

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 607**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/34** (2006.01)

**A61K 8/37** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2014 PCT/US2014/050311**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015 WO15021364**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2014 E 14753433 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3030220**

54 Título: **Composiciones para el cuidado de la piel que tienen diésteres cíclicos y métodos de las mismas**

30 Prioridad:

**09.08.2013 US 201361864172 P**

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

**23.06.2020**

73 Titular/es:

**THE CHEMOURS COMPANY FC, LLC (100.0%)  
1007 Market Street  
Wilmington DE 19801, US**

72 Inventor/es:

**CAHILL JR, WILLIAM, R.;  
REISACK, JESSICA, LINDA;  
BURCH, ROBERT, RAY;  
ALTLAND, JENNIFER, MARIE y  
HORSAGER, JEFFREY, JON**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 768 607 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 para el cuidado de la piel que tienen diésteres cíclicos y métodos de las mismas

### 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a composiciones para el cuidado de la piel tópicas, que tienen al menos un diéster cíclico. De manera más específica, la presente invención se refiere a composiciones novedosas para el cuidado de la piel tópicas, que tienen al menos un diéster cíclico de un alfa hidroxilácido y al menos un disolvente polar no acuoso.

### Antecedentes de la invención

Se sabe que los alfa hidroxilácidos ("AHA") son útiles en las composiciones para el cuidado de la piel para el tratamiento de diversas afecciones de la piel, incluyendo ritidosis (es decir, arrugas), xerodermia (es decir, piel seca), hiperqueratosis, ictiosis y discromía. De manera específica, los AHA, que son ácidos carboxílicos de cadena corta, tales como el ácido glicólico y el ácido láctico, se prefieren en las composiciones cosméticas debido a la capacidad de los AHA de penetrar en la piel. En particular, la biodisponibilidad de los AHA de cadena corta estimula la actividad celular en la epidermis y la dermis, así como aumenta la descamación de las capas externas de la epidermis para ayudar a aliviar y someter a tratamiento las afecciones de la piel anteriores. Además, los AHA de cadena corta pueden ayudar y estimular la síntesis de colágeno, lo que ayuda, además, a reducir la ritidosis, al tiempo que mejora la elasticidad y firmeza de la piel.

Sin embargo, un problema importante con el uso de los AHA en las composiciones para el cuidado de la piel es el hecho de que los AHA son ácidos, lo que puede provocar irritación de la piel. Asimismo, mientras que el uso de los AHA, por sus propiedades ácidas, puede resultar deseable en determinadas aplicaciones, tales como en aplicaciones de exfoliación de la piel, la acidez de los AHA puede tener efectos perjudiciales y no deseables en aplicaciones más diarias y rutinarias.

Con el fin de reducir la irritación asociada al uso de los AHA en las composiciones para el cuidado de la piel, se pueden añadir otros compuestos en un intento de hacer que la composición para el cuidado de la piel general sea menos ácida. Por ejemplo, las patentes estadounidenses 5.886.042 y 5.385.938 analizan la adición de un compuesto anfótero o pseudoanfótero con los AHA para tratar de elevar el pH general de la composición cosmética. Sin embargo, no solo estas composiciones requieren un componente adicional, tal como aminoácidos y compuestos de imidazolina, que pueden no resultar deseables para una composición o uso particular, sino que esta estrategia tampoco aborda el problema subyacente con respecto a la acidez de los AHA. En cambio, al intentar equilibrar el AHA con otro compuesto, la acidez del AHA simplemente se enmascara y no se reduce. Al no abordar la acidez problemática de los AHA, la irritación e intolerancia de la piel pueden persistir, en especial, en los usuarios con piel sensible. El documento US 2003/0017130 A1 describe composiciones para el tratamiento de la piel tópicas que contienen alfa hidroxilácidos en solución.

Además de los problemas asociados a la acidez de los AHA, las composiciones para el cuidado de la piel en el campo, en general, tienen problemas para mantener una estabilidad relativamente a largo plazo, al tiempo que también permitir una penetración suficiente del principio activo en la piel. Los problemas de la estabilidad se pueden producir en función de diversos factores ambientales, incluyendo los cambios de temperatura y humedad durante el procesamiento, transporte, almacenamiento y uso, así como los factores químicos dentro de las composiciones, incluyendo la miscibilidad u homogeneidad de los diversos componentes. A este respecto, las composiciones menos estables pueden ser más ácidas y, de manera potencial, se pueden volver más ácidas con el paso del tiempo debido a que los componentes de enmascaramiento disminuyen o se separan de las composiciones, lo que exacerba aún más la irritabilidad de las composiciones.

Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad en la técnica de composiciones para el cuidado de la piel que tengan una acidez reducida y una posible irritabilidad, al tiempo que también tengan suficientes propiedades de estabilidad y penetración. Como tal, sigue existiendo la necesidad en la técnica de composiciones para el cuidado de la piel que tengan al menos un diéster cíclico, tal como al menos un diéster cíclico de un AHA. Asimismo, sigue existiendo la necesidad en la técnica de composiciones para el cuidado de la piel que tengan el diéster cíclico mencionado anteriormente y al menos un disolvente polar no acuoso.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere, en general, a composiciones para el cuidado de la piel novedosas que comprenden:

- (a) el 0,1 - 50 % en peso de al menos un diéster cíclico de un alfa hidroxilácido; y
- (b) el 50 - 99,9 % en peso de al menos un disolvente polar no acuoso que tiene una polaridad de 5 a 20;

en donde la composición comprende menos del 1 % en peso de agua y en donde el al menos un disolvente polar no

acuoso es tal como se define en la reivindicación 1.

Otra realización de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de las composiciones para el cuidado de la piel novedosas.

5

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa la penetración relativa en la piel de cuatro composiciones para el cuidado de la piel de ejemplo frente a un control de agua, en el que las capas están a lo largo del eje x y la absorbancia a 1.766 cm<sup>-1</sup> está a lo largo del eje y.

