno o más análogos de adenosina en agua.

El al menos un hidrótrópico está presente en la composición acuosa en cantidades eficaces para aumentar la solubilidad de la adenosina y/o uno o más análogos de adenosina en agua. La cantidad de hidrótrópico variará dependiendo del hidrótrópico y el tipo y cantidad de adenosina y/o uno o más análogos de adenosina. La cantidad de hidrótrópico presente en las composiciones acuosas puede variar de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 20 %; de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 %; o de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 50 % basada en el peso total de la composición.

Aumentar la solubilidad en agua de la adenosina y/o uno o más análogos de adenosina se refiere a aumentar la solubilidad de la adenosina y/o uno o más análogos de adenosina en agua en comparación con la solubilidad de la adenosina y/o uno o más análogos de adenosina en agua en ausencia del hidrótrópico o hidrótrópicos.

Una ventaja de usar hidrótrópicos es que, una vez se ha obtenido una solución estable, la dilución adicional no influirá en la estabilidad. Esto es muy diferente de los disolventes orgánicos como los glicoles se usan habitualmente para aumentar la solubilidad en agua de la adenosina. Típicamente, una dilución acuosa de disolventes orgánicos con adenosina predisoluelta provoca cristalización o precipitación.

El al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en adenosina y análogos de adenosina puede ser adenosina o un análogo de adenosina o cualquier combinación de análogos de adenosina o adenosina y uno o más análogos de adenosina. Dichos análogos de adenosina incluyen agonistas de receptores de adenosina y compuestos que aumentan los niveles intra o extracelulares de adenosina.

Ejemplos de análogos de adenosina incluyen: 2'-desoxiadenosina; 2',3'-isopropilidenadenosina; toyocamicina; 1-metiladenosina, N-6-metiladenosina; N-óxido de adenosina; ribósido de 6-metilmercaptopurina; ribósido de 6-cloropurina; monofosfato de 5'-adenosina; difosfato de 5'-adenosina y trifosfato de 5'-adenosina.

Otros análogos de adenosina incluyen agonistas de receptores de adenosina, incluyendo fenilisopropiladenosina (PIA), 1-metilisoguanosina, N⁶-ciclohexiladenosina (CHA), N⁶-ciclopentiladenosina (CPA), 2-cloro-N-6-ciclopentiladenosina, 2-cloroadenosina, N⁶-feniladenosina, 2-fenilaminoadenosina, MECA, N⁶-fenetiladenosina, 2-p-(2-carboxietil)-fenetil-amino-5'-N-etilcarboxamido-adenosina (CGS-21680), N-etilcarboxamido-adenosina (NECA), 5'-(N-ciclopropil)-carboxamidoadenosina, DPMA (PD 129,944) y metrifudil.

Otros análogos de adenosina incluyen compuestos que aumentan la concentración intracelular de adenosina tal como eritro-9-(2-hidroxi-3-n-onil) adenina (EHNA) y yodotubercidina.

5 Otros análogos de adenosina también incluyen sales y ésteres de adenosina.

La adenosina y/o uno o más análogos de adenosina se solubilizan en las composiciones acuosas, y la cantidad de adenosina y/o uno o más análogos de adenosina dependerá del tipo y cantidad del uno o más hidrótrofos presentes en las composiciones acuosas, así como el análogo de adenosina específico. La cantidad de adenosina y/o uno o más análogos de adenosina presente en las composiciones acuosas puede variar de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 20 %, de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 10 %; o de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 5 % basada en el peso total de la composición.

15 La composición comprende de aproximadamente un 1 a un 99,9 % en peso de agua, con respecto al peso total de la composición. La cantidad de agua en la composición puede variar de aproximadamente un 1 a un 99,5 %; de aproximadamente un 1 a un 60 %; o de aproximadamente un 1 a un 50 % basada en el peso total de la composición.

El pH de las composiciones acuosas no está limitado, pero es en general entre 2 y 12, o entre 3 y 9. El pH puede ajustarse al valor deseado mediante la adición de un base (orgánica o inorgánica) a la composición, por ejemplo, amoníaco o una (poli)amina primaria, secundaria o terciaria, tal como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, isopropanolamina o 1,3-propanodiamina o, como alternativa, mediante la adición de un ácido inorgánico u orgánico, ventajosamente un ácido carboxílico tal como, por ejemplo, ácido cítrico.

Otro aspecto del texto divulga un método para preparar las composiciones acuosas que comprende incluir en la composición al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en adenosina y uno o más análogos de adenosina y al menos un hidrótrofo en una cantidad suficiente para solubilizar la adenosina y/o uno o más análogos de adenosina en agua. Una solución de hidrótrofo se prepara disolviendo completamente uno o más agentes hidrótrofos en agua. La adenosina y/o uno o más análogos de adenosina se añaden entonces y se mezclan usando una barra de agitación o cualquier otro aparato que sirva para mezclar. La solubilización de la adenosina y/o uno o más análogos de adenosina se produce en minutos, y se continúa la mezcla hasta que se consigue la concentración máxima, que se definió como la solubilidad del uno o más compuestos en esa condición. Una solución estable transparente con una concentración que no exceda la solubilidad estaría lista después de más de una hora de mezcla. No se necesita calor siguiendo este procedimiento para disolver la adenosina y/o uno o más análogos de adenosina. Todo se prepara a temperatura ambiente. Esto es extremadamente útil para proteger la actividad de determinados compuestos y también hace el proceso mucho más fácil.

Otros compuestos activos

Un aspecto del presente texto divulga composiciones acuosas que comprenden a) al menos un hidrótrofo y b) al menos un compuesto activo, en las que el al menos un hidrótrofo está presente en una cantidad eficaz para aumentar la penetración transdérmica de la molécula activa. Los compuestos activos en este aspecto de la presente invención incluyen muchos (sino todos) los compuestos fenólicos, adenosina y análogos de adenosina analizados previamente, así como otros compuestos o moléculas.