10

### Descripción detallada de la invención

#### *Definiciones:*

15

El término y las expresiones "invención", "presente invención", "actual invención" y los términos y las expresiones similares que se usan en el presente documento no son limitantes y no pretenden limitar la presente materia objeto a una sola realización, sino que, más bien, abarcan todas las realizaciones posibles, tal como se describen.

20

Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa dentro del 15 % del valor numérico indicado; en otra realización, el término "aproximadamente" significa dentro del 10 % del valor numérico indicado.

25

Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "composición para el cuidado de la piel", "producto cosmético", "composición cosmética" y expresiones similares, incluyendo expresiones en plural, se pueden usar de manera indistinta. De manera específica, la expresión composición para el cuidado de la piel incluye composiciones que se pueden estregar, verter, rociar, o pulverizar sobre, introducir en o aplicar de otra manera al cuerpo humano, incluyendo la piel, o cualquier parte del mismo para la limpieza, el embellecimiento, el favorecimiento del atractivo o la alteración del aspecto, así como incluye composiciones previstas para su uso como componente de otro producto cosmético. La expresión "composición para el cuidado de la piel" y otras expresiones anteriores no excluyen el jabón e incluyen, de manera específica, composiciones tópicas para su aplicación en la piel humana.

30

Tal como se usa en el presente documento, los términos "un", "uno" y "una", o, en su defecto, "el" o "la", cuando se hace referencia a un componente ya desvelado, y la expresión "al menos uno/a" tendrán el mismo significado y se pueden usar de manera indistinta.

35

Tal como se usa en el presente documento, todos los porcentajes en peso (% en peso) se basan en el % en peso total de la composición para el cuidado de la piel, a menos que se especifique de otra manera. De manera adicional, todos los porcentajes de composición se basan en totales iguales al 100 % en peso, a menos que se especifique de otra manera.

40

#### *Composiciones para el cuidado de la piel:*

Las composiciones para el cuidado de la piel en el presente documento proporcionan una alternativa a otras composiciones que tienen AHA, mientras que, al mismo tiempo, proporcionan composiciones estables que tienen una acidez reducida, incluso en las realizaciones preferidas que tienen baja acidez y buena penetración en la piel.

45

Tal como se ha analizado anteriormente, si bien el uso de los AHA ha aumentado en la industria cosmética debido a los efectos beneficiosos que tienen los AHA sobre la piel, un inconveniente importante con el uso de los AHA es la naturaleza ácida de los compuestos. Por ejemplo, el ácido glicólico y el ácido láctico, que son AHA C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>, respectivamente, tienen, ambos, valores de pKa inferiores a 4. Véase, por ejemplo, W.M. Haynes, *CRC Handbook of Chemistry and Physics* 5-94 a 5-95 (94<sup>a</sup> ed. 2013). Esta acidez relativamente alta puede causar irritación y molestia al usuario, en especial, a los usuarios con piel sensible.

50

De manera sorprendente, se ha hallado que mediante el uso de al menos un diéster cíclico de un alfa hidroxácido y al menos un disolvente polar no acuoso, preferentemente al menos dos disolventes polares no acuosos, se pueden formar composiciones para el cuidado de la piel que tengan una acidez muy baja y una estabilidad buena, al tiempo que también permitan que el diéster cíclico penetre en la piel. Dado que las presentes composiciones para el cuidado de la piel tienen tal acidez baja, la irritación y la molestia asociadas a las composiciones tradicionales que contienen AHA se pueden minimizar o prevenir. De manera adicional, dado que la actual invención proporciona una forma para que el diéster cíclico penetre en la piel tras la aplicación tópica, el usuario puede obtener los beneficios asociados a los diésteres cíclicos y los AHA correspondientes.

55

60

Con el fin de reducir la irritación y la molestia asociadas a las composiciones que tienen AHA, en general, en las realizaciones preferidas, las composiciones para el cuidado de la piel pueden tener un pH de 5,5 a 8, más preferentemente de 6 a 8, e incluso más preferentemente, las composiciones para el cuidado de la piel pueden tener un pH de aproximadamente 7. Como alternativa, las composiciones para el cuidado de la piel se pueden formular con

65

otros componentes para tener un pH más bajo, incluyendo un pH de 3 a 8, más preferentemente de 3,5 a 7 e incluso más preferentemente de 3,8 a 4,2.

5 Asimismo, además del pH, en las realizaciones preferidas, las composiciones para el cuidado de la piel pueden tener una acidez del 2 % en peso o menos, más preferentemente del 1,5 % en peso o menos, a aproximadamente 20 °C. En otras realizaciones, las composiciones para el cuidado de la piel pueden tener una acidez del 1 % en peso o menos a aproximadamente 20 °C. La acidez de las composiciones para el cuidado de la piel se puede determinar mediante la cantidad de éster cíclico en la composición para el cuidado de la piel que se ha convertido en otra forma y no está en forma cíclica. De manera específica, la acidez de las composiciones para el cuidado de la piel se puede determinar mediante la cantidad de éster cíclico que se ha convertido en un dímero no cíclico ácido y la cantidad de éster cíclico que se ha convertido en los AHA de forma libre correspondientes, así como cualquier AHA que pueda haberse añadido a las composiciones.

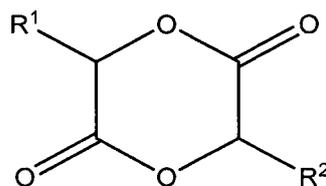
15 Las composiciones para el cuidado de la piel actuales también permiten que los diésteres cíclicos de un alfa hidroxiaácido, o las mezclas de diésteres cíclicos, penetren en la piel. En realizaciones particulares, las composiciones para el cuidado de la piel pueden mejorar la penetración de al menos un diéster cíclico de un alfa hidroxiaácido a través de al menos una capa de piel en al menos el 20 %, preferentemente al menos el 40 %, más preferentemente al menos el 60 % e incluso más preferentemente al menos el 80 % frente a las composiciones para el cuidado de la piel que no tienen al menos un disolvente polar no acuoso.