45 Los solicitantes han descubiertos que los hidrótrofos en formulaciones cosméticas potencian la biodisponibilidad de las moléculas activas. La función de la biodisponibilidad aumentada se debe a la capacidad del hidrótrofo de aumentar la profundidad de penetración a través de la piel. Los hidrótrofos pueden usarse en todas las fórmulas cosméticas que contienen más de un 5 % de agua, tanto para aplicación tópica como para inyección.

50 Los hidrótrofos adecuados para su uso en composiciones cosméticas alteran de forma segura y reversible la capa cristalina lipídica laminar del estrato córneo para suministrar de forma eficaz y aumentar la biodisponibilidad de compuesto activos en formulaciones cosméticas. Cuando se combinan con compuestos activos poco solubles y de poca penetración tales como polifenoles, adenosina, azúcares y moléculas hidrófilas, los hidrótrofos aumentan la penetración del compuesto activo a través de la piel.

55 Como se usa en este documento, mejorar la biodisponibilidad de un compuesto activo o molécula se refiere a aumentar la cantidad del compuesto activo en la piel, en comparación con una composición que no contiene el hidrótrofo o hidrótrofos presente en las composiciones acuosas reivindicadas.

60 Como se usa en este documento, aumentar la penetración dérmica de un compuesto activo o molécula se refiere a aumentar la cantidad o profundidad de penetración, o ambas, de un compuesto activo a través de la piel, preferiblemente piel humana, en comparación con una composición que no contiene el hidrótrofo o hidrótrofos presentes en las composiciones acuosas reivindicadas, o no contiene dichos hidrótrofos en cantidades eficaces para aumentar la penetración transdérmica.

65

Al menos un hidrótropo se refiere a uno o una combinación de dos o más hidrótropos. Uno o una combinación de dos o más hidrótropos puede usarse para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos activos, o aumentar la penetración transdérmica de los compuestos activos.

5 Una ventaja de usar hidrótropos es, una vez se ha obtenido una solución estable, que la dilución adicional no influye en la estabilidad de la solución. Esto es muy diferente de los disolventes orgánicos que se usan habitualmente para aumentar la solubilidad en agua de los compuestos activos. Típicamente, una dilución acuosa de disolventes orgánicos con compuestos activos predisolueltos provoca cristalización o precipitación.

10 Los hidrótropos que funcionan aumentando la penetración de las moléculas activas en la piel pueden seleccionarse usando modelos de la piel, tales como el ensayo de modelo de bicapa lipídica divulgado en este documento en los ejemplos. Una solución de hidrótropo eficaz permite la alteración reversible de los lípidos, teniendo en consideración la dosis y combinación potencial de hidrótropos cosméticos.

15 La cantidad de hidrótropo presente en las composiciones acuosas variará dependiendo del hidrótropo y el tipo y cantidad de compuesto activo, en el intervalo de un 0,01 % a un 20 % con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones acuosas de la invención comprenden al menos un compuesto activo de diversas clases de compuestos, tales como compuestos que son poco solubles en agua (solubilidad <0,1 %), tales como polifenoles y compuestos que son hidrófilos, tales como vitamina C.

20 La cantidad de compuesto activo en la composición acuosa dependerá de la identidad del compuesto activo y su solubilidad en agua, y el tipo y cantidad de hidrótropo presente en la composición acuosa. Preferiblemente, la cantidad varía de un 0,01 % a un 20 % basada en el peso total de la composición.

25 Cuando el al menos un compuesto activo comprende al menos un polifenol, el al menos un polifenol se solubiliza en las composiciones acuosas, y la cantidad de polifenol dependerá del polifenol específico y el tipo y cantidad de hidrótropo presente en las composiciones acuosas. La cantidad de polifenol presente en las composiciones acuosas puede variar de un 0,01 % a un 20 %; de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 10 %; o de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 5 % basada en el peso total de la composición.

30 Aumentar la solubilidad en agua de los polifenoles se refiere a aumentar la solubilidad del polifenol en agua en comparación con la solubilidad del polifenol en agua en ausencia del hidrótropo o hidrótropos.

35 Si el compuesto activo es poco soluble en agua, el al menos un hidrótropo está presente en la composición acuosa en cantidad eficaces para aumentar la solubilidad del compuesto activo, tal como un polifenol, en agua. La cantidad de hidrótropo variará dependiendo del hidrótropo y el tipo y cantidad del compuesto activo. La cantidad de hidrótropo presente en las composiciones acuosas puede variar de un 0,1 % a un 60 %; de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 50 %; o de aproximadamente un 1 % a un 50 % basada en el peso total de la composición.

40 Las composiciones acuosas pueden comprender al menos un compuesto activo y al menos un hidrótropo en una cantidad eficaz para aumentar la penetración transdérmica del compuesto activo, componiendo de agua el resto de la composición. Preferiblemente, la composición comprende de un 5 a un 99,5 % en peso de agua, con respecto al peso total de la composición.

45 El pH de las composiciones acuosas no está limitado, pero en general es entre 2 y 12 y preferiblemente entre 3 y 9. El pH puede ajustarse al valor deseado mediante la adición de una base (orgánica o inorgánica) a la composición, por ejemplo, amoníaco, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o una (poli)amina primaria, secundaria o terciaria, tal como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, isopropanolamina o 1,3-propanodiamina, o con aminoácidos básicos o poliaminoácidos como lisina o arginina o, como alternativa, mediante la adición de un ácido inorgánico u orgánico, preferiblemente un ácido carboxílico tal como, por ejemplo, ácido cítrico.

50 Otro aspecto del texto divulga un método para preparar las composiciones acuosas que comprende incluir en la composición al menos un compuesto activo y al menos un hidrótropo en una cantidad eficaz para aumentar la penetración transdérmica del compuesto activo. Una solución de hidrótropo se prepara disolviendo completamente uno o más agentes hidrótropos en agua, en una cantidad eficaz para aumentar la penetración transdérmica del compuesto activo. Si el compuesto activo es poco soluble en agua, la cantidad de hidrótropo también debe ser eficaz para solubilizar el compuesto activo. El compuesto activo, tal como un polifenol, se añade entonces y se mezcla usando una barra de agitación o cualquier otro aparato que sirva para mezclar. Una solución estable transparente con una concentración que no excede la solubilidad del compuesto activo estaría lista después de más de una hora de mezcla. No se necesita calor siguiendo este procedimiento para disolver los polifenoles. Todo se prepara a temperatura ambiente para mantener la estabilidad de los polifenoles. Esto es extremadamente útil para proteger la actividad de determinados compuestos y también hace el proceso mucho más fácil.

65

Composiciones cosméticas acuosas

Las composiciones acuosas también pueden comprender al menos un aditivo convencionalmente usado en el campo cosmético que no afecta a las propiedades de las composiciones de acuerdo con la invención, tales como espesantes, fragancias, agentes nacarados, conservantes, protectores solares, polímeros aniónicos o no iónicos o catiónicos o anfóteros, proteínas, hidrolizados proteínicos, ácidos grasos tales como ácido 18-metileicosanoico, vitaminas, pantenol, siliconas, aceites vegetales, animales, de vaselina o sintéticos, agentes gelificantes, antioxidantes, disolventes, fragancias, rellenos, agentes de filtración, absorbentes del olor y materiales colorantes. Estos aditivos pueden estar presentes en la composición de acuerdo con la invención en proporciones que no están limitadas, pero que están preferible o ventajosamente en el intervalo de un 0 a un 50 % en peso, un 5-40 % en peso o un 30-50 % en peso con respecto al peso total de la composición.

En general, cualquier composición de la invención puede ingerirse, inyectarse o aplicarse de forma tópica a la piel (sobre cualquier región cutánea del cuerpo) o a las membranas mucosas (bucal, malar, gingival, genital, conjuntiva y similar). Preferiblemente, las composiciones de la invención se aplican de forma tópica a la piel o membranas mucosas. Dependiendo del método de administración en consideración, la composición puede proporcionarse en cualquier forma galénica normalmente usada.

Para aplicación tópica a la piel, la composición puede tener la forma en particular de solución acuosas u oleosas o de dispersiones del tipo loción o suero, de emulsiones con una consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/W) o viceversa (W/O) o de suspensiones o emulsiones con una consistencia blanda del tipo gel o crema acuosa o anhidra, o también de microcápsulas o micropartículas o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico o de espumas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos habituales. Se prefiere que la composición tenga entre un 5 y un 99,5 % de fase acuosa.

Para su inyección, la composición puede proporcionarse en forma de lociones acuosas u oleosas o en forma de sueros. Para los ojos, la composición puede proporcionarse en forma de gotas y, para su ingesta, puede proporcionarse en forma de cápsulas, gránulos, jarabes o comprimidos.

Las cantidades de los diversos constituyentes de las composiciones de acuerdo con la invención son las convencionalmente usadas en los campos en consideración.

En el campo cosmético, estas composiciones constituyen en particular cremas para limpieza, protección, tratamiento o cuidado de la cara, para las manos, para los pies, para los pliegues anatómicos principales o para el cuerpo (por ejemplo, cremas de día, cremas de noche, cremas antienvjecimiento, cremas hidratantes, cremas desmaquillantes, cremas de base de maquillaje o cremas solares), bases de maquillaje líquidas, leches desmaquillantes, leches corporales protectoras o de cuidado, leches solares, lociones, geles o espumas para cuidar la piel, tales como lociones limpiadoras, lociones solares, lociones de bronceado artificial, composiciones para el baño, composiciones desodorantes que comprenden un agente bactericida, geles o lociones para después del afeitado, cremas depilatorias, composiciones para contrarrestar picaduras o mordeduras de insectos, composiciones para el alivio del dolor o composiciones para tratar determinadas enfermedades de la piel, tales como eczema, rosácea, psoriasis, liquen y prurito grave.

Ejemplos**Ejemplo 1**

La baicalina, un componente de la hierba medicinal china Huang-chin, es una flavona, un tipo flavonoide. Es un antioxidante potente que demuestra efectos potentes contra enfermedades por agresión oxidativa, inflamación, alergia, cáncer, infecciones bacterianas, etc. Sin embargo, su solubilidad en agua es extremadamente baja (<0,01 % a su pH natural ~4,5), especialmente a pH bajo, como se muestra a continuación y se produce degradación a pH>5.

pH	3	3,5	4	4,5	5
Solubilidad	0,0016 %	0,0021 %	0,0040 %	0,0084 %	0,035 %

Aunque determinados disolventes orgánicos pueden aumentar la solubilidad de baicalina, tales como PEG-4 que puede disolver baicalina al 3 %, una dilución de estas soluciones en agua ya no es estable. Se produce cristalización o precipitación después de mezclar la fase de glicol y la fase acuosa.

La solubilidad de baicalina puede aumentarse elevando la concentración de hidrótrofos. Y a diferencia de en disolventes orgánicos, dichas soluciones aún son estables si se diluyen en agua.

La solubilidad en agua de baicalina se aumentó como una función de la concentración de nicotinamida como se muestra en la figura 1.

Un 2 % (p/p) de cafeína en agua mejoró la solubilidad en agua de baicalina de <0,01 % a un 0,11 %; y se observó mejora adicional según se disolvía más cafeína en agua con una 10 % de vitamina C, mostrado en la figura 2.

Ejemplo 2 - Combinación de nicotinamida y cafeína

La solubilidad en agua de la cafeína es de aproximadamente un 2 %, que limita su función como agente hidrótopo. Mediante mezcla con nicotinamida, la solubilidad de la cafeína puede aumentarse hasta un 5 % o más. Y la combinación de cafeína y nicotinamida es más eficaz que uno cualquiera de ellos. La combinación de nicotinamida al 5 % y cafeína al 5 % en agua solubilizó aproximadamente un 1 % de baicalina en agua, que aumentó drásticamente la solubilidad en agua de baicalina en más de 100 veces.