20 Además, en determinadas realizaciones, las composiciones para el cuidado de la piel pueden proporcionar una absorbancia de al menos 0,1, preferentemente al menos 0,2, más preferentemente al menos 0,3, para al menos una capa de piel, determinada mediante espectroscopía de reflectancia total atenuada (ATR)-FTIR a 1.766 cm<sup>-1</sup>. En las realizaciones particularmente preferidas, las composiciones para el cuidado de la piel pueden proporcionar una absorbancia de 0,1 a 1,5, preferentemente de 0,15 a 1,0 y más preferentemente de 0,2 a 0,8, para al menos una capa de piel, determinada mediante espectroscopía de reflectancia total atenuada (ATR)-FTIR a 1.766 cm<sup>-1</sup>.

*Diésteres cíclicos de un alfa hidroxiaácido:*

30 El diéster cíclico que se puede usar en la invención puede ser cualquier diéster cíclico de cualquier alfa hidroxiaácido. En las realizaciones preferidas, el diéster cíclico es un diéster C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, que se puede formar a partir de la dimerización de dos AHA C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>. A este respecto, el diéster cíclico puede ser un dímero cíclico de dos AHA idénticos o una combinación de dos AHA diferentes. Por ejemplo, el diéster cíclico puede estar formado por dos moléculas de ácido glicólico que dan como resultado glicólido, dos moléculas de ácido láctico que forman lactida o un ácido glicólico y una molécula de ácido láctico. De manera adicional, se abarcan todos los isómeros de los AHA, incluyendo todos los isómeros de lactida, tales como los isómeros D y L.

En determinadas realizaciones, el diéster cíclico puede tener la siguiente Fórmula:



(I)

40 en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquenoilo o alquinilo; y R<sup>2</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquenoilo o alquinilo. En las realizaciones preferidas, el diéster cíclico puede tener la Fórmula (I), en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o etilo; y R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo o etilo. En una realización más preferida, el diéster cíclico puede ser glicólido o lactida, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, ambos, hidrógeno o metilo, respectivamente.

45 De manera adicional, mientras que el diéster cíclico puede estar en una sola forma química, por ejemplo, glicólido o lactida, las composiciones para el cuidado de la piel de la invención actual también pueden tener mezclas de diversos diésteres cíclicos. En particular, las composiciones para el cuidado de la piel pueden tener mezclas de diésteres C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, incluyendo, pero sin limitación, mezclas de glicólido y lactida.

50 Con respecto a la cantidad de diéster cíclico en las composiciones para el cuidado de la piel actuales, las composiciones comprenden del 0,1 al 50 % en peso de al menos un diéster cíclico de un alfa hidroxiaácido. En realizaciones más preferidas, las composiciones para el cuidado de la piel pueden comprender del 0,5 al 25 % en peso, incluyendo del 1 al 20 % en peso, y más preferentemente del 1 al 10 % en peso de al menos un diéster cíclico. En realizaciones específicamente preferidas, las composiciones para el cuidado de la piel pueden comprender del 0,1 al 50 % en peso, incluyendo del 0,5 al 25 % en peso, y más preferentemente del 1 al 20 % en peso, incluyendo del 1

al 10 % en peso, de glicólido, lactida o combinaciones de los mismos. En realizaciones que tienen mezclas de diésteres cíclicos, preferentemente las composiciones para el cuidado de la piel pueden tener del 0,1 al 30 % en peso, más preferentemente del 1 al 20 % en peso, incluyendo del 1 al 10 % en peso, de glicólido. En otras realizaciones que tienen mezclas de diésteres cíclicos, preferentemente las composiciones para el cuidado de la piel pueden tener del 0,1 al 30 % en peso, más preferentemente del 1 al 20 % en peso, incluyendo del 1 al 10 % en peso, de lactida.

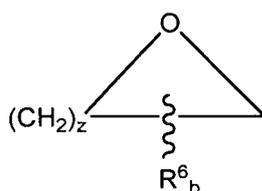
*Disolventes polares no acuosos:*

Se pueden usar diversos disolventes polares no acuosos en las composiciones para el cuidado de la piel actuales. Las composiciones para el cuidado de la piel tienen al menos un disolvente polar no acuoso y, en determinadas realizaciones preferidas, las composiciones para el cuidado de la piel pueden tener al menos dos disolventes polares no acuosos.

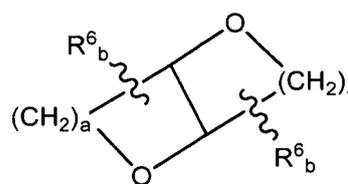
De manera específica, al menos un disolvente polar no acuoso en las composiciones para el cuidado de la piel actuales debería ser capaz de disolver un diéster cíclico de un alfa hidroxiaácido hasta cierto punto. A este respecto, en las realizaciones preferidas, el disolvente polar no acuoso puede disolver al menos el 1 % en peso, más preferentemente al menos el 5 % en peso e incluso más preferentemente al menos el 10 % en peso del diéster cíclico basado en el peso del disolvente en la composición para el cuidado de la piel. En las realizaciones particularmente preferidas, al menos un disolvente polar no acuoso puede disolver del 1 al 20 % en peso, más preferentemente del 5 al 20 % en peso e incluso más preferentemente del 10 al 20 % en peso del diéster cíclico basado en el peso del disolvente en la composición para el cuidado de la piel.

El disolvente polar no acuoso tiene una polaridad de 5 a 20, tal como se define en C.M. Hansen, *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook* (2ª ed. 2007) ("Hansen"). Además, en determinadas realizaciones, el disolvente polar no acuoso puede tener una polaridad de 8 a 18, tal como se define en Hansen.