Después de preparar la solución de hidrótopo a determinadas concentraciones disolviendo completamente uno o más agentes hidrótopos en agua, se añadieron compuestos fenólicos y se mezclaron usando barra de agitación o cualquier otro aparato que sirva para mezclar, la solubilización se produjo en minutos y se mantuvo en curso hasta que se consiguió la concentración máxima, que se definió como la solubilidad del compuesto fenólico en esa condición. Una solución estable transparente con una concentración que no exceda la solubilidad estaría lista después de >1 hora de mezcla. No es necesario calor siguiendo este procedimiento para disolver los compuestos fenólicos. Todo se prepara a temperatura ambiente para mantener la estabilidad de los compuestos fenólicos. Esto es extremadamente útil para proteger la actividad de determinados compuestos y también hace el proceso mucho más fácil.

La asociación de hidrótopos, nicotinamida al 5 % y cafeína al 5 %, se ha descubierto que es muy eficaz para aumentar la solubilidad en agua de numerosos polifenoles, incluyendo polifenoles flavonoides y no flavonoides, y otros compuestos fenólicos.

Los resultados se enumeran en la tabla a continuación:

Compuesto fenólico	Tipo	Solubilidad en agua sin hidrótopos % (p/p)	Solubilidad en agua con hidrótopos % (p/p)
Baicalina	flavonas	<0,01	>1
Taxifolina	dihidroflavonoles	<0,1	>1
Neohesperidina	dihidrochalcona	<0,05	>1
Resveratrol	estilbenoides	<0,005	>0,75
Ácido elágico	taninos	<0,001	>0,01
Ácido ferúlico	ácido fenólico	<0,1	>2

Ejemplo 3 - Compatibilidad del complejo de polifenol/hidrótopo en diferentes sistemas

Preparación A: Suero

Fase	Componente	% en peso del total
A	Propilenglicol	10
A	Dipropilenglicol	10
A	Etanol	10
B	Agua	59,5
B	Nicotinamida	5
B	Cafeína	5
B	Baicalina	0,5

La preparación A se preparó de la siguiente manera. Los componentes de la fase de glicol (fase A) se mezclaron conjuntamente a temperatura ambiente. Al mismo tiempo, los componentes de la fase acuosa (fase B) se mezclaron a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución transparente. La fase de glicol entonces se añadió a la fase acuosa con agitación constante durante otra hora, y se obtuvo el suero deseado.

Preparación B: Emulsión (crema) O/W (aceite en agua)

Fase	Componente	% en peso del total
A1	Agua	58,5
A1	Nicotinamida	5
A1	Cafeína	5
A1	Baicalina	0,5
A2	Glicerina	10
A2	Goma xantana	0,2
A2	Conservantes	1
B	Carbonato de dicaprililo	3

Fase	Componente	% en peso del total
B	Dimeticona	3
B	Alcohol dicaprílico y cetearth-20	4
B	Esterato de glicerilo y estearato de PEG-100	4,5
C	Dimeticona de amonio	4
C	Poli(aurato de acriloidimetilo)	0,3
D	Nylon-12	1

La preparación B se preparó de la siguiente manera. Los componentes de la fase A1 se mezclaron a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución transparente. En recipientes separados, se presuspendió la fase A2 y después se añadió a la fase A1 con agitación constante y se calentó hasta 65 °C. Al mismo tiempo, se mezclaron los componentes de la fase B y se disolvieron completamente a 65 °C. Después, la fase B se añadió a la fase A y se emulsionó durante 10-15 minutos. Se detuvo el calentamiento y se continuó la mezcla cuando se añadió la fase C y se mezcló durante otros 10 minutos. La fase D se añadió después de que la temperatura estuviera por debajo de 40 °C y se mezcló durante 10-15 minutos (arrastre lateral) o hasta que los polvos se dispersaron completamente y se obtuvo la emulsión deseada.

Preparación C: Emulsión (gel) W/Si

Fase	Componente	% en peso del total
A	BIS-PEG/PPG-14/14 dimeticona (y) dimeticona	4
A	Dimeticona (y) dimeticonol	1
A	Dimeticona	10
B1	Agua	43,95
B1	Nicotinamida	5
B1	Cafeína	5
B1	Baicalina	0,5
B2	Glicerina	15
B2	Propilenglicol	5
B3	Agua	5
B3	Conservantes	0,25
B3	Citrato de sodio	0,2
B3	Cloruro de sodio	0,8
C	Etanol	3
C	Conservantes	0,6
D	Silicato de sílice	0,7

La preparación C se preparó de la siguiente manera. Los componentes de la fase A se mezclaron conjuntamente a temperatura ambiente. La fase B1 y la fase B2 se premezclaron en recipientes separados a temperatura ambiente hasta que se obtuvieron soluciones transparentes. La fase B3 se mezcló mientras se calentaba hasta 75-80 °C hasta que estuvo transparente. La fase B2 y la fase B3 se añadieron a la fase B1 mientras se agitaba. Después, la fase B se añadió lentamente a la fase A mientras se agitaba (según aumentaba la viscosidad, se aumentó apropiadamente la velocidad de mezcla). Cuando se acabó la adición, se continuó la mezcla durante 10 minutos adicionales antes de añadir la fase C premezclada. La fase D se añadió lentamente mientras se mezclaba hasta que se dispersó minuciosamente y se obtuvo la emulsión deseada.

Ejemplo 4 - Ensayo de modelo de bicapa lipídica

En este sistema modelo las bicapas lipídicas pueden atrapar un compuesto detectable y tras un trastorno lipídico (es decir, en presencia de un hidrótopo) el compuesto puede liberarse de la estructura y medirse en un ensayo químico.

Una mezcla de lípidos representativa (éter cetílico de poliglicerilo-3 (47,5 %) (y) colesterol (47,5 %) (y) fosfato de dicetilo (5 %)) se seleccionó para las vesículas lipídicas y se eligió glucosa como compuesto atrapado. La liberación de glucosa puede medirse mediante ensayo de glucosa oxidasa usando un kit de ensayo Sigma HK. La mayor liberación de glucosa en presencia de un hidrótopo sugiere que ese hidrótopo particular podría tener mayor efecto en la mejora de la penetración.

La configuración experimental fue la siguiente: se añadieron lípidos al 1 % a una solución de glucosa 0,3 M y se agitó durante 6 horas (1100 r.p.m.) a 85 °C. La solución de lípidos final se dializó durante 24 horas en baño de NaCl al 0,7 % usando una membrana de diálisis de 3,5 kDa para eliminar cualquier resto de glucosa libre en el sobrenadante. Para asegurar que la glucosa restante está completamente atrapada en la vesícula lipídica, se mide el sobrenadante mediante el kit de glucosa oxidasa. Como control, las vesículas lipídicas pueden descomponerse mediante n-octilglucósido y puede medirse la glucosa atrapada.

Los resultados mostrados en la figura 4 (4A y 4B) representan una suspensión de lípidos que se incubó con hidrótropos durante 20 horas. La mayor liberación de glucosa sugiere un hidrótripo o combinación de hidrótropos más eficaz. Los siguientes hidrótropos se ensayaron tanto para la respuesta a la dosis como para sinergia potencial cuando se combinaban entre sí: cafeína, niacinamida, NaPCA y salicilato de sodio.

Los hidrótropos o combinaciones de hidrótropos con >15 % de liberación de glucosa se seleccionaron como hidrótropos preferidos para las formulaciones.

Ejemplo 5 - Ensayo *ex vivo* de hidrótropos como potenciadores de la penetración

Para evaluar adicionalmente el efecto de los potenciadores de la penetración sobre piel humana, se realizaron experimentos de CARS (espectroscopia Raman anti-Stokes coherente). Usando esta técnica fuimos capaces de seguir la profundidad de la penetración de los antioxidantes en piel *ex vivo* humana y comparar la variabilidad entre una formulación que contiene ningún hidrótripo, un hidrótripo y combinación de hidrótropos.

Los resultados en la figura 5 (5A y 5B) muestran la profundidad de la penetración de los antioxidantes vitamina C y baicalina (solubilizados por niacinamida y cafeína) en piel humana *ex vivo* después de 2, 6 y 16 horas con las siguientes fórmulas - fórmula A (suero de glicol con vitamina C al 10 %), fórmula B (suero de glicol con vitamina C al 10 %, baicalina al 0,5 % y cafeína al 5 %) y fórmula C (suero de glicol con vitamina C al 10 %, baicalina al 0,5 %, cafeína al 5 % y niacinamida al 5 %). La fórmula A no contiene baicalina ya que requiere la adición de algunos hidrótropos para la solubilidad acuosa. En la figura 5A, la fórmula A está representada por la columna izquierda. La fórmula B por la columna central; y la fórmula C por la columna derecha. En la figura 5B, la fórmula B está representada por la columna izquierda; y la fórmula C por la columna derecha.

Los resultados muestran claramente que la adición de hidrótropos a formulaciones aumenta la profundidad de la penetración de las moléculas antioxidantes. En este caso, la sinergia de niacinamida y cafeína permite la máxima profundidad de penetración tanto de vitamina C como de baicalina.

Cabe destacar que la baicalina requiere la asociación de hidrótropos para conseguir niveles eficaces en entornos acuosos mientras que la vitamina C es muy hidrófila y no lo requiere. Sin embargo, la adición de hidrótropos en la formulación final mejora la profundidad de la penetración de ambas moléculas.

Ejemplo 6 - Composiciones de fórmulas compatibles

6.1 Suero

El suero se preparó usando el siguiente método:

Fase	Componente (nombre INCI estadounidense)	Concentración (% en peso del total)
A	DIPROPILENGLICOL	10
A	PEG-4	10
A	BAICALINA	0,4
B	ALCOHOL DESNATURALIZADO	10
C	AGUA	49,5
C	ÁCIDO ASCÓRBICO	10
C	CAFEÍNA	5
C	NIACINAMIDA	5
C	BAICALINA	0,1
PH	HIDRÓXIDO DE SODIO	0

Los compuestos de la fase A se combinaron y calentaron hasta ~65-75 °C en agitación constante. La fase A entonces se enfrió y se añadió la fase B. Por separado, los compuestos de la fase C se combinaron y mezclaron en agitación constante a temperatura ambiente. La fase A+B se añadió a la fase C y se agitó durante una hora para formar el suero. El pH del suero se ajustó hasta 4,5 con hidróxido de sodio.

6.2 Emulsión de aceite en agua

La emulsión de aceite en agua se preparó usando el siguiente método:

Fase	Componente (nombre INCI estadounidense)	Concentración (% en peso del total)
A	AGUA	46,78
A	NIACINAMIDA	2,7
A	CAFEÍNA	2,7

Fase	Componente (nombre INCI estadounidense)	Concentración (% en peso del total)
A	BAICALINA	0,27
A	POLISORBATO 61	0,36
A	FENOXIETANOL	0,5
A	ESTEAROIL GLUTAMATO DE SODIO	0,4
A	EDTA DE DISODIO	0,1
B	OCTOCRILENO	2,5
B	LAUROIL SARCOSINATO DE ISOPROPILO	5
B	OCTILDODECANOL (y) XILÓSIDO DE OCTILDODECILO	0,86
B	ESTEARATO DE GLICERILO	0,29
B	ALCOHOL ESTEARÍLICO	0,14
B	CAPRILILGLICOL	0,3
B	ÁCIDO p-ANÍSICO	0,1
B	ISONONANOATO DE ISOTRIDECILO	32
B	BASF WRP	5

Los compuestos de la fase A se combinaron y se calentaron hasta 80-85 °C mezclando lentamente (500-700 r.p.m.) hasta que se disolvieron todos. Por separado, los compuestos de la fase B se combinaron y calentaron hasta ~80-85 °C mezclando lentamente (500-700 r.p.m.) hasta que se disolvieron todos. La fase B se añadió a la fase A en condiciones de mezcla (Rayneri). La velocidad de mezcla se aumentó y la mezcla se emulsionó durante treinta minutos. El tamaño de las partículas se comprobó entonces al microscopio. La emulsión resultante de aceite en agua se enfrió hasta 25 °C con mezcla de velocidad más lenta. La emulsión entonces se procesó en un homogeneizador a alta presión.