Además de la polaridad, los disolventes no acuosos pueden tener un determinado potencial de enlace de hidrógeno, tal como se define en Hansen. En las realizaciones preferidas, el disolvente polar no acuoso puede tener un potencial de enlace de hidrógeno de al menos 5 hasta 30 y más preferentemente de al menos 5 hasta 25 e incluso más preferentemente de al menos 5 hasta 20, tal como se define en Hansen. En las realizaciones particularmente preferidas, el disolvente polar no acuoso puede tener un potencial de enlace de hidrógeno de al menos 5 hasta 25 y una polaridad de al menos 5 hasta 20, tal como se define en Hansen. Las realizaciones incluso más preferidas pueden tener un potencial de enlace de hidrógeno de 6 a 10 y pueden tener una polaridad de 7 a 11, tal como se define en Hansen. El al menos un disolvente polar no acuoso de la composición para el cuidado de la piel es un disolvente de Fórmula (III), Fórmula (IV) o mezclas de los mismos:



(III)



(IV)

en donde R<sup>6</sup> es un alquilo, éter, éster, amida, amina o combinaciones de los mismos; a es de 1 a 3; b es de 1 a 5; y z es de 1 a 3. Preferentemente, R<sup>6</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, grupo ariloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o combinaciones de los mismos y, más preferentemente, R<sup>6</sup> es un metoxi, etoxi o combinaciones de los mismos. Además, en las realizaciones preferidas, b es de 1 a 4 y más preferentemente de 1 a 3.

En las realizaciones particularmente preferidas, el disolvente polar no acuoso puede ser una mezcla de disolventes de Fórmula (III) y (IV).

Los ejemplos no limitantes de realizaciones particularmente preferidas del disolvente polar no acuoso pueden incluir dimetil éter de isosorbida también conocida como "isosorbida de dimetilo").

Las composiciones para el cuidado de la piel actuales comprenden del 50 al 99,9 % en peso de al menos un disolvente polar no acuoso y más preferentemente pueden comprender del 75 al 99,5 % en peso, incluso más preferentemente del 80 al 99 % en peso, del disolvente polar no acuoso. Tal como se ha indicado previamente, el disolvente polar no acuoso puede incluir mezclas de disolventes, incluyendo mezclas de al menos dos disolventes polares no acuosos, teniendo las mezclas un porcentaje en peso final de acuerdo con los intervalos anteriores basados en el porcentaje en peso total de la composición.

*Otros componentes:*

Otros compuestos cosméticos activos, compuestos farmacéuticos activos, o mezclas de los mismos, se pueden incluir en las composiciones para el cuidado de la piel actuales. Los ejemplos no limitantes pueden incluir compuestos que mejoran o erradican las manchas de la edad, la queratosis y las arrugas; exfoliantes, analgésicos; anestésicos; agentes antiacné; antibacterianos; agentes antilevadura; agentes antifúngicos; agentes antiviricos; agentes anticaspa; agentes antidermatitis; agentes antipruríticos; antieméticos; agentes antiinflamatorios; agentes antihiperqueratolíticos; hidratantes; antitranspirantes; agentes antipsoriáticos; agentes antiseborreicos; acondicionadores para el cabello y agentes para el tratamiento del cabello; agentes antienvjecimiento; agentes antiasmáticos y broncodilatadores; agentes de protección solar; agentes antihistaminicos; agentes para el aclaramiento de la piel; agentes despigmentantes; vitaminas; corticoesteroides; agentes curtientes; hormonas; retinoides; agentes cardiovasculares tópicos y otros productos dermatológicos.

En general, otros componentes activos pueden estar presentes hasta el 15 % en peso, preferentemente hasta el 10 % en peso y más preferentemente hasta el 5 % en peso. De manera más específica, las composiciones para el cuidado de la piel actuales pueden tener del 0 al 15 % en peso, preferentemente del 0 al 10 % en peso e incluso más preferentemente del 0 al 5 % en peso de componentes activos adicionales.

Asimismo, las composiciones para el cuidado de la piel tienen agua presente en una cantidad de menos del 1 % en peso, más preferentemente del 0,5 % en peso o menos, incluso más preferentemente del 0,25 % en peso o menos y lo más preferentemente del 0,1 % en peso o menos. En las realizaciones particularmente preferidas, las composiciones para el cuidado de la piel pueden ser relativamente anhidras sin agua presente hasta menos del 1 % en peso, más preferentemente menos del 0,5 % en peso, incluso más preferentemente menos del 0,1 % en peso, incluyendo agua residual. A este respecto, las composiciones para el cuidado de la piel pueden tener al menos un eliminador de agua, incluyendo, pero sin limitación, sílice pirógena, aluminosilicato, silicato de aluminio, incluyendo silicato de aluminio y magnesio, octenilsuccinato de almidón de aluminio y combinaciones de los mismos. El eliminador de agua puede estar presente hasta el 15 % en peso, preferentemente hasta el 10 % en peso y más preferentemente hasta el 5 % en peso.

Diversos tensioactivos, emulsionantes, agentes gelificantes, estabilizantes, plastificantes, agentes de reología, y combinaciones de los mismos, se pueden añadir a las composiciones para el cuidado de la piel actuales. De manera específica, como ejemplo no limitante, se puede añadir al menos un tensioactivo para homogeneizar las composiciones para el cuidado de la piel. Los tensioactivos, emulsionantes, agentes gelificantes, estabilizantes, plastificantes, agentes de reología, y combinaciones de los mismos, pueden estar presentes hasta el 15 % en peso y preferentemente hasta el 10 % en peso.

Además de los diésteres cíclicos, las composiciones para el cuidado de la piel pueden tener presentes AHA. Si bien la cantidad de AHA, en general, puede ser menor que la cantidad de diésteres cíclicos, las composiciones actuales pueden tener hasta el 5 % en peso de AHA presentes, más preferentemente hasta el 2 % en peso de AHA presentes e incluso más preferentemente hasta el 1 % de AHA presentes. Los AHA específicamente preferidos pueden incluir ácido glicólico, ácido láctico o combinaciones de los mismos. Además, si los AHA están presentes en las composiciones para el cuidado de la piel, los AHA se pueden añadir a las composiciones, además de los diésteres cíclicos, o los AHA se pueden producir mediante la hidrólisis de los diésteres cíclicos de los alfa hidroxiácidos. Sin embargo, con el fin de minimizar la posible irritabilidad de las composiciones para el cuidado de la piel y dentro de los intervalos generales de pH y acidez indicados anteriormente para las composiciones, la cantidad de AHA presentes, ya sea como componente añadido o por hidrólisis del diéster cíclico, debe ser relativamente baja y de acuerdo con los intervalos anteriores.