10 Ejemplo 7

Después de que se preparara la solución de hidrótopo a determinadas concentración es disolviendo completamente uno o más agentes hidrótopos en agua, se añadió adenosina y se mezcló usando barra de agitación o cualquier otro aparato que sirva para mezclar, la solubilización se produjo inmediatamente y se mantuvo en curso hasta que se consiguió la concentración máxima, que se definió como la solubilidad de adenosina en esa condición. Una solución estable transparente con una concentración que no excede la solubilidad estaría lista después de >1 hora de mezcla. No se necesita calor siguiendo este procedimiento para disolver la adenosina. Todo se prepara a temperatura ambiente.

La solubilidad en agua de cafeína es ~2 %, que limita su función como agente hidrótopo. Mediante mezcla con nicotinamida, la solubilidad de la cafeína puede aumentarse hasta un 5 % o incluso más. Y la combinación de cafeína y nicotinamida es más eficaz que uno cualquiera de ellos. Aquí, la combinación de nicotinamida al 5 % y cafeína al 5 % en agua se usó para solubilizar la adenosina, y se obtuvo una solución transparente estable con adenosina al 3 % (p/p).

Nombre	Tipo	Solubilidad en agua sin hidrótopos % (p/p)	Solubilidad en agua con hidrótopos % (p/p)
Adenosina	nucleósido	<0,5	>3

Como se muestra en la tabla anterior, la solubilidad de la adenosina en agua se aumentó drásticamente. Adicionalmente, esta solución de adenosina/hidrótopos en agua es estable para diluirse o concentrarse adicionalmente en fórmulas cosméticas una vez se mantiene la relación entre hidrótopos y adenosina. Por lo tanto, esta solubilidad puede ser la concentración en peso final en las fórmulas cosméticas.

Ejemplo 8 Preparación A:

Fase	Componente	% en peso del total
A	BIS-PEG/PPG-14/14 dimeticona (y) dimeticona	4
A	Dimeticona (y) dimeticonol	1
A	Dimeticona	10
B1	Agua	43,95
B1	Nicotinamida	5
B1	Cafeína	5
B1	Adenosina	3
B2	Glicerina	15
B2	Propilenglicol	5
B3	Agua	5

ES 2 768 323 T3

Fase	Componente	% en peso del total
B3	Conservantes	0,25
B3	Citrato de sodio	0,2
B3	Cloruro de sodio	0,8
C	Etanol	3
C	Conservantes	0,6
D	Silicato de sílice	0,7

La preparación A se preparó de la siguiente manera. Los componentes de la fase A se mezclaron conjuntamente a temperatura ambiente. La fase B1 y la fase B2 se premezclaron en recipientes separados a temperatura ambiente hasta que se obtuvieron soluciones transparentes. La fase B3 se mezcló mientras se calentaba hasta 75-80 °C hasta que estuvo transparente. La fase B2 y la fase B3 se añadieron en la fase B1 mientras se mezclaba. Después, la fase B se añadió lentamente a la fase A mientras se mezclaba (según aumentaba la viscosidad, se aumentó apropiadamente la velocidad de mezcla). Cuando se acabó la adición, se continuó la mezcla durante 10 minutos adicionales antes de añadir la fase C premezclada. La fase D se añadió lentamente mientras se mezclaba hasta que se dispersó minuciosamente y se obtuvo la emulsión deseada.

5

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición cosmética acuosa que comprende (a) al menos un compuesto activo que es al menos un polifenol, adenosina o vitamina C; (b) al menos un hidrótrofo que es nicotinamida y cafeína; y (c) agua, en la que dicho hidrótrofo está presente en una cantidad de un 0,1 % a un 20 % basada en el peso total de la composición para solubilizar dicho al menos un compuesto activo en dicha agua.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho compuesto activo está presente en dicha composición en una cantidad entre un 0,01 % y un 20 % basada en el peso total de la composición.
3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el al menos un polifenol comprende flavonoides y no flavonoides.
- 15 4. Un método para preparar una composición cosmética acuosa que comprende incluir en dicha composición al menos un compuesto activo que es al menos un polifenol, adenosina o vitamina C; al menos un hidrótrofo que es nicotinamida y cafeína; y (c) agua, en el que dicho hidrótrofo está presente en una cantidad de un 0,1 % a un 20 % basada en el peso total de la composición para solubilizar dicho compuesto activo en dicha agua.
- 20 5. Un método que comprende aplicar una composición cosmética acuosa a la piel, comprendiendo dicha composición acuosa (a) al menos un compuesto activo que es al menos un polifenol, adenosina o vitamina C; (b) al menos un hidrótrofo que es nicotinamida y cafeína; y (c) agua, en el que dicho hidrótrofo está presente en una cantidad de un 0,1 % a un 20 % basada en el peso total de la composición para solubilizar dicho al menos un compuesto activo en dicha agua.
- 25 6. El método de la reivindicación 5, en el que dicho al menos un compuesto activo es al menos un polifenol.
- 30 7. Un método para aumentar la biodisponibilidad de una molécula activa que comprende aplicar una composición acuosa a la piel, comprendiendo dicha composición a) al menos un compuesto activo que es al menos un polifenol, adenosina o vitamina C; b) al menos un hidrótrofo que es nicotinamida y cafeína; y c) agua, en el que dicho hidrótrofo está presente en una cantidad de un 0,1 % a un 20 % basada en el peso total de la composición para aumentar la penetración transdérmica del compuesto activo.
- 35 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el al menos un compuesto activo es un polifenol que está presente en una cantidad de un 0,1 a un 10 % basada en el peso total de la composición.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el al menos un compuesto activo es adenosina que está presente en una cantidad de un 0,1 a un 10 % basada en el peso total de la composición.
- 40 10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el al menos un compuesto activo es vitamina C.
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polifenol es un flavonoide.