Además de los otros compuestos activos, otros compuestos inactivos, tales como, pero sin limitación, colorantes, fragancias, compuestos abrasivos, incluyendo dióxido de sílice, resinas poliméricas, arcillas y combinaciones de los mismos se pueden añadir a las composiciones para el cuidado de la piel. En general, los componentes inactivos pueden estar presentes hasta el 5 % en peso, preferentemente hasta el 2,5 % en peso y más preferentemente hasta el 1 % en peso. De manera más específica, las composiciones para el cuidado de la piel actuales pueden tener del 0 al 5 % en peso, preferentemente del 0 al 2,5 % en peso e incluso más preferentemente del 0 al 1 % en peso de los compuestos inactivos.

*Método de elaboración de las composiciones para el cuidado de la piel:*

Las composiciones para el cuidado de la piel actuales se pueden elaborar en diversas formas, incluyendo en un proceso continuo o en un proceso por lotes. Por ejemplo, como ejemplo no limitante, todos los componentes, incluyendo el al menos un diéster cíclico de un alfa hidroxiácido y el al menos un disolvente polar no acuoso, se pueden añadir en conjunto al mismo tiempo en las cantidades indicadas anteriormente. Como alternativa, como otro ejemplo no limitante, determinados componentes, tales como el al menos un diéster cíclico y el al menos un disolvente polar no acuoso, se pueden añadir en primer lugar, con otros componentes, incluyendo el/los diéster/es cíclico/s adicional/es, el/los disolvente/s polar/es no acuoso/s, o ambos, añadidos posteriormente.

En determinadas realizaciones, las composiciones para el cuidado de la piel se pueden elaborar mediante la adición del al menos un diéster cíclico de un alfa hidroxilácido y el al menos un disolvente polar no acuoso en conjunto para formar una mezcla sustancialmente homogénea. A este respecto, la mezcla sustancialmente homogénea puede tener menos del 5 % en peso, más preferentemente menos del 1 % en peso, incluso más preferentemente menos del 0,5 % en peso y lo más preferentemente menos del 0,1 % en peso del diéster cíclico de un alfa hidroxilácido y/o el disolvente polar no acuoso en una fase separada de la mezcla.

Además del método usado para añadir en conjunto los diversos componentes de las composiciones para el cuidado de la piel, incluyendo el diéster cíclico de un alfa hidroxilácido y el al menos un disolvente polar no acuoso, los componentes se pueden calentar para elaborar una mezcla sustancialmente homogénea. De manera específica, como ejemplo no limitante, el diéster cíclico y el disolvente polar no acuoso se pueden calentar hasta una temperatura por debajo del punto de ebullición del disolvente. En otras realizaciones no limitantes, el al menos un disolvente polar no acuoso se puede calentar hasta una temperatura por debajo del punto de ebullición del disolvente y, a continuación, el diéster cíclico se puede añadir al disolvente.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de las composiciones para el cuidado de la piel preferidas y no pretenden ser limitaciones de las mismas. Todos los valores numéricos dados están en porcentaje en peso y todos los porcentajes de composición del producto se basan en totales iguales al 100 % en peso, a menos que se especifique de otra manera.

#### Métodos de ensayo:

**Ensayo de acidez:** El ensayo de acidez determinó la cantidad de formación de ácido en un ejemplo sometido a ensayo y se realizó mediante titulación. Se usó un aparato Titulador DL58 Mettler Toledo equipado con un electrodo DM140-SC Mettler Toledo para realizar la titulación potenciométrica para determinar la acidez del ejemplo sometido a ensayo. El titulante consistió en el 71 % en peso de tolueno, el 19 % en peso de metanol y el 10 % en peso de hidróxido de tetrabutilamonio 1N. La titulación se realizó a temperatura ambiente, lo que significa a aproximadamente 20 °C. Los resultados de la formación de ácido se indican como porcentaje en peso de ácido de la conversión de glicólido o lactida en la forma de dímero no cíclico ácido y ácido glicólico o ácido láctico, respectivamente. El porcentaje en peso de ácido se calcula basándose en el peso molecular del ácido glicólico o ácido láctico, respectivamente.

**Ensayo de relajación térmica:** El ensayo de relajación térmica simula la estabilidad de almacenamiento. Cada ejemplo sometido a ensayo se dividió en una muestra a temperatura ambiente ("TA") y una muestra con relajación térmica ("Con relajación térmica"). Las muestras con relajación térmica se colocaron en un horno VWR 1410 a 54 °C durante catorce (14) días, después de lo que las muestras con relajación térmica se retiraron del horno y se sometieron a ensayo para determinar la cantidad de formación de ácido usando el Ensayo de acidez. Las muestras a temperatura ambiente se sometieron a ensayo sin relajación térmica en horno para determinar la cantidad de formación de ácido usando el Ensayo de acidez.

**Ensayo de penetración en la piel:** El ensayo de penetración en la piel determinó la deposición, penetración y conversión del éster cíclico sometido a ensayo en los alfa hidroxilácidos correspondientes en las capas externas de piel porcina *ex vivo* mediante el uso de espectroscopía de reflectancia total atenuada (ATR)-FTIR y extracción de cinta. La absorbancia resultante indicada se determinó a 1.766 cm<sup>-1</sup>. El espectrómetro FTIR usado fue un Nicolet 700 FT-IR de Thermo Electron Corporation. Se usó cinta Scotch® Magic™ para la extracción de cinta, que está disponible a través de 3M, St. Paul, Minnesota, EE.UU.

#### Procedimiento:

Etapa 1: una muestra de piel porcina se lavó con agua;  
 Etapa 2: a continuación, la piel porcina se sometió a barrido usando ATR-FTIR como control ("Capa de control");  
 Etapa 3: cada composición que se sometió a ensayo, tal como se indica, a continuación, en las tablas, se aplicó después a la piel porcina y se dejó reposar durante dos (2) horas a 34 °C;  
 Etapa 4: después de dos (2) horas, el exceso de composición se retiró de la superficie de la piel porcina;  
 Etapa 5: a continuación, la piel porcina se sometió a barrido mediante ATR-FTIR como superficie ("Capa de superficie");  
 Etapa 6: a continuación, se aplicó una tira de cinta de manera uniforme al área sometida a ensayo sobre la piel porcina;  
 Etapa 7: la tira de cinta se retiró después de la piel porcina;  
 Etapa 8: la piel porcina se sometió a barrido después mediante ATR-FTIR controlando la absorbancia a 1.766 cm<sup>-1</sup> y registrando el resultado como "Capa de piel 1"; y  
 Etapa 9: las Etapas 3-8 se repitieron nueve (9) veces más, numerándose, por consiguiente, cada capa de piel barrida posterior. En particular, las capas de piel 1-10 corresponden al número de veces que se aplicó y se retiró una tira de cinta de la muestra de piel y la muestra de piel se sometió a barrido mediante ATR-FTIR.

**Materiales:**

"DMI" es isosorbida de dimetilo, también conocido como dimetil éter de isosorbida, que está disponible a través de Grant Industries Inc., Elmwood Park, Nueva Jersey, EE.UU.

"EtOH" es etanol, que está disponible a través de Macron Chemicals, Center Valley, Pensilvania, EE.UU.

"Ácido glicólico" es el ácido glicólico DuPont™ Glypure®, que está disponible a través de E. I. Du Pont de Nemours & Co. Inc., Wilmington, Delaware, EE.UU.

"Glicólido" es un diéster cíclico C<sub>4</sub> formado a partir de ácido glicólico que tiene una pureza de al menos el 99 % en peso.

"Lactida" es L-lactida, que está disponible a través de TCI Tokyo Chemical Industry Co., Ltd, Tokio, Japón.

"PG" es propilen glicol, que está disponible a través de J.T Baker, Phillipsburg, Nueva Jersey, EE.UU.

"Agua" es agua desionizada.

Ejemplo de referencia 1:

Se preparó una composición para el cuidado de la piel de 100 g mediante la adición de 89 g de etanol, 10 g de polipropilen glicol y 1 g de glicólido en un recipiente de mezclado y el mezclado de los componentes entre sí usando un agitador magnético hasta obtener una mezcla homogénea.

La mezcla homogénea se sometió a ensayo después para determinar la acidez, cuyos resultados se indican en la Tabla 1.

Ejemplo de referencia 2:

Se preparó una composición para el cuidado de la piel de 100 g de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que el etanol no se secó antes de mezclarse con el polipropilen glicol y el glicólido.

Ejemplo comparativo 1:

Se preparó una composición comparativa de 100 g de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se añadió 1 g de agua al etanol, polipropilen glicol y glicólido y se usaron 88 g de etanol.

Ejemplo comparativo 2:

Se preparó una composición comparativa de 100 g de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se añadieron 5 g de agua al etanol, polipropilen glicol y glicólido y se usaron 84 g de etanol.

Tabla 1

Ingrediente (% en peso)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2
EtOH	89	89	88	84
PG	10	10	10	10
Glicólido	1	1	1	1
Agua	-	-	1	5
T.A. - % de formación de ácido	1,4	1,9	4,3	9,9
Con relajación térmica - % de formación de ácido	1,5	2,0	5,2	14,3

Ejemplo de referencia 3:

Se preparó una composición para el cuidado de la piel de 100 g de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 1 g de lactida en lugar de 1 g de glicólido. La mezcla homogénea se sometió a ensayo después para determinar la acidez, cuyos resultados se indican en la Tabla 2.

Ejemplo comparativo 3:

Se preparó una composición comparativa de 100 g de la misma manera que en el Ejemplo comparativo 1, con la excepción de que se usó 1 g de lactida en lugar de 1 g de glicólido.

Ejemplo comparativo 4:

- 5 Se preparó una composición comparativa de 100 g de la misma manera que en el Ejemplo comparativo 2, con la excepción de que se usó 1 g de lactida en lugar de 1 g de glicólido.

Tabla 2

Ingrediente (% en peso)	Ejemplo 3	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4
EtOH	89	88	84
PG	10	10	10
Lactida	1	1	1
Agua	-	1	5
T.A. - % de formación de ácido	0,8	1,4	7,0
Con relajación térmica - % de formación de ácido	0,1	2,1	6,9

Ejemplo 4:

- 10 Se preparó una composición para el cuidado de la piel de 100 g mediante la adición de 90 g de isosorbida de dimetilo y 10 g de glicólido en un recipiente de mezclado y el mezclado de los componentes entre sí usando un agitador magnético hasta obtener una mezcla homogénea.
- 15 La mezcla homogénea se sometió a ensayo después para determinar la acidez, cuyos resultados se indican en la Tabla 3.

Ejemplo comparativo 5:

- 20 Se preparó una composición para el cuidado de la piel comparativa de 100 g de la misma manera que en el Ejemplo 4, con la excepción de que se usaron 10 g de ácido glicólico en lugar de 10 g de glicólido.

Tabla 3

Ingrediente (% en peso)	Ejemplo 4	Ej. comp. 5
DMI	90	90
Glicólido	10	-
Ácido glicólico	-	10
T.A. - % de formación de ácido	0,5	101,1
Con relajación térmica - % de formación de ácido	0,0	88,1

Ejemplo 5

- 25 Se preparó una composición para el cuidado de la piel de 100 g mediante la adición de 99 g de isosorbida de dimetilo y 1 g de glicólido en un recipiente de mezclado y el mezclado de los componentes entre sí usando un agitador magnético hasta obtener una mezcla homogénea.
- 30 La mezcla homogénea se sometió a ensayo después para determinar la penetración en la piel, cuyos resultados se indican en la Tabla 4.