FIG. 1

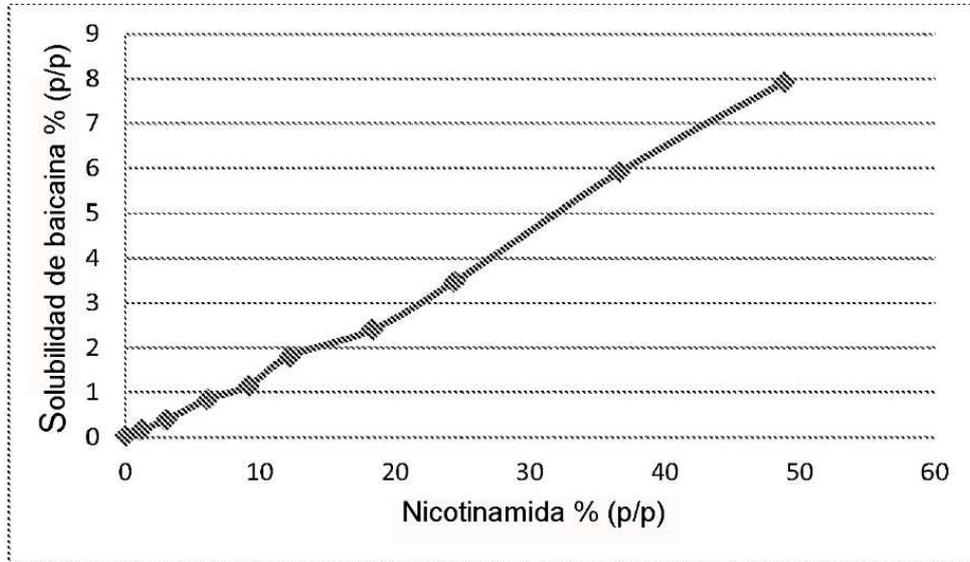


FIG. 2

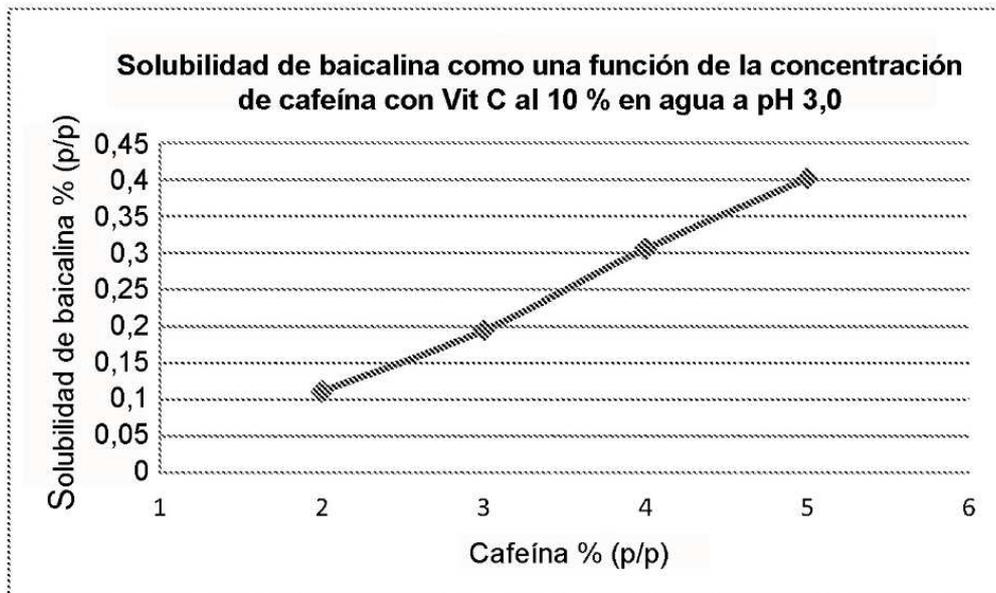


FIG 3.

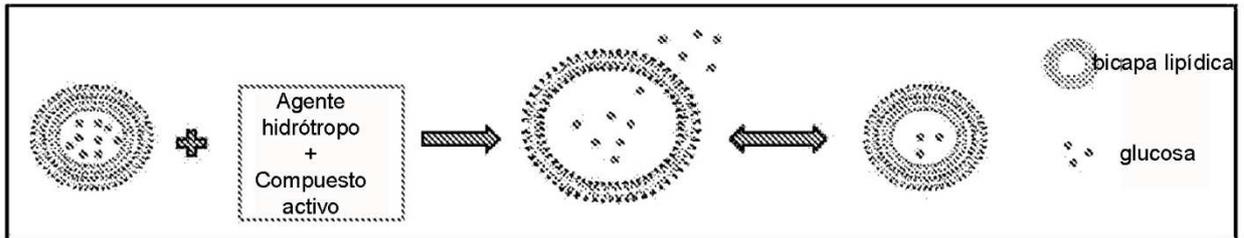


FIG. 4A

	Glucosa liberada de los lípidos
muestra de control-lípidos sin hidrótopo	0 %
salicilato de sodio al 5 %	82 %
salicilato de sodio al 3 %	80 %
cafeína al 1 %	73 %
Hidrovance al 5 %	73 %
niacinamida al 3 %	71 %
niacinamida al 5 %	68 %
Hidrovance al 3 %	67 %
niacinamida al 5 % + cafeína al 5 %	59 %
niacinamida al 5 % + cafeína al 5 % + urea al 5 %	57 %
PCA de sodio al 3 % + urea al 3 %	57 %
PCA de sodio al 5 % + urea al 3 %	51 %
PCA de sodio al 5 % + urea al 5 %	48 %
niacinamida al 3 % + cafeína al 5 %	46 %
PCA de sodio al 5 %	19 %