Ejemplo 6

- 35 Se preparó una composición para el cuidado de la piel de 100 g de la misma manera que en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usaron 95 g de isosorbida de dimetilo y 5 g de glicólido en lugar de 99 g de isosorbida de dimetilo y 1 g de glicólido, respectivamente.

Ejemplo 7

- 40 Se preparó una composición para el cuidado de la piel de 100 g de la misma manera que en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usaron 90 g de isosorbida de dimetilo y 10 g de glicólido en lugar de 99 g de isosorbida de dimetilo y 1 g de glicólido, respectivamente.

Ejemplo 8

Se preparó una composición para el cuidado de la piel de 100 g de la misma manera que en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usaron 85 g de isosorbida de dimetilo y 15 g de glicólido en lugar de 99 g de isosorbida de dimetilo y 1 g de glicólido, respectivamente.

5

Tabla 4

Ingrediente (% en peso)	Control	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
DMI	-	99	95	90	85
Glicólido	-	1	5	10	15
Agua	100	-	-	-	-
Capa de control	0,08	0,1	0,09	0,07	0,1
Capa de superficie	0,05	0,15	0,43	0,65	1,39
Capa de piel 1	0,05	0,11	0,27	0,42	0,76
Capa de piel 2	0,07	0,11	0,12	0,29	0,68
Capa de piel 3	0,05	0,09	0,15	0,18	0,27
Capa de piel 4	0,04	0,11	0,12	0,14	0,3
Capa de piel 5	0,05	0,09	0,13	0,12	0,24
Capa de piel 6	0,05	0,06	0,12	0,12	0,24
Capa de piel 7	0,05	0,07	0,14	0,1	0,2
Capa de piel 8	0,06	0,06	0,12	0,11	0,26
Capa de piel 10	0,07	0,07	0,13	0,12	0,18

La penetración en la piel de los Ejemplos 5 - 8 se muestra arriba en la Tabla 4 y se ilustra en la Fig. 1. La absorbancia para cada capa de piel se determinó a 1.766 cm<sup>-1</sup>, que es una región donde el glicólido absorbe bien, mientras que el dímero no cíclico y el ácido glicólico absorben menos. Por consiguiente, una capa de piel que demuestra un valor de absorbancia más alto a 1.766 cm<sup>-1</sup> se correlaciona con una mayor concentración de glicólido en esa capa de piel. A este respecto, las propiedades de penetración en la piel se pueden determinar mediante la medición de la concentración de glicólido en diversas capas de piel.

10

Los Ejemplos 5 - 8, en general, muestran propiedades de penetración en la piel significativamente mejores en comparación con el control. De manera adicional, los Ejemplos 5 - 8 demuestran propiedades mejoradas de penetración en la piel del glicólido en las primeras varias capas de piel, en especial, a medida que aumenta la concentración de glicólido. Incluso en capas de piel más profundas, se puede mejorar de manera significativa la penetración de glicólido, tal como lo demuestran los Ejemplos 6 - 8.

20

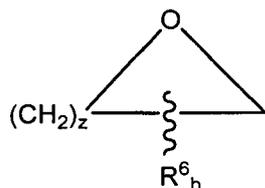
**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para el cuidado de la piel, que comprende:

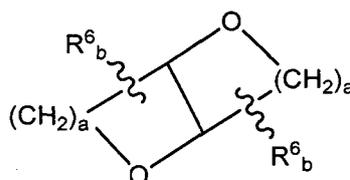
- 5 (a) el 0,1 - 50 % en peso de al menos un diéster cíclico de un alfa hidroxiácido; y
- (b) el 50 - 99,9 % en peso de al menos un disolvente polar no acuoso, que tiene una polaridad de 5 a 20, tal como se define en C.M. Hansen, Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook, 2ª edición 2007;

en donde la composición comprende menos del 1 % en peso de agua,

10 y el al menos un disolvente polar no acuoso es un disolvente de Fórmula (III), Fórmula (IV) o mezclas de los mismos:



(III)



(IV)

15 en donde R<sup>6</sup> es un alquilo, éter, éster, amida, amina o combinaciones de los mismos; a es de 1 a 3; b es de 1 a 5; y z es de 1 a 3.

2. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 1, en la que R<sup>6</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, un grupo ariloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o combinaciones de los mismos, preferentemente metoxi, etoxi o combinaciones de los mismos y/o en la que b es de 1 a 4 y preferentemente de 1 a 3.

20 3. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 1, en la que el diéster cíclico es un dímero de diéster C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> de dos alfa hidroxiácidos C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

25 4. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 1, en la que el diéster cíclico es glicólido, lactida o mezclas de los mismos.

5. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 1, que comprende el 1 - 20 % en peso del diéster cíclico.

30 6. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 1, en la que el disolvente polar no acuoso tiene una polaridad de 8 a 18.

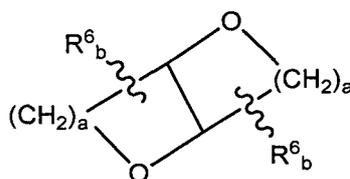
7. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 1, que comprende el 80 - 99 % en peso del disolvente polar no acuoso.

35 8. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 1, que comprende al menos dos disolventes polares no acuosos, preferentemente, en donde los dos disolventes polares no acuosos tienen, cada uno, una polaridad de 8 a 18.

40 9. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 1, que comprende el 0,5 % en peso o menos de agua.

10. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 1, que comprende:

- 45 (a) el 1 - 20 % en peso de glicólido, de lactida o combinaciones de los mismos; y
- (b) el 80 - 99 % en peso de al menos un disolvente polar no acuoso que tiene una polaridad de 7 a 11, un potencial de enlace de hidrógeno de 6 a 10 y que tiene la Fórmula (IV):



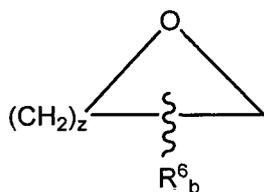
(IV)

en donde  $R^6$  se selecciona de un grupo alcoxi  $C_1-C_5$ , un grupo ariloxi  $C_1-C_5$  o combinaciones de los mismos; a es de 1 a 3; y b es de 1 a 3.

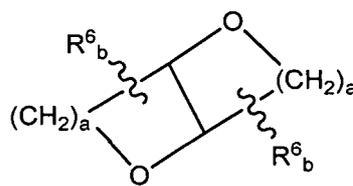
5 11. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 10, en la que el disolvente polar no acuoso es dimetil éter de isosorbida.

12. Un método de elaboración de una composición para el cuidado de la piel, que tiene al menos un diéster cíclico de un alfa hidroxiaácido y al menos un disolvente polar no acuoso, comprendiendo el método mezclar: (a) el 0,1 - 50 % en peso de al menos un diéster cíclico de un alfa hidroxiaácido; y (b) el 50 - 99,9 % en peso de al menos un disolvente polar no acuoso, que tiene una polaridad de 5 a 20, tal como se define en C.M. Hansen, Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook, 2ª edición 2007, para formar una mezcla; en donde la composición comprende menos del 1 % en peso de agua,

15 y el al menos un disolvente polar no acuoso es un disolvente de Fórmula (III), Fórmula (IV) o mezclas de los mismos:



(III)



(IV)

en donde  $R^6$  es un alquilo, éter, éster, amida, amina o combinaciones de los mismos; a es de 1 a 3; b es de 1 a 5; y z es de 1 a 3.

20 13. El método de la reivindicación 12, en donde  $R^6$  es un grupo alcoxi  $C_1-C_5$ , un grupo ariloxi  $C_1-C_5$  o combinaciones de los mismos, preferentemente metoxi, etoxi o combinaciones de los mismos y/o en donde b es de 1 a 4 y preferentemente de 1 a 3.

25 14. El método de la reivindicación 12, en el que al menos dos disolventes polares no acuosos se mezclan con el al menos un diéster cíclico de un alfa hidroxiaácido, preferentemente, en donde los dos disolventes polares no acuosos tienen, cada uno, una polaridad de 8 a 18.

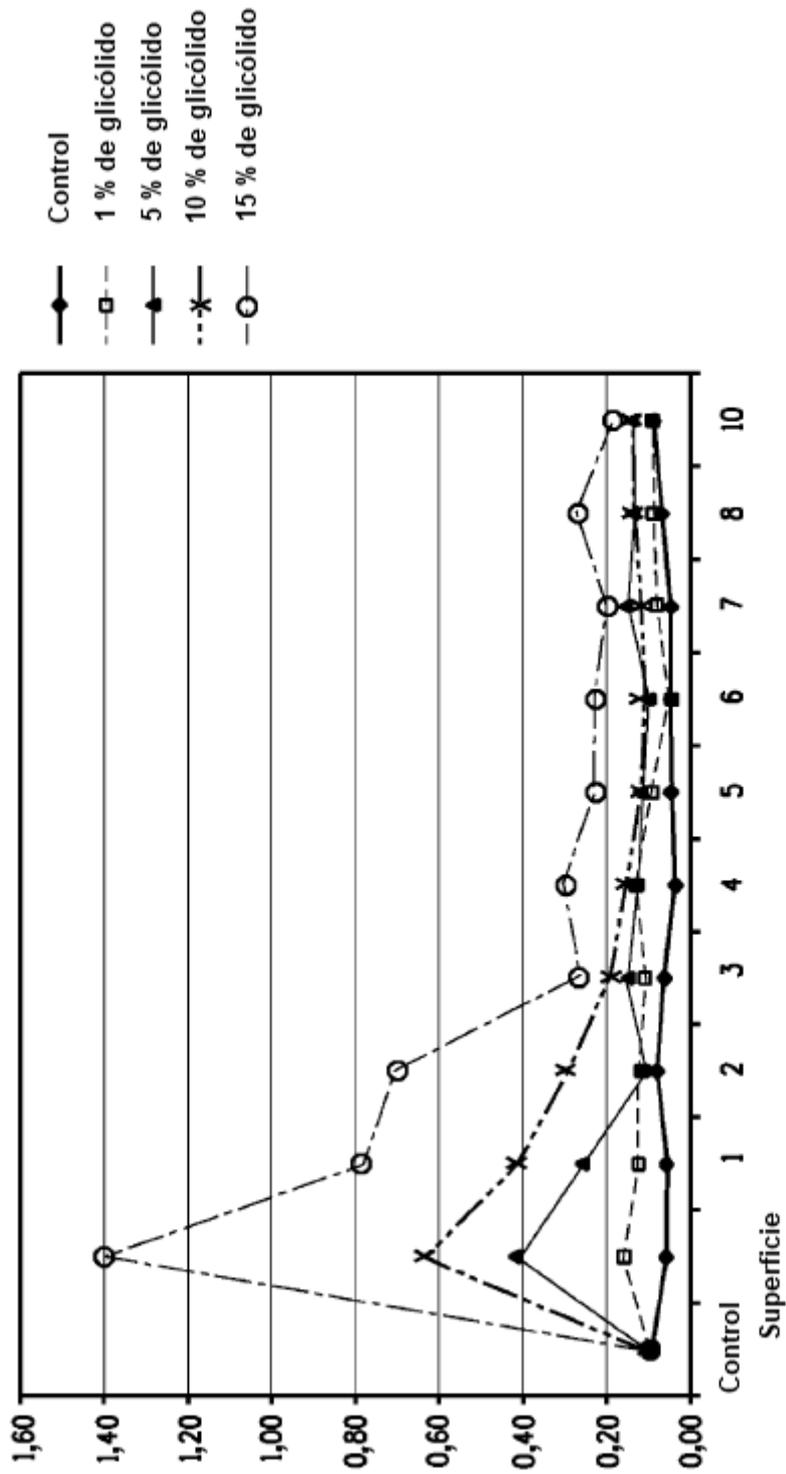


FIG. 1