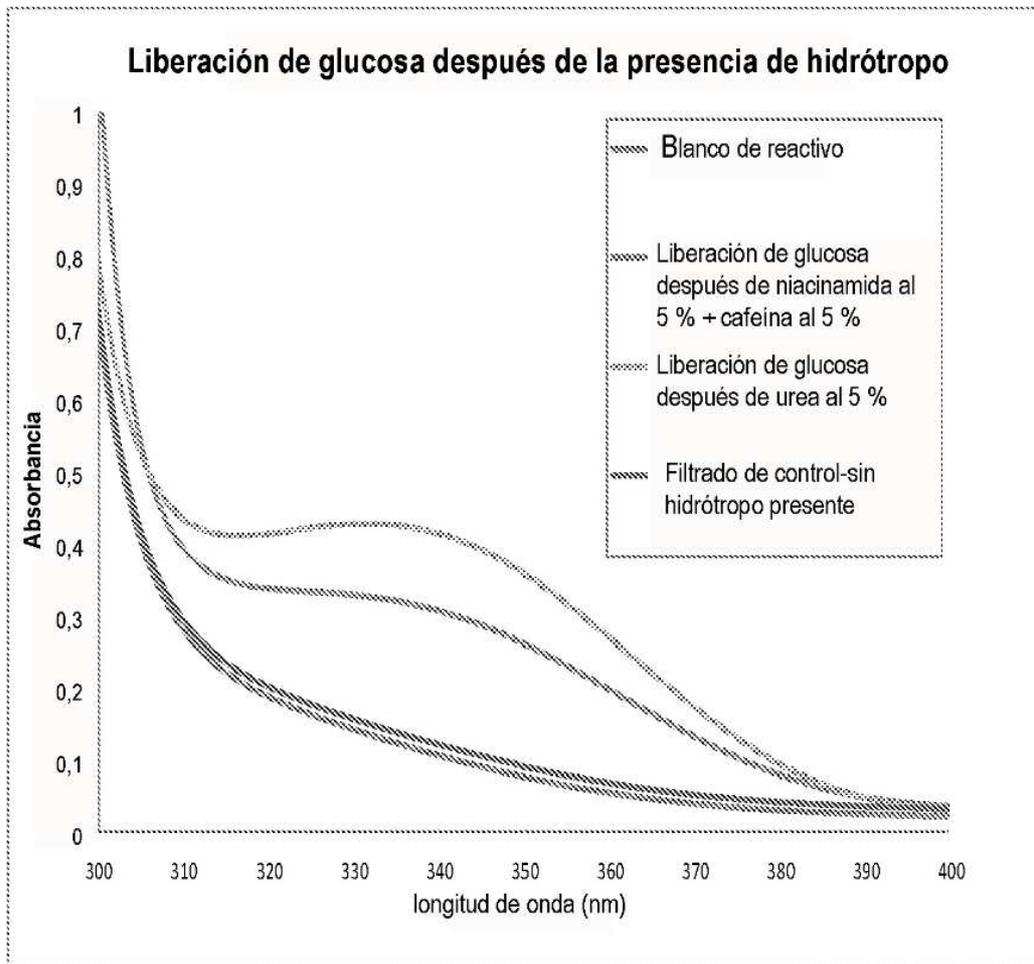


FIG. 4B

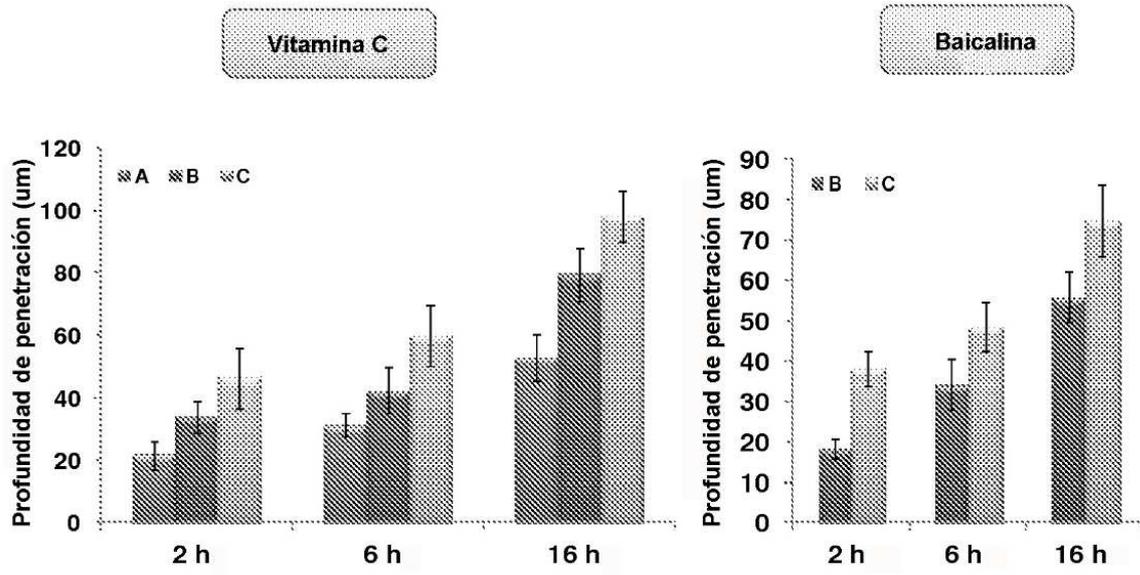


FIG. 5A

FIG. 5B